

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. КАРАЗІНА

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

за редакцією
проф. М. І. Яблучанського
проф. В. М. Савченка

Харків – 2011

Рецензенти:

д. м. н., проф., зав. кафедри терапії та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України **А. Г. Опарін**;

д. м. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини №1 Донецького національного медичного університету імені М. Горького МОЗ України, Член правління асоціації кардіологів України **М. Т. Ватутін**.

Затверджено до друку рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Рекомендовано до друку Проблемною комісією «Клінічна фармакологія та клінічна фармація» АМН та МОЗ України

Клінічна фармакологія : Підручник для студентів і лікарів / [Абдуєва Ф. М., Бичкова О. Ю., Бондаренко І. О. та ін.]; за загальною редакцією М. І. Яблучанського та В. М. Савченка. – Х. : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2011. – 405 с.

У підручнику повно та стисло висвітлено питання загальної і приватної клінічної фармакології. У розділі загальної клінічної фармакології розглядаються номенклатура та класифікаційна система АТС лікарських препаратів, клінічна фармакокінетика (основні шляхи запровадження та всмоктування лікарських препаратів, їх розподіл в організмі, метаболізм (біотрансформація), у тому числі при лікарських взаємодіях, виведення з організму, біодоступність і біоеквівалентність), клінічна фармакодинаміка (клінічна оцінка дії, механізми дії, дозування, вибірковість і побічна дія, клінічна фармакодинаміка в клінічній фармакогенетиці лікарських препаратів, особливості у вагітних і при лактації, у осіб похилого та старечого віку, фармакодинамічної взаємодії), загальні підходи до фармакотерапії (види та принципи фармакотерапії, загальні підходи до використання лікарських препаратів, фармакотерапія в дзеркалі генетичної унікальності людини), лікарська безпека, ідіосинкразія та несприятливі ефекти лікарських препаратів (доклінічні, клінічні, місце плацебо в клінічних випробуваннях), державне регулювання лікарських препаратів. В основу приватної клінічної фармакології покладена класифікаційна система лікарських препаратів АТС. Викладена клінічна фармакологія засобів, що впливають на травну систему та метаболізм, систему крові та гемопоез, серцево-судинну систему, кортикостероїдів для системного використання, антибактеріальних для системного використання, що впливають на опорно-руховий апарат, діють на респіраторну систему.

Цільова аудиторія – студенти медичних факультетів, лікарі-інтерни вищих медичних навчальних закладів і закладів післядипломної медичної освіти, представники терапевтичних спеціальностей.

Усі права захищені. Репродукування будь-яким способом, розповсюдження або передача даного виробу заборонена без попередньої згоди з видавництвом ХНУ імені В. Н. Каразіна

© Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2011

© Абдуєва Ф. М., Бичкова О. Ю.,
Бондаренко І. О., Бурда І. Ю.,
Власенко О. О., Єгорова А. Ю.,
Кулик В. Л., Кулик О. Л.,
Лисенко Н. В., Макієнко Н. В.,
Мальцева М. С., Мартим'янова Л. О.,
Савченко В. М., Солдатенко І. В.,
Томіна О. Є., Фомич Г. М.,
Яблучанський М. І., 2011

© Макет обкладинки, Дончик І. М., 2011

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ	8
1.1. НОМЕНКЛАТУРА ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	9
1.2. КЛАСИФІКАЦІЙНА СИСТЕМА АТС ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	11
1.3. КЛІНІЧНА ФАРМАКОКІНЕТИКА	14
1.3.1. Основні показники фармакокінетики лікарських препаратів	14
1.3.2. Основні шляхи введення та всмоктування лікарських препаратів	15
1.3.3. Розподіл лікарських препаратів в організмі	19
1.3.4. Скріплення та накопичення лікарських препаратів в організмі	20
1.3.5. Метаболізм (біотрансформація) лікарських препаратів	21
1.3.6. Метаболізм лікарських препаратів при лікарських взаємодіях	23
1.3.7. Виведення лікарських препаратів з організму	23
1.3.8. Біодоступність і біоеквівалентність лікарських препаратів	24
1.4. КЛІНІЧНА ФАРМАКОДИНАМІКА	26
1.4.1. Клінічна оцінка дії лікарських препаратів	26
1.4.2. Механізми дії лікарських препаратів	26
1.4.3. Дозування лікарських препаратів	27
1.4.4. Вибірковість і побічна дія лікарських препаратів	28
1.4.5. Клінічна фармакодинаміка в клінічній фармакогенетиці лікарських препаратів	29
1.4.6. Фармакодинамічна взаємодія	32
1.5. ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ	34
1.5.1. Види лікарської терапії	35
1.5.2. Принципи лікарської терапії	35
1.5.3. Мета і завдання терапії	36
1.5.4. Підхід до пацієнта	36
1.5.5. Співпраця з пацієнтом і мікрооточенням	37
1.5.6. Загальні підходи до використання лікарських препаратів	37
1.5.7. Акценти на комбінованій лікарській терапії	39
1.5.8. Фармакотерапія в дзеркалі генетичної унікальності людини	39
1.6. ЛІКАРСЬКА БЕЗПЕКА	41
1.6.1. Моніторинг лікарських препаратів	53
1.7. ВИПРОБУВАННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	56
1.7.1. Доклінічні випробування	56
1.7.2. Клінічні випробування	57
1.7.3. Місце плацебо в клінічних випробуваннях	61
1.7.4. Кінцеві крапки в оцінці ефективності фармакологічних засобів	62
1.8. ДЕРЖАВНЕ РЕГУЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	64
РОЗДІЛ 2. ПРИВАТНА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ	66
A: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ТРАВНУ СИСТЕМУ ТА МЕТАБОЛІЗМ	67
A02. Антацидні, противиразкові та вітрогінні засоби	67
A02A. Антациди	67
A02B. Засоби для лікування пептичної виразки	75
A02BA. Блокатори H ₂ -гістамінових рецепторів	75
A02BC. Інгібітори протонного насосу	84
A02BD. Комбінації для ерадикації <i>Helicobacter pylori</i>	91
A05. Засоби, що вживаються при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів	94
A05A. Засоби, що вживаються при біліарній патології	94
A05AA. Препарати жовчних кислот	94

A05B. Препарати, які вживаються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини	100
A05BA. Гепатотропні препарати	100
A09. Засоби замісної терапії, що вживаються при розладах травлення, включаючи ферментні препарати	108
A09A. Засоби замісної терапії, що вживаються при порушеннях травлення, включаючи ферменти	108
A09AA. Препарати ферментів	108
B: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ ТА ГЕМОПОЕЗ.....	115
B01. Антитромботичні засоби	115
B01A. Антитромботичні засоби	115
B01AA. Антагоністи вітаміну К.....	115
B01AB. Група гепарину	125
B01AC. Антиагреганти	139
B01AD. Ферменти.....	152
B03. Антианемічні засоби.....	166
B03A. Препарати заліза.....	166
B03B. Препарати вітаміну B ₁₂ і фолієвої кислоти.....	173
B03X. Інші антианемічні препарати (Еритропоетин)	180
C: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ	185
C01. Препарати для лікування захворювань серця.....	185
C01A. Серцеві глікозиди	185
C01B. Антиаритмічні препарати I і III класу.....	192
C01BA – C01BC. Антиаритмічні препарати I класу.....	192
C01BD. Антиаритмічні препарати III класу.....	202
C01D. Вазоділататори, що використовуються у кардіології.....	208
C03. Сечогінні препарати.....	218
C07. Блокатори бета-адренорецепторів	227
C08. Антагоністи кальцію.....	238
C09. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему	246
C09A. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту	246
C09C. Прості препарати антагоністів ангіотензину II	257
C09CA. Препарати антагоністів ангіотензину II	257
C10. Гіполіпідемічні засоби.....	265
C10A. Препарати, що знижують концентрацію холестерину та тригліцеридів у сироватці крові	265
C10AA. Інгібітори ГМГ КоА-редуктази.....	265
H: ГОРМОНАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВЖИВАННЯ (ЗА ВИНЯТКОМ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ)	275
H02. Кортикостероїди для системного вживання	275
H02A. Прості препарати кортикостероїдів для системного вживання ...	275
H02AB. Глюкокортикоїди	275
J: ПРОТИМІКРОБНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ	293
J01. Антибактеріальні засоби для системного використання.....	293
J01A. Тетрацикліни	293
J01C. Бета-лактамі антибіотики, пеніциліни.....	301
J01D. Інші бета-лактамі антибіотики	310
J01DB. Цефалоспоринові антибіотики.....	310
J01DF. Монобактами	321
J01DH. Карбапенеми	324

<i>J01F. Макролідні антибіотики</i>	332
<i>J01G. Аміноглікозиди</i>	343
<i>J01M. Антибактеріальні засоби групи хінолонів</i>	353
<i>J01MA. Фторхінолони</i>	353
М: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ОПОРНО-РУХОВИЙ АПАРАТ	363
M01. Протизапальні та протиревматичні засоби	363
<i>M01A. Нестероїдні протизапальні засоби</i>	363
Р: ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ НА РЕСПІРАТОРНУ СИСТЕМУ	378
R03. Протиастматичні засоби	378
<i>R03A. Адренергічні препарати для інгаляційного застосування</i>	378
<i>R03B. Інші протиастматичні засоби для інгаляційного застосування</i>	385
<i>R03BB. Антихолінергічні засоби</i>	385
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ	391
АЛФАВІТНИЙ ПОКАЖЧИК	393
ВІДПОВІДІ НА ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ	397
БІБЛІОГРАФІЧНИЙ ОПИС ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	399
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	404

ВСТУП

Клінічна фармакологія – галузь клінічної медицини, що вивчає фармакологічну дію, безпеку та раціональне використання лікарських препаратів у людини, розробляє принципи та методи вивчення їх дії у клінічних умовах, а також фармакологічне забезпечення лікувально-діагностичного процесу.

Вона ділиться на загальну та приватну. Загальна визначає основні принципи клінічної фармакології, а приватна – її додатки від конкретних напрямів клінічної практики до рівня окремих нозологічних форм і клінічних синдромів.

Основними завданнями клінічної фармакології є випробування нових фармакологічних засобів і переоцінка тих, що вже використовуються, розробка методів їх ефективного та безпечного застосування, організація інформаційних служб і консультативна допомога фахівцям, а також навчання студентів і лікарів.

Оволодіння клінічною фармакологією потребує глибоких знань в області медичних і суміжних наук.

З фундаментальних медичних наук визначальне значення мають анатомія, гістологія, фізіологія, біоорганічна хімія, біохімія, патологія, мікробіологія, імунологія та фармакологія.

Всі клінічні науки однаково важливі – внутрішні, інфекційні, дитячі хвороби, акушерство та гінекологія, хірургія, ін.

З суміжних наук, у першу чергу, слід виділити фізику, біофізику, біологію, латинську мову, економіку, правознавство та філософію.

Оволодіння клінічною фармакологією означає:

- знати номенклатуру, класифікації, клінічну фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських препаратів, підходи до медикаментозної терапії і її принципи, мати знання в області випробувань нових лікарських препаратів;
- уміти визначати необхідні групи та здійснювати вибір конкретних ефективних і безпечних лікарських препаратів серед аналогів для лікування певного захворювання, виходячи з механізму їх дії і стану здоров'я пацієнта;
- визначати оптимальні режими дозування лікарських препаратів, що стосується форми, шляху, кратності і тривалості введення, а також взаємодії з іншими лікарськими препаратами;
- збирати фармакологічний і алергологічний анамнез у системі клінічного аналізу, проводити консультування пацієнтів з вибору і особливостей прийому лікарських препаратів, сприяти підвищенню їх сприйнятливості до лікування, що рекомендується;
- контролювати ефективність і безпеку застосування лікарських препаратів пацієнтом з прогнозом ризиків і попередженням розвитку побічних реакцій;
- використовувати учбову, наукову, нормативну та довідкову бази даних з клінічної фармакології і доказової медицини;

- дотримуватись правил медичної етики та деонтології у рішенні фармакотерапевтичних завдань.

В основу приватної клінічної фармакології нами покладена класифікаційна система лікарських препаратів АТС, визнання якої світовою спільнотою і повсюдне впровадження потребує, щоб вона стала природним атрибутом у повсякденній роботі лікаря.

Підручник орієнтований на терапевтичну клініку в широкому сенсі, яка включає внутрішні хвороби, сімейну медицину, загальну лікарську практику, пульмонологію, кардіологію, гастроентерологію, нефрологію, ревматологію. Назва «Клінічна фармакологія» є у рамках традиції, що склалася, але якщо бути точними, це є терапевтичною фармакологією.

Оволодіння клінічною фармакологією – не проста справа, але вона під силу цілеспрямованому, працелюбному, допитливому розуму, що присвятив своє життя професії лікаря.

Нашим підручником ми поставили завдання допомогти колегам, сьогоднішнім і майбутнім, у першу чергу, в досягненні цієї мети.

Автори

Розділ 1

ЗАГАЛЬНА

КЛІНІЧНА

ФАРМАКОЛОГІЯ

1.1. НОМЕНКЛАТУРА ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Під **лікарським препаратом** розуміють фармакологічний засіб, який у встановленому порядку дозволений уповноваженим органом держави для використання в цілях лікування, профілактики або діагностики патологічних станів (захворювань і клінічних синдромів) у медичній і ветеринарній практиці.

Фармакологічним засобом називають речовину зі встановленою фармакологічною активністю, яка є об'єктом клінічних випробувань і ще не дозволена до практичного використання.

Лікарський препарат (лікарський засіб препарат, ліки, медикамент) може бути речовиною або сумішшю речовин, які мають природне, синтетичне або біотехнологічне походження та використовуються для профілактики, діагностики та лікування захворювань, зміни стану або фізіологічних функцій організму.

До лікарських препаратів відносять:

- готові лікарські форми, що отримані шляхом технологічної обробки субстанцій, допоміжних речовин, рослинної лікарської сировини, пройшли стадії технологічного процесу, а також контроль якості в тому вигляді і стані, в якому застосовуються людиною, упаковані та маркеровані відповідним чином;
- активні речовини (субстанції, речовини, що діють, біологічні агенти) природного (людського, тваринного, мікробного, рослинного, мінерального), штучного або біотехнологічного походження, що володіють фармакологічною або імунологічною дією та призначені для виробництва і виготовлення готових лікарських засобів;
- дезінфекційні або інсектицидні засоби, з якими є безпосередній контакт людини;
- медичні імунобіологічні препарати, переважно біологічного походження, зокрема крові та її компонентів, а також тканин людини і тварин, призначені для використання в медичній практиці з метою специфічної профілактики, лікування та діагностики інфекційних, зокрема паразитарних, захворювань і алергічних станів;
- радіоактивні фармацевтичні засоби;
- гомеопатичні засоби, що містять одну або декілька субстанцій і виготовлені методом послідовного розведення або дисперсії;
- лікарський чай, що складається з лікувальних рослин;
- лікувальні добавки до харчових продуктів – природні або синтетичні біологічно активні речовини, призначені для введення (або введені) до складу харчового продукту для отримання профілактичного і/або лікувального ефекту в терапії конкретного захворювання в кількостях, що перевищують фізіологічну потребу;
- лікувальні косметичні засоби, субстанції, що містять суміш речовин, що

мають природне чи штучне походження, призначені для лікування або профілактики захворювань шкіри, її придатків (волосся, нігтів, вії і т. ін.), слизової оболонки ротової і носової порожнин, зовнішніх статевих органів і т. ін.;

- діагностичні препарати, що використовуються у виді збудників захворювань;
- лікарська рослинна сировина.

Не є лікарськими препаратами, в маркуванні яких заборонено приводити лікувальні свідчення:

- біологічно активні добавки;
- харчові продукти;
- косметичні засоби;
- матеріали для лабораторної діагностики, з якими немає контакту органів людини;
- вироби медичного призначення, медична техніка та комплектуючі, дезінфекційні або інсектицидні засоби, що не відносяться до лікарських засобів.

Лікарські препарати мають два види назв:

- міжнародну непатентовану назву, яка затверджена офіційними органами охорони здоров'я і використовується в національних і міжнародних фармакопеях (збірках стандартів і положень, що нормують якість лікарських препаратів);
- торгову, патентовану або фірмову, таку, що є комерційною власністю фармацевтичної фірми.

Один лікарський препарат має одну міжнародну непатентовану і безліч торгових назв по запатентованих іменах фірмами, що проводять його.

Потрібно, щоб на упаковці лікарського препарату приводилися не тільки торгові, але і міжнародні непатентовані назви.

1.2. КЛАСИФІКАЦІЙНА СИСТЕМА АТС ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Існує багато класифікацій лікарських препаратів. Усі вони поступово витісняються класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system), яка разом зі спеціально розробленими одиницями споживання лікарських засобів (встановлені добові дози – Defined Daily Doses, DDD) у 1981 р. прийнята Європейським регіональним бюро ВООЗ як основа міжнародної методології для проведення статистичних досліджень в області споживання лікарських препаратів.

У класифікаційній системі АТС використовують міжнародні непатентовані назви (INN) ВООЗ для фармацевтичних субстанцій. Якщо активній субстанції ще не привласнене INN, використовують інші загальноприйняті непатентовані назви, найбільш часто «Прийняті назви США» (United States Adopted Names, USAN) або Великобританії (British Approved Names, BAN).

DDD є розрахунковою середньою підтримуючою добовою дозою лікарського засобу, що вживається за основним свідченням у дорослих. Вона не аналогічна добовій дозі, що рекомендується, а зумовлена тяжкістю і особливостями перебігу захворювання, антропометричними характеристиками пацієнта та рівнем його здоров'я.

Методологія АТС/DDD використовується державними установами та фармацевтичними компаніями більшості країн світу. Вона переслідує цілі підвищення якості лікування зі скороченням витрат на нього і підвищення доступності лікарських препаратів.

З 1982 р. існує Центр ВООЗ по співпраці в методології статистичних досліджень (The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) як координуючий орган у розповсюдженні методології АТС/DDD. З 1996 р. методологія АТС/DDD прийнята за міжнародний стандарт проведення досліджень зі споживання лікарських препаратів. На центр (спільно з NDM) покладені обов'язки класифікації нових лікарських засобів і встановлення їх добових доз, періодичного перегляду класифікації АТС і встановлених добових доз, а також розповсюдження практичного використання системи АТС у дослідженнях в області споживання ліків.

Класифікаційна система АТС відносить лікарські препарати до груп дії на певний анатомічний орган або систему, хімічних, фармакологічних і терапевтичних властивостей. Кожному лікарському препарату привласнюється код приналежності до конкретної групи АТС.

Лікарські препарати в класифікаційній системі АТС розділяються за групами на *5 різних рівнів*.

Перший рівень представлений 14 основними групами (анатомічними за органами і системами впливу лікарських препаратів), що позначаються однією латинською літерою, що стоїть у коді препарату першою.

Групи першого рівня розділені на групи другого рівня, які розрізняються за основним терапевтичним застосуванням або фармакологічними властивостями. Вони

позначаються двома арабськими цифрами, починаючи з 01.

Групи третього рівня (терапевтичні/фармакологічні підгрупи) позначаються однією латинською літерою.

Четвертий рівень – терапевтичні/фармакологічні/хімічні групи, що також позначаються однією латинською літерою.

П'ятий рівень – хімічні субстанції.

Другий-четвертий рівні часто використовують для ідентифікації фармакологічної групи лікарського препарату.

У класифікаційній системі АТС лікарський препарат класифікується відповідно до його основного терапевтичного призначення (за основним активним інгредієнтом), і всім лікарським препаратам певного складу зі схожими інгредієнтами, силою дії і лікарською формою привласнюють тільки один код АТС.

Класифікаційна система АТС не є всеосяжною, і нові статті Центр ВООЗ включає у неї тільки за замовленням користувачів (виробників, агентств з контролю за лікарськими засобами і науково-дослідних установ). Коди класифікаційної системи АТС, як правило, не привласнюються комбінованим лікарським препаратам, за винятком широких використовуваних фіксованих комбінацій активних субстанцій, новим субстанціям до подачі заявки на ліцензування та допоміжним лікарським препаратам або засобам традиційної медицини.

Класифікаційна система АТС не є керівництвом з ухвалення рішень на ціноутворення, генеричну або терапевтичну заміну лікарських препаратів і відшкодування витрат на медикаментозне лікування.

Привласнення коду АТС лікарському засобу не є рекомендацією до його застосування або оцінкою його ефективності, зокрема що стосується порівняння з іншими лікарськими засобами.

Класифікаційна система АТС не є строго терапевтичною, і на будь-якому з її рівнів код АТС може бути привласнений на підставі фармакологічних властивостей лікарського препарату. Тому субстанції, віднесені до одного рівня, не можна вважати фармакотерапевтичними еквівалентними, оскільки вони можуть відрізнятися за механізмом дії, терапевтичним ефектом, лікарськими взаємодіями і побічними реакціями.

Нові лікарські препарати, що не відносяться до відомих груп схожих субстанцій четвертого рівня, включають у групу «Х» («інші») 4-го рівня. Часто це інноваційні препарати.

Класифікаційна система АТС дозволяє ідентифікувати лікарський препарат і його активну субстанцію, визначити спосіб його введення і у відповідних випадках добову дозу.

У ряді країн розроблені національні бази лікарських препаратів, в яких кожному препарату привласнений код АТС, що дозволяє використовувати інформаційні системи для вибору альтернативних лікарських препаратів, оцінки лікарських взаємодій, попередження дублювання в їх призначенні та контролі правильного вибору дози.

Існує також класифікація з аббревіатурою АТС, розроблена ЕРhМРА, яка використовується в маркетингових статистичних дослідженнях для фармацевтичних компаній. З 1991 р. ВООЗ співпрацює з ЕРhМРА для гармонізації обох класифікацій.

Класифікаційна система АТС далі покладена в основу викладу приватної клінічної фармакології.

1.3. КЛІНІЧНА ФАРМАКОКІНЕТИКА

Клінічна фармакокінетика вивчає процеси біотрансформації фармакологічних засобів, зокрема, лікарських препаратів в організмі здорової і хворої людини. Предметом її дослідження є їх всмоктування, розподіл, пов'язання з біохімічними структурами організму, біотрансформація та виведення.

На основі фармакокінетики визначаються дози, оптимальні шляхи та режими введення лікарських препаратів, а також тривалість лікування.

Знання фармакокінетики лікарських препаратів виключно важливе у з'ясуванні причин неефективності лікування, їх поганій переносимості пацієнтом, при метаболічних порушеннях, нирковій і печінковій недостатності, у випадках комбінованої терапії і рішенні ряду інших важливих клінічних завдань.

Клінічна фармакокінетика є одним з найбільш важливих розділів клінічної фармакології і оперує чіткими кількісними критеріями.

1.3.1. ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

- Константа швидкості абсорбції (K_a), що характеризує швидкість їх надходження до організму.
- Константа швидкості елімінації (K_{el}), що характеризує швидкість їх біотрансформації в організмі.
- Константа швидкості екскреції (K_{ex}), що характеризує швидкість їх виведення з організму (через легені, шкіру, травний і сечовий тракт).
- Період напівабсорбції ($T_{1/2,a}$) як час, необхідний для всмоктування їх половинної дози з місця введення в кров ($T_{1/2,a}=0,693/K_a$).
- Період напіврозподілу ($T_{1/2,a}$) як час, за який їх концентрація в крові досягає 50 % від рівноважної між кров'ю і тканинами.
- Період напіввиведення ($T_{1/2}$) як час, за який їх концентрація в крові зменшується наполовину ($T_{1/2} = 0,693/K_{el}$).
- Удавана початкова концентрація (C_0), яка була б досягнута в плазмі крові при їх внутрішньовенному введенні та миттєвому розподілі в органах і тканинах.
- Рівноважна концентрація (C_{ss}), що встановлюється в плазмі (сироватці) крові при їх надходженні в організм з постійною швидкістю (при переривистому введенні (прийомі) через однакові проміжки часу в однакових дозах виділяють максимальну ($C_{ss_{max}}$) і мінімальну ($C_{ss_{min}}$) рівноважні концентрації).
- Об'єм розподілу (V_d) як умовний об'єм рідини, в якому необхідно розчинити дозу діючої речовини (D), що потрапила до організму, для отримання концентрації, яка дорівнює початковій концентрації (C_0).

- Загальний (Cl_t), нирковий (Cl_r) і позанирковий (Cl_{eg}) кліренси, що характеризують швидкість звільнення від них організму і, відповідно, виведення їх з сечею і іншими шляхами (перш за все, з жовчю) ($Cl_t = Cl_r + Cl_{eg}$).
- Площа під кривою «концентрація-час (AUC)», пов'язана з їх іншими фармакокінетичними характеристиками (об'ємом розподілу, загальним кліренсом), при їх лінійній кінетиці в організмі величина AUC пропорційна дозі, що потрапила в системний кровообіг.
- Абсолютна біодоступність (f) як частина дози, що досягла системного кровообігу після позасудинного введення (%).

Показником елімінації лікарського препарату є кліренс (мл/хв). Виділяють загальний, нирковий і печінковий кліренс. Загальний кліренс є сумою ниркового та печінкового кліренсів і визначається як об'єм плазми крові, який очищається від лікарського препарату за одиницю часу. Кліренс використовується для розрахунку дози лікарського препарату, необхідної для підтримки його рівноважної концентрації (підтримуючої дози) в крові. Рівноважна концентрація встановлюється, коли кількість того, що абсорбується і кількість препарату, що вводиться, рівні один одному.

У вивченні фармакокінетики лікарських препаратів важливе місце займає математичне моделювання. Існує багато математичних методів і моделей, від простих одновимірних до різного рівня складності багатовимірних.

Використання математичного моделювання дозволяє у деталях з виведенням характерних констант досліджувати фармакокінетику лікарських препаратів, як за часом, так і простором (по органах і тканинах).

1.3.2. ОСНОВНІ ШЛЯХИ ВВЕДЕННЯ ТА ВСМОКТУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Клінічне значення мають швидкість і повнота надходження лікарських препаратів в організм. Швидкість важлива при гострих станах. Повнота визначає співвідношення між спожитою дозою лікарського препарату та його концентрацією в крові. Швидкість і повнота залежать від шляху введення та всмоктування лікарського препарату.

Лікарські препарати вводяться в організм різними шляхами: через шкіру, травний канал (ротова порожнина, пряма кишка), внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, через лімфатичні судини, інгаляційно, іншими шляхами та їх комбінаціями.

Від шляху введення лікарського препарату багато в чому залежить можливість доставки його організмом у необхідне місце (цільовий орган, пухлина, запальний осередок, ін.), а значить, і ефективність лікування.

При внутрішньосудинному (внутрішньовенному та внутрішньоартеріальному) введенні про всмоктування лікарського препарату не говорять.

Природним для попадання лікарських препаратів в організм є шлях через

слизову оболонку травного тракту, коли в кров він поступає через печінку.

Всмоктування лікарських препаратів визначається багатьма фізіологічними чинниками і їх якістю. Істотний вплив на всмоктування чинять як їх властивості (розчинність у воді та жирах), так і властивості слизу (наприклад, рН, зміст і активність ферментів, жовчних кислот, місцевих гормонів, ін.), їжі і моторно-евакуаторна функція відповідного сегменту травного каналу. Цим шляхом їх кислотні форми легше всмоктуються в шлунку і лужні – в тонкій і товстій кишці. Для багатьох лікарських препаратів основним шляхом всмоктування є активний транспорт.

Деякі з них у печінці піддаються істотним змінам (пресистемний метаболізм) і для досягнення достатнього фармакотерапевтичного ефекту їх слід приймати перорально, оскільки їх дози при прийомі всередину значно вище, ніж при парентеральному введенні.

Лікарські препарати найчастіше поступають в організм людини через травний канал (через рот або пряму кишку) – так званий ентеральний шлях введення. Цей шлях є природним, зручним (не потрібна допомога медичного персоналу) і відносно безпечним. Лікарські препарати, що вводяться через травний канал, можуть надавати як місцеву, так і системну дію.

Через рот (пероральний) для досягнення місцевих ефектів призначають погано всмоктувані, для досягнення системних ефектів – добре всмоктувані слизовою оболонкою шлунка і/або кишківника лікарські препарати.

При пероральному шляху введення лікарських препаратів системні ефекти розвиваються з часом і визначаються значною мірою швидкістю та повнотою їх всмоктування, прийомом тих, що впливають на всмоктування їжі і інших лікарських препаратів, функціональним станом печінки, системного кровообігу та комплексом інших чинників.

Цей шлях введення не використовується для лікарських препаратів, що погано абсорбуються слизовою оболонкою і/або що руйнуються в шлунку, кишківнику, печінці, спричиняють сильну дратівливу дію на травний канал, при блювоті та несвідомому стані хворого.

Всередину лікарські препарати можуть вводитися у формі розчинів, порошків, пігулок, капсул, пілюль. Для запобігання дратівливої дії на слизову оболонку шлунка пігулки покриваються стійкими до дії шлункового соку плівками, але такими, що розпадаються в лужному середовищі кишківника.

Набули поширення пігулки з багатошаровими оболонками, що забезпечують тривале вивільнення активної речовини з пролонгованим терапевтичним ефектом.

Для профілактики затримки лікарських препаратів у стравоході, особливо у пацієнтів з ліжковим режимом, їх слід запивати великою кількістю рідини.

При пероральному шляху введення лікарських препаратів вони неминуче проходять через печінку. Минути печінку можливо при їх сублінгвальному (під язик), суббукальному (під щоку) і ректальному (у пряму кишку) введенні. Сублінгвально та

суббукально приймаються нітрогліцерин, ніфедипін, клофелін, деякі інші препарати. При цьому вважається, що лікарський препарат не піддається дії травних і мікробних ферментів, швидко всмоктується (у 2-3 рази швидше, ніж при прийомі всередину) і потрапляє у системний кровообіг, оминувши печінку. Пресистемна елімінація при цьому або відсутня, або дуже мала. Ректально зазвичай вводять свічки (суппозиторії), мазі, гелі та рідини. Цей шлях введення дозволяє уникнути подразнення шлунка. Його можна використовувати в тих випадках, коли ускладнено або неможливе пероральне введення лікарського препарату (нудота, блювота, спазм, непрохідність стравоходу). У прямій кишці немає травних ферментів. Крім того, лікарський препарат при всмоктуванні потрапляє у системний кровообіг, минаючи печінку. Цей спосіб відрізняють незручність використання, невелика площа всмоктуючої поверхні, а також нетривалий час контакту лікарського препарату зі слизовою оболонкою і його можлива подразлива дія на неї.

Всмоктування лікарського препарату в травному каналі може змінюватися під впливом інших лікарських препаратів, що приймаються, як через можливу хімічну взаємодію один з одним, так і через зміну кислотності у шлунку та кишківнику, часу проходження вмісту по травному каналу, ін.

Найсильніше всмоктування порушується, коли лікарський препарат зв'язується або стає нерозчинним під впливом іншого. Наприклад, тетрацикліни у взаємодії з іонами кальцію, заліза, магнію, ін. утворюють невсмоктувані комплекси, а всмоктування метацикліну та доксицикліну майже повністю пригнічується сульфатом заліза. Іонообмінні солі, абсорбуючи, також знижують всмоктування багатьох препаратів.

Всмоктування може порушуватися через зміни перистальтики травного каналу під дією холінолітиків, антихолінестеразних і послаблюючих засобів.

Протимікробні препарати можуть пригнічувати синтез вітаміну кишковими мікроорганізмами і тим самим потенціювати дію оральних антикоагулянтів.

До парентерального шляху введення лікарських препаратів відносять безліч способів, при яких оминається ентеральний шлях. Він об'єднує ін'єкції (внутрішньошкіряні, підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньовенні, внутрішньоартеріальні, в лімфатичній системі, в порожнині мозку, ін.), інгаляції, електрофорез і поверхневе нанесення на шкіру та слизові оболонки.

Різні види шкірного (внутрішньошкіряного, підшкірного) введення лікарських препаратів дозволяють їх депонувати зі стабільним впродовж певного часу надходженням в організм пацієнта. Об'єм препарату, що вводиться, не перевищує 2 мл.

Внутрішньом'язове введення, на відміну від цього, забезпечує відносно швидке надходження лікарського препарату в організм пацієнта (від 10 до 30 хв залежно від стану місцевого кровообігу). Об'єм препарату, що вводиться, не перевищує 10 мл. До ускладнень відносяться можлива місцева хворобливість, а також в окремих випадках абсцеси. Не рекомендується здійснювати ін'єкції поблизу нервових стовбурів і кровоносних судин.

Одним з поширених шляхів парентерального введення лікарських препаратів є внутрішньовенний шлях. При ньому забезпечується швидке настання активної речовини і точне дозування з управлінням цього процесу, можливість миттєвого припинення надходження останнього до кров'яного русла при виникненні побічних реакцій, можливість введення до організму речовин, які не всмоктуються з травного каналу або подразнюють його слизову оболонку. При реалізації шляху необхідно переко-натися, що голка у вені, оскільки при попаданні лікарського препарату в білявенозний простір залежно від його властивостей можуть виникати різні ускладнення, аж до некрозу тканин. Ряд препаратів вимагає дуже повільного введення. Не можна забувати про можливість таких ускладнень, як венозний тромбоз, тромбофлебіт, інфікування вірусами гепатиту В та імунodefіциту людини. Щоб уникнути венозного тромбозу при частому введенні лікарського препарату використовують катетери.

Чинники, які необхідно враховувати при ін'єкційному введенні лікарських препаратів:

- велика небезпека передозування;
- пошкодження судинної стінки, порушення гістогематичних бар'єрів, небезпека тромбозів і гіперволемії (при внутрішньовенному введенні);
- можливість кумуляції при порушеннях локального та системного кровообігу;
- можливість інфікування.

Не рекомендується вводити лікарські препарати у вени голови, оскільки може порушитися мозковий кровообіг.

При введенні лікарських препаратів новонародженим у вену пуповини в подаль-ші після народження декілька хвилин – дві доби вони потрапляють у системний кро-вообіг через печінку, де піддаються пресистемній елімінації. Окрім ускладнень внутрішньовенного введення тут існує також небезпека некрозу печінки.

Внутрішньовенне введення лікарських препаратів повинно бути болісним по-вільним, але краще краплинним (інфузійним). Для високоактивних лікарських препа-ратів, так само як і в низьких дозах, необхідний точний розрахунок дози та облік величини «мертвого» об'єму шприца та інфузійної системи.

Внутрішньоартеріальне введення дозволяє створювати локально високі концен-трації лікарського препарату без значної системної дії. Серйозним ускладненням є артеріальний тромбоз.

Інгаляції є одним зі зручних і часто використовуваних способів введення лікар-ських препаратів з метою отримання як місцевої, так і системної дії. При інгаляції газоподібної речовини її припинення веде до швидкого усунення дії. Не інгалюють подразливі лікарські препарати. Необхідно пам'ятати про можливу дію цих лікарських препаратів на навколишніх осіб. Зважаючи на їх швидке надходження в серце, слід пам'ятати про можливу кардіотоксичну дію.

Всмоктування одних лікарських препаратів може змінюватися при одночасному парентеральному введенні інших. У анестезіологічній практиці комбінація місцевих

анестетиків і судинозвужувальних препаратів дозволяє продовжувати час дії лікарських препаратів.

Для безпосередньої дії на центральну нервову системну лікарський препарат вводять у субарахноїдальний простір.

Нанесення на поверхню шкіри або слизових оболонок використовується для отримання локального ефекту, хоча у ряді випадків може наступати і дія. Набули поширення лікарські форми, які фіксуються на шкірі клейкою речовиною, що забезпечує їх повільне і тривале всмоктування забезпеченням тривалої дії. Для забезпечення перенесення лікарського препарату з поверхні шкіри глибоко в тканині використовують електрофорез.

Інгаляційно вводять лікарські препарати у вигляді газоподібних речовин, рідин і аерозолів. У інгаляціях важливий розмір твердих частинок. Частинки розміром більше 60 мкм осідають на поверхні глотки та заковтуються травним каналом, розміром близько 20 мкм проникають у термінальні бронхіоли, розміром 6 мкм – у респіраторні бронхіоли, розміром 2 мкм і менше – в альвеоли. Доза лікарського препарату при інгаляційному шляху у декілька разів менша, ніж при прийомі всередину. Клінічний ефект також настає значно раніше.

1.3.3. РОЗПОДІЛ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ В ОРГАНІЗМІ

Після того, як лікарські препарати потрапляють до кровообігу, вони розподіляються в організмі, характер якого визначається його розчинністю в жирах, здатністю пов'язання з білками плазми крові, станом локального кровообігу, особливостями дифузії у тканині (пасивне й активне перенесення), ін. Максимальні концентрації формуються в місцях активного кровопостачання – мозку, серці, щитовидній залозі, печінці, нирках. Мінімальні концентрації формуються в м'язах, оболонках, шкірі, жировій тканині.

Розподіл лікарського препарату в організмі оцінюється через об'єм розподілу. Під останнім розуміють умовний об'єм рідини, необхідний для рівномірного розподілу в ньому лікарського препарату, що виявляється у фармакотерапевтичній концентрації у плазмі крові. Зазвичай об'єм розподілу приводиться до маси тіла – питомий об'єм розподілу (л/кг). При питомих об'ємі розподілу до 0,5 л/кг вважають, що лікарський препарат знаходиться переважно в плазмі крові та позаклітинній рідині, від 0,5 л/кг до 1,0 л/кг – у всій рідинній фазі та в маловаскуляризованих тканинах і більше 1 л/кг – переважно в ліпідах, м'язах і інших тканинах.

Що стосується можливості проникнення лікарського препарату в мозок через гематоенцефалічний бар'єр, відомі *наступні види транспорту*:

- спеціальні носії, ендотелієм, що синтезуються для глюкози й амінокислот;
- спеціальні рецептори для інсуліну і трансферину;
- через конформаційну зміну білка з відщеплюванням пов'язаного з ним лікарського препарату та його перенесенням у спинномозкову рідину.

Між ендотеліоцитами капілярів гіпофіза, епіфіза, серединного піднесення, хоріоїдального сплетення і аsea postrema існують «пори», здатні пропускати молекули масою до 30 000 дальтон. Слід пам'ятати, що при захворюваннях мозку проникність гематоенцефалічного бар'єру може підвищуватися.

Сьогодні існують методи концентрації лікарського препарату в цільових місцях завдяки векторній (направленій) доставці.

1.3.4. СКРІПЛЕННЯ ТА НАКОПИЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ В ОРГАНІЗМІ

Більшість лікарських препаратів володіють фізико-хімічною спорідненістю з білками плазми крові та тканинами, внаслідок чого їх концентрації у тканинах знижуються. Пов'язана з білком частина лікарського препарату втрачає специфічну активність. Комплекс, що утворюється, може набувати імунних властивостей з можливими побічними реакціями, особливо що стосується осіб з порушеннями в системі імунітету.

Частка зв'язуючого лікарського препарату з білками визначається їх концентрацією в крові, а також зв'язуючою здатністю, яка може порушуватися при ряді захворювань печінки, нирок і системи сполучної тканини.

Скріплення лікарського препарату відбувається з альбуміном, менше – з кислими ал-глікопротеїдами, ліпопротеїдами, гама-глобулінами та форменими елементами крові (еритроцитами).

Під *концентрацією лікарського препарату* в плазмі крові розуміють суму його вільної і пов'язаної з білками фракції. Особливо важливо враховувати пов'язання з білками плазми крові, коли воно перевищує 70-80 %.

Зменшення зв'язаної фракції лікарського препарату на 10-20 % збільшує вільну фракцію на 50-100 %, що виключно важливо відносно препаратів з малою широтою терапевтичної дії. Мають значення не тільки частка фракції скріплення, але і ступінь спорідненості (афінітета) з білком.

Пов'язання лікарського препарату з білками зменшується:

- при захворюваннях печінки, нирок, сепсисі, опіках, білковому голодуванні (падає синтез або росте втрата білка);
- при підвищенні в крові рівня білірубіну, залишкового азоту, жирних кислот або одночасному введенні декількох препаратів (одні ліки витісняють інші зі зв'язку з білком);
- у недоношених, новонароджених і немолодих (онтогенетично обумовлений низький рівень білка) осіб.

Є лікарські препарати, які можуть підсилювати або послаблювати взаємодію з білками інших лікарських препаратів. Так, окремі лікарські препарати можуть зв'язуватися з білками крові на 90-98 %.

Все це впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських препаратів, визначаючи, зрештою, їх терапевтичну ефективність і побічні реакції.

Подібні властивості мають не тільки лікарські препарати, але і їх метаболіти. Ці ж зміни з лікарськими препаратами можуть відбуватися і в тканинах.

Зв'язування і накопичення лікарського препарату, окрім вмісту і властивостей білків плазми крові, визначається його рН, розвитком жирової тканини, ін. чинниками.

Клінічне значення має як надмірне, так і вкрай низьке скріплення лікарського препарату.

1.3.5. МЕТАБОЛІЗМ (БІОТРАНСФОРМАЦІЯ) ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Під *метаболізмом (біотрансформацією) лікарських препаратів* розуміють комплекс їх перетворень в організмі, в результаті яких утворюються полярні водорозчинні речовини, – метаболіти. В більшості випадків метаболіти менш активні і менш токсичні за початкові з'єднання. Але з правила є виключення, коли метаболіти активніші за початкові з'єднання.

Метаболізм лікарських препаратів в організмі визначається генетичними чинниками, статтю, віком, особливостями живлення, захворюванням і його тяжкістю, чинниками зовнішнього середовища, а також шляхом надходження в організм.

При пероральному прийомі лікарський препарат, перш за все, всмоктується слизовою оболонкою травного каналу, і вже тут починає зазнавати метаболічних змін. Деякі лікарські препарати метаболізуються не тільки ферментами травного каналу, але і кишковими бактеріями.

Лікарські препарати, які приймаються всередину через надходження в системний кровообіг через печінку, поділяються на два типи, відповідно, з високим і низьким печінковим кліренсом. Для першого типу характерний високий ступінь екстракції гепатоцитами з крові, яка значною мірою залежить від швидкості внутрішньопечінкового кровообігу. Печінковий кліренс лікарських препаратів другого типу визначається не швидкістю кровообігу, але ємністю ферментативних систем печінки та швидкістю їх пов'язання з білками печінки. Печінці належить виняткове місце в метаболізмі лікарських препаратів, тому завжди необхідно приділяти виняткову увагу її функціональному стану. При захворюваннях печінки метаболізм лікарських препаратів завжди порушується і зазвичай сповільнюється. При цирозі печінки їх біодоступність зростає через розвиток портокавальних анастомозів і надходження частини до системного кровообігу, обминаючи печінку. У таких випадках може збільшуватися їх токсичний вплив на мозок.

Метаболізм лікарського препарату при прийомі всередину до потрапляння в системний кровообіг називають «ефектом першого проходження». Чим менша доза лікарського препарату, тим більша частина його метаболізується до потрапляння в системний кровообіг і навпаки. З деякої дози, яка бере участь у метаболізмі лікарського препарату, ферментативні системи насичуються, а їх біодоступність зростає.

Розрізняють несинтетичний (окислення, відновлення, гідроліз) і синтетичний типи і/або етапи реакцій метаболізму. Несинтетичний тип (етап I) поділяється на реак-

ції, що каталізують мікросомальні (ендоплазматичного ретикулума) ферменти та немікросомальні ферменти. В основі синтетичного (етап II) типу реакцій лежить кон'югація лікарських засобів з ендogenousними субстратами (глюкуронова кислота, сульфати, гліцин, глутатіон, метильні групи та вода) через гідроксильну, карбоксильну, амінну й епоксидну функціональні групи. Після завершення реакції молекула препарату стає полярнішою та легше виводиться з організму.

Мікросомальному метаболізму піддаються в першу чергу жиророзчинні лікарські препарати, які легко проникають через мембрани клітин ендоплазматичного ретикулуму, де вони зв'язуються з одним з цитохромів системи P446-P455, первинними компонентами окислювальної ферментної системи, що є. Швидкість метаболізму визначається концентрацією цитохромів, співвідношенням їх форм, спорідненістю до субстрату, концентрацією цитохром-с-редуктази і швидкістю відновлення комплексу «лікарський препарат – цитохром P450». На неї впливає також конкуренція ендogenousних і екзогенних субстратів. Подальше окислення відбувається під впливом оксидази та редуктази за участю НАДФ і молекулярного кисню. Оксидази каталізують дезамінування первинних і вторинних амінів, гідроксилірування бічних ланцюгів і ароматичних кілець гетероциклічних з'єднань, а також утворення сульфоксидів і деалкілірування. Мікросомальні ферменти контролюють також кон'югацію лікарських препаратів із глюкуроною кислотою. Цим шляхом з організму виводяться естроген, глюкокортикоїди, прогестерон, наркотичні анальгетики, саліцилати, барбітурати, антибіотики, ін.

Активність мікросомальних ферментів різними речовинами може активуватися і подавлятися. Активність цитохромів падає під впливом ксикаїна, совкаїна, бенкаїна, індерала, віськена, ералдіна, ін. і зростає під впливом барбітуратів, фенілбутазона, кофеїну, етанолу, нікотину, бутадіона, нейролептиків, амідопіріну, хлорциклізіну, димедролу, мепробамату, тріциклічних антидепресантів, бензоналу, хініну, кордіаміну, ін.

Немікросомальному метаболізму піддається невелике число лікарських препаратів, як, наприклад, ацетилсаліцилова кислота і сульфаніламід.

При несинтетичному типі метаболізму з деяких ксенобіотиків можуть утворюватися активні реакційно-здатні речовини, включаючи епоксиди й азотовмісні оксиди. Останні при недостатності епоксидгідраз і глутатіонпероксидаз взаємодіють зі структурними та ферментними білками і ушкоджують їх. Пошкодження додає їм властивості аутоантигенів і в результаті запускаються аутоімунні реакції з можливими канцерогенезом, мутагенезом, тератогенезом, ін.

Що стосується синтетичного типу метаболізму зі спрямованістю анаболізму реакцій і утворенням кон'югатів із залишками різних кислот або інших з'єднань, сульфатування формується до моменту народження, метилірування – через місяць життя, глюкуронідація – після двох місяців, з'єднання з цистеїном і глутатіоном – через три місяці, і з гліцином – після шести місяців. При цьому недостатність одного зі шляхів утворення парних з'єднань частково може компенсуватися іншими.

1.3.6. МЕТАБОЛІЗМ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЛІКАРСЬКИХ ВЗАЄМОДІЯХ

Здатність одних лікарських препаратів порушувати метаболізм інших важливо враховувати в клінічній практиці.

У медалі два боки. Якщо не враховувати лікарської взаємодії, фармакотерапевтичний ефект, що планувався, можливо, не буде досягнутий. Але ослаблення фармакодинаміки одного препарату іншим можна спрямовувати на користь. Так, дисульфірам блокує руйнування ацетальдегіду, накопичення якого в крові страждаючого від алкоголізму викликає неприємні відчуття, завдяки чому використовується в його лікуванні.

Пригноблення метаболізму одного лікарського препарату іншим можливо також тоді, коли в метаболізмі обох беруть участь одні ферменти. Клінічне значення цього роду конкурентних взаємин до кінця не встановлене.

1.3.7. ВИВЕДЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ОРГАНІЗМУ

Лікарські препарати з організму виводяться природними шляхами – через травну, сечовивідну, дихальну системи, шкіру, молочні, слізні залози.

У травній системі лікарський препарат і його метаболіти секретуються травними залозами, до яких слід віднести також всю слизову оболонку травного каналу, і далі виводяться з калом. Під впливом травних ферментів і кишкової мікрофлори вони піддаються подальшим перетворенням з реабсорбцією і надходженням у системний кровообіг через печінку – так звана ентерогепатична циркуляція. У цих процесах значення належить як властивостям самого препарату і його метаболітам, так і органам, що забезпечують їх, і системам, перш за все, печінці. Саме тому при ухваленні рішення на використання у пацієнта лікарського засобу важливу увагу приділяють функціональному стану його печінки.

У сечовивідній системі лікарські препарати виводяться з сечею за рахунок клубочкової фільтрації і каналцевої секреції. Фільтрації піддається частина препарату, що знаходиться у вільному стані. Лікарський препарат може секретуватися з капілярів і перитубулярної рідини в просвіт каналців. Цей процес може блокуватися з затримкою в крові препарату і його метаболітів. При проходженні через каналці частина лікарської речовини реабсорбується і повертається в кров. Ці процеси порушуються при нирковій недостатності, що необхідно враховувати як в призначенні лікарських препаратів, що виводяться через сечовивідну систему, та і визначенні доз, що призначаються. Слабкі кислоти швидше виводяться при лужній реакції сечі.

У дихальній системі лікарські препарати виводяться як з альвеолярним повітрям, так і за рахунок механізму мукоциліарного кліренсу після секреції залізистим епітелієм трахеобронхіального дерева.

Шкіра є одним з важливих шляхів виведення для багатьох лікарських препаратів і їх метаболітів за різними механізмами, частково компенсує інші шляхи при їх порушеннях.

Виведення з грудним молоком необхідно враховувати відносно небезпеки дитини, якщо лікарський препарат призначається матері. Оскільки даних про безпеку багатьох лікарських препаратів для новонароджених немає, фармакотерапія у жінок, які годують, повинна бути вкрай обережною.

1.3.8. БІОДОСТУПНІСТЬ І БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Біодоступність лікарського препарату визначається шляхом введення. При внутрішньосудинному введенні він весь потрапляє до кровоносної системи. При інших шляхах введення тільки частина його потрапляє до неї. Відповідно, клінічний ефект залежить від того, скільки препарату потрапило до кровоносної системи.

Частина препарату, що потрапляє до кровоносної системи при його введенні в організм, і називається *біодоступністю*. Очевидно, що при внутрішньовенному введенні вона дорівнює 100 %, при інших введеннях – завжди нижче 100 %.

Біодоступність лікарського препарату є функцією багатьох змінних, а не тільки шляху введення. На неї, окрім шляху введення, впливають індивідуальні особливості організму; стан систем, що забезпечують, зрештою, його надходження до місця очікуваної дії; а також самі його особливості, що стосується лікарської форми, її складу, технології виробництва, ін.

Допоміжні речовини, що входять до складу лікарського препарату, є індиферентними і не надають фармакологічної дії, але можуть впливати на його біодоступність. Таке ж значення мають характер і склад його покриття.

У зв'язку з цим вводяться поняття абсолютної і відносної доступності лікарського препарату. Абсолютна біодоступність – величина, що характеризує частину поглиненого препарату при позасудинному введенні по відношенню до його кількості після внутрішньовенного введення препарату, а відносна – це величина, що визначає відносний ступінь всмоктування лікарської речовини з досліджуваного препарату по відношенню до всмоктування препарату порівняння.

Відносна біодоступність лікарського препарату має практичне значення, оскільки препарати різних виробників, що містять одну і ту саму лікарську речовину, істотно розрізняються за своєю ефективністю, частотою і вираженістю побічних ефектів.

Для порівняння препаратів різних виробників введено поняття біоеквівалентності (схожої біодоступності).

Біоеквівалентність – це величина, що характеризує співвідношення ефективності різних лікарських препаратів, що містять одну речовину в одній фазі.

Лікарські препарати називають біоеквівалентними тоді і тільки тоді, коли вони забезпечують однакову концентрацію діючої речовини у крові і тканинах організму.

В оцінці біоеквівалентних лікарських препаратів орієнтуються на максимуми їх концентрацій у крові, часи досягнення максимальної концентрації і площі під кривими зміни концентрації у крові.

Виділяють також хімічну еквівалентність, під якою розуміють збіг у різних препаратах не тільки хімічної формули лікарських речовин, але і збіг хімічної ізометрії їх молекул або, іншими словами, просторової конфігурації атомів у молекулах.

1.4. КЛІНІЧНА ФАРМАКОДИНАМІКА

Клінічна фармакодинаміка вивчає механізми та клінічні ефекти дії лікарських препаратів у їх взаємодії.

1.4.1. КЛІНІЧНА ОЦІНКА ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Клінічна оцінка дії лікарських препаратів є природним атрибутом лікувально-діагностичного процесу і фактично здійснюється або повинна здійснюватися у кожного пацієнта. Нею визначається і контролюється весь лікувальний процес, а тому вона виконується відповідно до загальних принципів терапії.

Головні детермінанти клінічної оцінки дії лікарських препаратів:

- якість і тривалість життя пацієнта;
- ефективність контролю функцій, в які здійснюється втручання;
- зміни в розвитку та результати патологічного процесу або клінічних синдромів, з приводу яких здійснюється втручання;
- побічні реакції і їх ступінь.

У клінічній оцінці дії лікарського препарату використовується вся можлива безліч показників, у сукупності тих, що характеризують не тільки особливості перебігу патологічного процесу у пацієнта і зміни його рівня здоров'я в цілому, але і таких, що відображають його фармакодинаміку. При цьому до їх числа в обов'язковому порядку включаються об'єктивні показники, прямо пов'язані з фармакодинамікою лікарського препарату.

1.4.2. МЕХАНІЗМИ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Дія більшості лікарських препаратів реалізується на клітинному рівні. Вона полягає не в наданні клітинам нових функцій, що неможливо, але у зміні швидкості протікання пов'язаних з їх функціями метаболічних шляхів і породжуваних ними фізіологічних реакцій. Пригнічення і активація функцій клітин реалізується на тканинному, органному й організменному рівнях. Дія здійснюється через специфічні рецептори, ферменти, зміну властивостей мембран і речовину клітин.

Специфічні рецептори є макромолекули, вибірково чутливі до певних хімічних сполук. Взаємодія лікарського препарату з рецептором обумовлює біохімічні та фізіологічні зміни організму, які і є суттю його фармакодинаміки.

Лікарські препарати, що активують рецептори або підвищують їх функціональну активність, називаються агоністами, а ті, що пригнічують і знижують – антагоністами. Розрізняють конкурентний і неконкурентний антагонізм. У першому випадку лікарський препарат конкурує з природним регулятором (медіатором) за місця скріплення в специфічних рецепторах.

Рецептори класифікують за чутливістю до природних медіаторів і їх антагоністів: холінергічні, адренергічні, допамінергічні, серотонінові, опіюїдні, ін. Холінергічні, у свою чергу, класифікують на М- і Н-холінергічні, Н-хінергічні – на Н₁- і Н₂-гістамінні. Одні і ті самі рецептори на різних рівнях ієрархічної організації нервової системи при взаємодії з лікарським препаратом надають різну дію, тому, наприклад, виділяються гангліонарні Н-холінорецептори і Н-холінорецептори поперечно смугастої мускулатури. Адренергічні рецептори, у свою чергу, класифікують на альфа-1-, альфа-2-, бета-1-, бета-2-адренорецептори.

Активність ферментів під дією одних лікарських препаратів підвищується, а інших – пригніблюється. Так, фазостигмін і неостигмін пригнічують активність холінестерази, що руйнує ацетилхолін, чим показують ефекти, характерні збудженню парасимпатичної ланки нервової системи. Інгібітори моноаміноксидази, що пригнічують руйнування адреналіну, підвищують активність симпатичної нервової системи.

Зміна фізико-хімічних властивостей мембран клітин приводить до зміни потоків іонів, що визначають трансмембранний електричний потенціал, що виявляється змінами їх функціонального стану. Так само діють деякі антиаритмічні та протисудомні лікарські препарати, ін.

Пряма дія на речовину кліток можливо на рівні їх молекул або іонів. Прикладами є нейтралізація соляної кислоти антацидними лікарськими препаратами і скріплення іонів свинцю в клітинах етілендіамінтетрауксусною кислотою.

1.4.3. ДОЗУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Фармакологічна дія лікарських препаратів і його клінічні ефекти є функцією багатьох змінних, найбільш важливою серед яких виступає їх разова доза. Кінець кінцем, доза лікарського препарату визначається ефективністю лікування та його безпекою для пацієнта.

Передозування лікарського препарату може викликати побічні реакції, але у багатьох пацієнтів середні терапевтичні дози виявляються недостатніми для досягнення необхідного клінічного ефекту.

Індивідуальна чутливість до лікарського препарату визначається віком і статтю пацієнта, масою його тіла, швидкістю метаболізму; станом кровообігу, особливостями та фазовим розвитком патологічного процесу, його ускладненнями; травного тракту, печінки, нирок; лікарською формою, складом і шляхом введення лікарського препарату; іншими лікарськими препаратами, які він використовує і їх взаємодією, ін.

Клінічні та побічні ефекти пов'язані з накопиченням (кумуляцією) лікарського препарату в організмі. Особливо це стосується лікарських препаратів з пролонгованою дією.

З повторними введеннями лікарського препарату його клінічні й інші ефекти можуть слабшати, а можуть посилюватися як у зв'язку з особливостями фармакокіне-

тики і реакціями систем організму на нього, змінами чутливості організму пацієнта до препарату, так і у зв'язку зі зміною його клінічного стану в цілому. Найбільш типічним є ослаблення з часом дії лікарського препарату, що отримало образну назву «звикання». Воно може бути обумовлене різними причинами, але найбільш частими є зниження всмоктування, прискорення біотрансформації і виведення, так само як і зниження чутливості рецепторів. Що стосується протимікробних препаратів, звикання є результатом розвитку стійкості мікроорганізмів. У всіх таких випадках доза лікарського препарату збільшується, але краще його замінити іншим препаратом.

При нирковій недостатності доза лікарського препарату коригується через розрахунок кліренсу ендogenous креатиніну як гіпотетичного об'єму плазми крові, що повністю очищається від лікарського препарату за одиницю часу. У нормі він складає 80-120 мл/хв.

При введенні постійної підтримуючої дози лікарського препарату з одним інтервалом дозування його рівноважна концентрація в плазмі крові досягається приблизно через 4-5 $T_{1/2}$. Це означає, що після початку лікування пацієнта при скаргах, що продовжуються, на них слід реагувати через даний час або збільшенням дози, або приєднанням іншого лікарського препарату, або заміною іншим лікарським препаратом. Цей самий час потрібний на зникнення більшості побічних реакцій.

Викладене свідчить на користь стратегії, коли доза лікарського препарату у веденні пацієнта не є «застиглою», але змінюється відповідно до змін рівня його здоров'я.

Не можна забувати про психофізичний і соціальний портрет пацієнта, про суспільну «ауру», що склалася навколо лікарського препарату. Формула Вотчала «поспішайте скористатися, поки не припинив діяти» як ніяка інша чітко відображає роль соціального в клінічній ефективності нового лікарського препарату.

1.4.4. ВИБІРКОВІСТЬ І ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

При тому, що конкретні лікарські препарати призначаються для лікування обмеженого числа станів (захворювань або синдромів), жоден з них не володіє абсолютною вибірковістю і може крім очікуваної позитивної дії надавати небажані побічні реакції.

Чим вища вибірковість дії лікарського препарату, тим він кращий, і навпаки. Вибірковість залежить від дози лікарського препарату і, починаючи з деякої величини, з її підвищенням падає.

У вибіркості і, значить, безпеці застосування лікарського препарату орієнтуються на широту його терапевтичної дії.

За міру широти терапевтичної дії лікарського препарату береться терапевтичний індекс, який визначається як співвідношення його концентрацій у плазмі крові, що викликають небажані (побічні) ефекти і надають терапевтичної дії. На практиці за терапевтичний індекс береться відношення доз лікарського препарату, при яких відповідно викликаються небажана і терапевтична дія.

Зважаючи на існування в популяції осіб з підвищеною чутливістю до лікарського препарату, для попередження його токсичної дії необхідно не тільки враховувати особливості організму пацієнта, але і ситуацію, коли лікарський препарат не можна замінити іншим, призначати його можливо в низьких терапевтичних дозах.

1.4.5. КЛІНІЧНА ФАРМАКОДИНАМІКА В КЛІНІЧНІЙ ФАРМАКОГЕНЕТИЦІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Індивідуальність реакцій на один і той самий лікарський препарат визначається генетичними чинниками, що детермінують конституцію, метаболічні шляхи, імунітет, фізіологічні і навіть психічні особливості людини.

Усвідомлення генетичної природи чутливості організму до лікарських препаратів послужило становленню та розвитку цілого напрямку клінічній фармакології – клінічної фармакогенетики. Термін цей запропонований Фогелем ще в 1959 р. Саме на клінічну фармакогенетику покладені завдання розробки методів діагностики, лікування та профілактики неадекватних реакцій організму на дію лікарських препаратів, зокрема, що стосується лікарської безпеки.

Ключова роль ферментів і ферментних систем у метаболічних шляхах, генний контроль синтезу ферментів і метаболічних шляхів, і, як наслідок, детерміновані мутаціями генів порушення структури і властивостей ферментів і метаболічних шляхів, що об'єднуються поняттями ферментопатій і порушень обміну речовин, пояснюють генетичну природу неадекватних реакцій людини і на лікарських препаратах.

Відповідно до генетично детермінованих особливостей ферментів, ферментних систем і метаболічних шляхів у цілому виділяють швидкий, проміжний і повільний типи метаболізму лікарських засобів. Так, метаболізм інгібіторів протонної помпи (ІПП) визначається варіабельністю гена CYP2C19 – одного з основних окислювачів ізоформа цитохрому P450. Більшість європейців – «швидкі метаболізатори» (мутація в гені CYP2C19 відсутня) і «проміжні метаболізатори» (мутація в одному з алелів гена CYP2C19). Меншина метаболізаторов – «повільні метаболізатори» (мутація в обох алелях гена CYP2C19).

Повільні метаболізатори від швидких і проміжних відрізняються двократно вищою концентрацією і періодом напіввиведення ІПП в крові. Звідси витікає вища вірогідність несприятливих реакцій лікарських препаратів у повільних метаболізаторів, і цьому чиннику необхідно приділяти першорядну увагу.

Ферментопатії, що виділяються, і порушення обміну речовин, що частково представляються нижче, в своїй більшості представлені генетично детермінованими «повільними метаболізаторами».

Атипова псевдохолінестераза – зміна амінокислотного складу ферменту зі зниженням його активності, що успадкована за рецесивною, детермінованою мутаціями одного або декількох генів, ознакою. У осіб з атиповою псевдохолінестеразою на

введення міорелаксанту сукцинілхоліну може розвиватися тривале апное, яке вдається купірувати лише внутрішньовенним введенням свіжої донорської крові з нормальною активністю ферменту або ж внутрішньовенним введенням розчинів псевдохолінергестери, виділеною з донорської крові.

Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази виявляється масивним руйнуванням еритроцитів з гемолітичним кризом після прийому деяких лікарських препаратів, як протималарійного препарату прімахіну, а також споживання деяких продуктів (кінські боби, агрус, червона смородина).

Недостатність ацетілтрансфери як один з генетичних варіантів повільних метаболізаторів виявляється поганою переносимістю препаратів гідразиду ізоникотинової кислоти, які використовуються в лікуванні туберкульозу, а також, можливо, сульфадімеzinу, гідралазину та празозину.

Недостатність каталази передається за аутомно-рецесивним типом і виявляється в найбільш важкому випадку (акаталазії) розвитком рецидивуючих виразок ясен, альвеолярною гангrenoю, атрофією ясен, випаданням зубів. У окремих випадках гангрена розповсюджується на м'які тканини та кістки щелеп. Одна з ознак недостатності каталази, не рахуючи лабораторних даних, – відсутність утворення бульбашок кисню при обробці рани розчином перекису водню зі зміною кольору крові на коричнево-чорний. Обличчя з недостатністю каталази відрізняються високою чутливістю до спиртних напоїв через зменшення швидкості окислення етилового спирту. Специфічне лікування відсутнє, у лікуванні запальних вогнищ використовуються протимікробні засоби.

Природжена метгемоглобінемія розвивається при спадковій недостатності метгемоглобінредуктази і виявляється підвищеною чутливістю до токсичної дії метгемоглобінообразуючих лікарських препаратів. Успадковується за аутомно-рецесивним типом. При розвитку метгемоглобінемії внутрішньовенно вводиться метіленовий синій у дозі 1-2 мг/кг і призначаються препарати аскорбінової кислоти в дозі 0,3 г.

Порфірії розвиваються унаслідок генетично детермінованого підвищення активності синтетази d-амінолевуленової кислоти. Виявляються як збільшенням активності останніми в крові, так і посиленням виділенням порфобіліногена з сечею. Провокуються барбітуратами, сульфаніламидами, естрогеном, грізофульвіном, деякими транквілізуючими та протисудомними препаратами.

Спадкові негемолітичні жовтяниці мають наслідком порушення біотрансформації ряду лікарських препаратів (кортизон, хлорміцетин), що не перетворюються на глюкуроніди й акумулюються в організмі, що на практиці вимагає використання їх у низьких дозах. Фенобарбітал, зіксорин, ін. через підвищення активності глюкуронілтрансфери використовуються в їх лікуванні.

Вагітність і лактація

У третині випадків плід реагує на прийом лікарських препаратів вагітною, те саме стосується новонароджених у період грудного вигодовування.

У період вагітності результатом прийому лікарського препарату може бути токсична дія, результат якої – викидні, смерть плоду та новонародженого, недо- і переносування, внутрішньотробна гіпотрофія, пороки розвитку, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, порушення дихання та кровообігу, неврологічні розлади, гостра ниркова недостатність, порушення функцій щитовидної залози, надниркових, пухлинні процеси, ін.

Токсична дія лікарських препаратів чітко пов'язана з віком плоду.

На першому тижні вагітності найчастіше спостерігається загибель зародка і вагітність переривається. Кінець першого тижня, коли чутливість зародка до лікарських препаратів особливо висока, отримав назву *першого критичного періоду*.

Впродовж трьох-чотирьох місяців після імплантації зародка основним в ембріогенезі є органогенез. При цьому найбільш чутливими є третій-восьмий тижні, названі *другим критичним періодом*, коли лікарські препарати можуть надавати тератогенної і ембріотоксичної дії відповідно з формуванням пороків розвитку і/або загибеллю плоду. Уражаються органи, які знаходяться на етапі диференціації. Різні препарати показують різну (специфічне) тератогенну дію.

У проміжок часу, що залишився, аж до народження плоду, починається плодовий, або фетальний період розвитку, що продовжується до 40 тижнів. При цьому зазвичай не спостерігається ембріотоксичної і тератогенної дії, за винятком аномалій розвитку статевих органів у плодів жіночої статі під впливом препаратів андрогенної дії. Період між 18-20 тижнями, коли відбувається інтенсивний розвиток мозку, гемопоезу й ендокріногенезу, отримав назву *третього критичного періоду*.

Необхідно враховувати, що за певних умов будь-який лікарський препарат може надати тератогенної або іншої шкідливої дії на плід, і тому ухвалення рішення на його призначення у вагітної повинно бути чітко обґрунтовано.

Категорії лікарських препаратів за ступенем тератогенності (США):

A – з невиявленою тератогенною дією в клініці й експерименті (ризик тератогенної дії ніколи ні для якого лікарського препарату не виключається);

B – з відсутньою тератогенністю в експерименті, клінічні дані відносно тератогенності відсутні;

C – такі, що несприятливо діють на плід в експерименті, адекватні клінічні дані відсутні;

D – такі, що надають тератогенної дії, але необхідність призначення перевищує потенційний ризик ураження плоду, використовуються за життєвими показниками, жінка інформується про можливі наслідки для плоду;

X – з доведеною тератогенністю в експерименті та клініці, при вагітності протипоказані.

Літній і старечий вік

У літньому та старечому віці відбувається інволюція організму, сповільнюються метаболічні шляхи, порушуються функції усіх без виключення органів і систем, у пер-

шу чергу, серцевою, нервовою, сечовивідною, травною, ін., накопичуються хвороби, знижується загальний рівень здоров'я, різко зростає ризик фатальних порушень. Як наслідок, сповільнюється метаболізм лікарських препаратів, підвищується їх кумуляція і зростає ризик побічних реакцій.

При секреторних порушеннях і серцевій недостатності знижується біодоступність пероральних лікарських препаратів. Важливе місце належить пов'язаним з віком змінам (уповільнення) процесів біотрансформації лікарських препаратів у печінці, і як наслідок, їх метаболізм може не просто бути сповільненим, але і перекручуватися з підвищенням ризику побічних реакцій.

Виникають такі проблеми, як недонадходження та передозування лікарськими препаратами з витікаючими наслідками.

Все це означає необхідність індивідуалізації терапії у осіб старечого віку, що стосується підбору лікарських препаратів, їх дозувань, частоти прийому, схем призначення і т. ін.

1.4.6. ФАРМАКОДИНАМІЧНА ВЗАЄМОДІЯ

Лікарські препарати взаємодіють на рівні рецепторів або медіаторів, при цьому їх біодоступність не змінюється. Ці взаємодії називають фармакодинамічними.

Конкуренція за специфічні рецептори

Конкурувати можуть агоністи й антагоністи. Результати конкуренції можуть бути як позитивними, так і негативними. Конкуренція блокаторів із стимуляторами холінергічних рецепторів використовується при передозуванні стимуляторів або отруєнні ними і навпаки. Конкуренція ж у пацієнта з глаукомою небезпечна для пацієнта, якщо тільки йому будуть призначені на тлі стимуляторів блокатори холінергічних рецепторів. З конкуренцією завжди пов'язано зниження фармакодинамічного та фармакотерапевтичного ефектів лікарських препаратів, недооцінка яких має своїм наслідком недосягнення клінічного результату.

Зміна чутливості (сенсibiliзація) рецепторів

Цей механізм до кінця не ясний. Підвищення чутливості міокарда до адреналіну під час циклопропанового або фторотанового наркозу приводить до порушень ритму серця. Виснаження запасів калію під впливом діуретиків підвищує чутливість міокарда до серцевих глікозидів.

Конкуренція за медіатори

Ті ж результати можуть бути отримані не через конкуренцію за специфічні рецептори, а через вплив на одні медіатори проведення збудження. Ефективність таких препаратів істотно змінюється при одночасному прийомі лікарських речовин, що діють на одні медіатори.

Фізіологічна взаємодія

Лікарські препарати через вплив на стан відмінних органів і систем або через вплив на відмінні механізми можуть підсилювати та послаблювати дію один одного.

Так, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину, блокатори альдостерону, сечогінні препарати дозволяють підвищити ефективність терапії серцевої недостатності.

Фармакодинамічна взаємодія лікарських препаратів на етапі елімінації

Оскільки більшість лікарських препаратів слабкі електроліти, розчинність яких залежить від ступеня іонізації, яка визначається рН сечі, яку можна змінювати, наприклад, через прийом бікарбонату натрію або аскорбінової кислоти, можливий вплив на їх елімінацію з сечею.

Інші лікарські препарати, такі як органічні кислоти, потрапляють з крові в сечу через канальцевий епітелій шляхом активного транспорту, і цим процесом можна також управляти через використання інших лікарських препаратів з тим самим (конкурентним) шляхом елімінації.

Взаємодія лікарських препаратів при виведенні з організму може приводити до побічних реакцій. Наприклад, фенілбутазон через придушення виведення оксиацетогексамідину викликає гіпоглікемію. Хлорид амонію знижує рН сечі тих, хто вживає сульфадіазин. Ацетилсульфадіазин, що утворюється, осідає у кислому середовищі та призводить до ураження нирок.

Алкоголь

Алкоголь істотним чином впливає на метаболізм і фармакодинаміку лікарських препаратів, прискорюючи одні процеси біотрансформації і елімінації й уповільнюючи інші. Одні препарати потенціюють дію алкоголю, інші послаблюють його.

У осіб, які страждають на алкоголізм, розвиваються серйозні структурні порушення з боку печінки й інших органів, що беруть участь у біотрансформації лікарських препаратів, у зв'язку з чим побічні реакції можуть розвиватися при їх призначенні в звичайних фармакотерапевтичних дозах.

Паління

У хронічних курців розвивається хронічне обструктивне захворювання легенів, розвиваються серйозні порушення з боку артеріальних судин, прогресує атеросклероз, що спричиняє порушення біотрансформації лікарських препаратів.

1.5. ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ

У терапії має значення абсолютно все, сам пацієнт у цілісності його психічних і соматичних структур, їх змінах відповідно до захворювання, соціальне середовище, і не менш важливе, взаємодія лікаря з пацієнтом.

Приступаючи до лікування, лікар повинен оцінити, наскільки хвороба пацієнта відповідає сприятливому варіанту за часом, тяжкістю перебігу, організації системних і місцевих пато-, саногенетичних механізмів і наскільки відрізняється від нього, щоб ухвалити правильні рішення щодо об'єму, якості та послідовності терапевтичних втручань.

Все ж таки терапевтичні заходи кожного разу повинні співвідноситися зі станом пацієнта, його змінами, ступенем неоптимальності і/або оптимальності в перебігу хвороби.

Основні принципи, на яких повинна ґрунтуватися терапія, добре відомі. Вони використовуються якщо не завжди з повним усвідомленням, що взагалі неможливе, то принаймні, інтуїтивно.

У першу чергу лікар повинен довіряти пацієнтові, природі людини, невичерпності його життєвої енергії, виняткової доцільності саногенетичних механізмів хвороби.

Еволюція людини є ще і розробка з генетичним закріпленням механізмів протистояння хворобливим чинникам, механізмів виведення організму з хворого в здоровий стан. Земські лікарі говорили, що лікар повинен провести хворого через хворобу. Не лікувати, а саме провести. У цьому суть пізнання природи хвороб і філософії їх лікування.

Перш ніж приступити до лікування, лікар повинен усвідомити хворобу у пацієнта, внутрішні сили цієї хвороби, розібратися, де рушійні сили одужання.

Хвороба єдина в дзеркалі пато- і саногенетичних механізмів. Будучи внутрішніми проявами хвороби, її ознаки, якщо вони відповідають їй у просторово-часових координатах (за інтенсивністю змін і часу їх настання), точніше відповідають нормі розвитку хвороби (найбільш оптимальне одужання при гострій хворобі, найбільш оптимальний вихід у ремісію при хронічній хворобі), настільки ж саногенетичні, наскільки і патогенетичні.

Побачити ознаки хвороби ще не означає, що потрібно негайно ж впливати на них. Тут повинні працювати і душа, і розсудливість лікаря.

Будь-яка хвороба має фазову течію. Відповідно цьому існують свої, строго індивідуалізовані і не до кінця доступні ще розумінню норми його розвитку, що приводять у разі гострих хвороб до одужання, а у разі хронічних – до рецидиву з мінімальними структурно-функціональними наслідками.

Мета лікаря – не забезпечення швидкого одужання пацієнта або швидкої ремісії хвороби, а найменші для його стану здоров'я наслідки переносимої ним хвороби, як можна менша сплата за хворобу.

1.5.1. ВИДИ ЛІКАРСЬКОЇ ТЕРАПІЇ

Розрізняють етіотропну, патогенетичну, симптоматичну, або синдромну, замісну та профілактичну терапію.

Етіотропна терапія направлена на усунення, якщо можливо, або зниження впливу причини, патогенетична – на оптимізацію механізмів, синдромна – на відповідну зміну клінічних синдромів хвороби і замісна – на заміщення або заповнення, що синтезуються організмом хворого в недостатньому об’ємі життєво важливих чинників.

Профілактична терапія спрямована на попередження хвороб. Прикладами засобів цієї терапії є деякі противірусні та дезінфікуючі препарати, вакцини, сироватки, ін.

1.5.2. ПРИНЦИПИ ЛІКАРСЬКОЇ ТЕРАПІЇ

Сучасна лікарська терапія побудована на принципах доказової медицини, коли у веденні пацієнта пріоритет віддається лікарським засобам з доведеною ефективністю в рандомізованих багатоцентрових контрольованих випробуваннях з достатньою тривалістю.

Цими ж або подібними до них дослідженнями зазвичай доводяться і рекомендовані дози і схеми використання лікарських препаратів.

Рекомендації з медикаментозної терапії формуються спеціальними комісіями міжнародних і національних професійних суспільств, представленими авторитетними фахівцями у відповідних областях терапії.

Ці принципи імплементуються шляхом видання методичних документів, що отримали назву *guidelines* (керівні принципи). На європейському континенті ці документи створюються європейськими суспільствами. На їх базі національні суспільства або асоціації готують національні рекомендації.

Сучасні рекомендації є не директивним, але саме рекомендаційним документом. Вони представляють лікареві в узагальненому вигляді найостанніші досягнення в діагностиці і терапії хвороби, але право вибору стратегії і тактики ведення пацієнта повністю залишається за лікарем колегіально з самим пацієнтом.

Причин тому багато, і найважливіша серед них, яка сьогодні істотним чином трансформує саму доказову медицину, полягає в усвідомленні лікарським станом як виняткової індивідуальності кожного пацієнта, так і перебігу будь-якої хвороби або клінічного синдрому у нього на рівні всього організму, від тонких місцевих реакцій до усвідомлення змін у власному «Я».

Відповідно до принципів доказової медицини всі використані у веденні пацієнта лікарські засоби умовно класифікуються на **три основні категорії**:

- *основні*, з доведеною ефективністю і рекомендовані в лікуванні даної хвороби (рівень довідності A);
- *додаткові*, з показаною ефективністю і/або безпекою в окремих крупних дослідженнях, що вимагає уточнення (рівень довідності B);

- *допоміжні*, ефективність яких при даній хворобі не доведена, і вони використовуються тільки у певних клінічних ситуаціях (рівень довідності C).

1.5.3. МЕТА І ЗАВДАННЯ ТЕРАПІЇ

Лікар лікує не хворобу, а тим більше не клінічний синдром, але самого пацієнта.

Мета лікування завжди одна і визначається як досягнення найкращого клінічного результату з максимально можливим підвищенням якості та подовженням тривалості життя пацієнта.

Лікування переслідує завдання:

- профілактику прогресу та можливий зворотний розвиток хвороби;
- усунення або полегшення проявів (симптомів) хвороби;
- уповільнення структурних (функціональних і морфологічних) змін у зацікавлених системах;
- пониження функціонального класу порушень, залучених у хворобу органів і систем;
- стабілізація гострих епізодів декомпенсації;
- поліпшення клінічного відгуку;
- зниження числа госпіталізацій, захворюваності та смертності;
- підвищення якості життя пацієнта;
- збільшення фізичної активності пацієнта;
- поліпшення прогнозу з продовженням життя пацієнта;
- зменшення фінансових втрат на лікування за рахунок зниження потреби в госпіталізаціях і підбору раціональною фармакотерапії.

1.5.4. ПІДХІД ДО ПАЦІЄНТА

- Співпраця з пацієнтом.
- Співпраця зі службами та фахівцями (соціальний сервіс, кардіолог, дієтолог, психолог, фізіотерапевт, фармацевт, геріатріст, медична сестра).
- Освіта пацієнта і сім'ї.
- Дієта.
- Стиль життя.
- Спостереження медичної сестри (не рідше 2 разів по 30 хв).
- Ведення вдома.
- Амбулаторне ведення (outpatient clinic).
- Оптимізація витрат на лікування – cost effective treatment.

1.5.5. СПІВПРАЦЯ З ПАЦІЄНТОМ І МІКРООТОЧЕННЯМ

Досягнення мети і завдань лікування неможливе при невстановленому або недостатньому контакті з усім мікрооточенням, створення навколо пацієнта доброзичливої конструктивної аури.

Необхідно, щоб лікар всебічно обговорював з пацієнтом при кожному візиті стан і зміни в стані його здоров'я; спільно з пацієнтом планував втручання аж до вибору конкретних лікарських препаратів і схем їх призначення з урахуванням всього комплексу фармакотерапевтичних, економічних і інших чинників, включаючи хірургічні методи лікування.

До лікувального процесу залучається все мікрооточення, інакше рекомендації можуть виявитися простим добрим побажанням. Так, у сім'ї можуть продовжувати готувати продукти з надмірним вмістом солі.

Слід надавати допомогу пацієнтові і його мікрооточенню в доступі до інформації за особливостями його стану, що існує на справжньому етапі розвитку клініки, підходам і методам лікування хвороби. Бажано надавати пацієнтові повчальний матеріал.

Важливо сприяти пацієнтові у виборі режиму фізичних навантажень, організовувати його фізичну активність, здійснювати психологічне консультування, проводити спільно з іншими фахівцями школи.

Важливими є консультування з прав пацієнта на отримання медико-соціальної допомоги, включаючи виплату пенсій, допомоги та пільг, отримання різних видів допомоги, у тому числі і правової.

Повинно бути забезпечене соціальне обслуговування вдома, трудове навчання і трудова зайнятість, допомога в реадaptaції в сім'ї і суспільстві з адекватними стереотипами поведінки.

Пацієнт є власником свого здоров'я, як би воно не оцінювалося і які б перспективи його змін не були. Він рівноправний партнер у лікувальному процесі і розраховує не на директивні вказівки, а на колегіальне ухвалення рішень з лікарем за кожним своїм кроком.

Успіх значною мірою визначається прихильністю пацієнта до лікування, і вона не створюється директивними методами.

1.5.6. ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Лікарські препарати не повинні призначатися раз і назавжди за однією схемою. Терапія повинна відповідати розвитку хвороби, і у міру того, як вона еволюціонує у бік одужання, ремісії або, на худий кінець, приводиться до певного рівня деяких фізіологічних функцій (при декомпенсації), об'єм її повинен зменшуватися, причому з випередженням.

Організму досить допомогти в скрутну хвилину, дати йому передих, щоб він міг розібратися в своєму стані, і тільки тоді може бути прийняте єдине правильне рішення, що сприяє досягненню цілей лікування.

Здійснюючи терапію, чекаючи й отримуючи певні результати, ми часом не усвідомлюємо, що не рідко вона не надає особливого впливу на організм хворого. Хвороба часто самоорганізується, і ми всього лише свідки її правильного розвитку за рахунок внутрішніх організмених систем регуляції.

Важка проблема терапії у поліпрагмазії. Є бажання, проводячи лікувальні заходи, передбачити втручання в усі можливі прояви хвороби і, більш того, підмінити цілюще слово лікаря препаратами з психотерапевтичним механізмом дії. Немає потреби обговорювати це питання докладно.

Кожен лікар знає про побічну дію лікарських засобів, проте мало кому відомо про їх взаємодію один з одним у людському організмі, особливо хворому.

Зустрічалися випадки, коли в результаті поліпрагмазії захворювання не тільки не піддавалося зворотному розвитку, але до нього приєднувалися ускладнення у зв'язку з застосуванням лікарських засобів. Вимушена повна відміна останніх приводила не тільки до усунення цих ускладнень, але і до загального поліпшення стану здоров'я хворого, і навіть його одужання.

Лікар повинен обмежуватися як можна меншою кількістю лікарських препаратів, а якщо є необхідність у призначенні декількох з них, робити це своєчасно, і після досягнення результату відмінити ті, в яких уже немає потреби. Клінічна фармакологія володіє достатньо широким набором різних груп лікарських засобів. З можливих поєднань можна відібрати комбінації, коли очікуваний спектр медикаментозного впливу на захворювання, точніше, на організм хворого, можливо, досягнутий при використанні мінімальної кількості лікарських препаратів.

При лікуванні хворого не те що не обов'язково, але неправильно впливати на всі прояви хвороби. Потрібно допомогти організму хворого в самооздоровленні.

Ліки повинні здійснювати свою дію не тільки в умовах спокою, але і при навантаженні, зокрема пов'язаному з образом життя хворого. Необхідно підбирати не тільки добову дозу препарату, але і інтервали його введення, оскільки особливості його фармакокінетики різні для різних хворих і можуть сильно порушуватися при патологічних станах, і, крім того, ніхто не відміняв хронобіології.

Непорушною вимогою є цілеспрямоване повноцінне лікування основної хвороби. Тому, обираючи конкретний препарат або комбінацію препаратів, необхідно прагнути до того, щоб їх побічні дії робили коригуючий вплив на іншу симптоматику основної хвороби.

Природно оцінювати фізіологічні особливості організму хворого, перш за все дітей, осіб літнього та старечого віку, жінок у період вагітності.

1.5.7. АКЦЕНТИ НА КОМБІНОВАНІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ТЕРАПІЇ

Одне з важливих правил медикаментозної терапії – використання лікарських комбінацій.

Монотерапія обмежується ранніми неускладненими формами хвороб.

У решті випадків часто доводиться удаватися до комбінованої терапії з урахуванням свідчень і протипоказань для рекомендованих у цих цілях лікарських препаратів у точній відповідності зі станом здоров'я пацієнта та цілями лікування.

У міру того, що обважнює хвороби, число лікарських препаратів, що включаються в комбіновану терапію, зростає від двох до п'яти і більше.

Комбінована лікарська терапія має на увазі комбінування лікарських засобів не тільки з різних фармацевтичних груп, але і однієї фармацевтичної групи теж. Так, у пацієнта з рефрактерними набряками часто доводиться поєднувати петлевий діуретик з тіазидовим, і навіть один петлевий діуретик з іншим.

Завдання зменшення числа використовуваних лікарських препаратів вирішується застосуванням фіксованих лікарських комбінацій.

1.5.8. ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ДЗЕРКАЛІ ГЕНЕТИЧНОЇ УНІКАЛЬНОСТІ ЛЮДИНИ

Фармакотерапія – основний метод клініки внутрішніх хвороб. Через клінічні дослідження в лікарську практику вводяться нові лікарські препарати, що включаються в подальшому в стандарти фармакотерапії.

Стандартні регламентуються міжнародними та національними професійними лікарськими асоціаціями, деякі вводяться наказами Міністерства охорони здоров'я.

Цими нормативними документами визначаються групи лікарських препаратів, відповідно, першого та нижченаведених рівнів, що рекомендуються у фармакотерапії конкретних патологічних станів.

Виходить, при обширному списку потенційно можливих груп лікарських препаратів діяльність лікаря лімітується їх обмеженим числом.

З іншого боку, на лікаря здійснюється могутній пресинг фармацевтичних компаній, і список лікарських груп звужується до невеликих наборів лікарських препаратів.

Механізмів цього пресингу багато, і вони настільки серйозні, що частково реалізуються навіть на рівні нормативних документів.

Вказані механізми, якщо навіть рівень освіти лікаря та недосконалість постійної медичної освіти не брати до уваги, накладають серйозні обмеження на можливості вибору конкретних препаратів у веденні хворих.

З іншого боку, людина відрізняється генетичною унікальністю. Різних людей об'єднує тільки відношення до роду людського. Ця генетична унікальність з позицій питання, що піднімається, відбивається в їх індивідуальній реакції на один і той са-

мий лікарський засіб, як відносно фармакотерапевтичного ефекту, так і побічних реакцій і ускладнень.

Як приклад можна привести інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (ІАПФ). ІАПФ багато. Всі вони відрізняються за хімічною структурою, а значить, фармакокінетикою і фармакодинамікою теж, по-різному переносяться хворими. Для прикладу, вірогідність виникнення кашлю при лікуванні різними ІАПФ варіює від 2 % до 12 %.

Генетична унікальність людини реальне явище, яке повинне враховуватися. Вона є і однією зі складових лікарської безпеки, що обговорюється нижче.

1.6. ЛІКАРСЬКА БЕЗПЕКА

Лікарська безпека – одна з найбільш важливих умов оптимального ведення соматичних хворих. Цю тему не обійти, оскільки не існує лікарських препаратів, вільних від несприятливих ефектів. Їх список в точності відповідає списку фармакопії.

Частота несприятливих ефектів лікарських засобів в амбулаторній практиці досягає 2-3 % і в стаціонарній – 10-15 %.

Під **лікарською безпекою** (лікарським моніторингом, фармакологічним наглядом) розуміють мультидисциплінарне (за різними напрямками медицини та фармації) безперервний моніторинг, розпізнавання та реагування на потенційну або реальну проблему, що виникає у відповідь на застосування лікарських препаратів. Безпека з'являється при порівнянні характеристик ефективності й оцінки ризику спричинення шкоди здоров'ю людини лікарських препаратів.

Термін побічного ефекту лікарського препарату в даний час рідко використовується в контексті лікарської безпеки. Він не ототожнюється з термінами «несприятливий ефект», «несприятлива лікарська реакція», оскільки має неоднозначне трактування (може бути як негативним, так і позитивним для конкретного пацієнта).

Несприятливий ефект лікарського препарату визначається як будь-який випадок появи непередбаченого симптому, синдрому (клінічного і/або лабораторного), захворювання, що виникли в медичній практиці у пацієнта при його призначенні. Доведений причинно-наслідковий зв'язок несприятливого ефекту з лікуванням, що проводиться, або клінічним випробуванням не обов'язковий. Це може бути будь-яка побічна та ненавмисна ознака. Наприклад, абнормальні лабораторні дані, синдром і навіть захворювання, за часом асоційовані з використанням лікарського препарату.

Виділяють можливий і несподіваний несприятливі ефекти лікарського препарату. Можливий або очікуваний несприятливий ефект – реакція, природа і тяжкість якої відомі та внесені до інструкції, що додається до лікарського засобу, по застосуванню, а у разі тих, що проходять доклінічне випробування фармакологічних засобів – в спеціальний фармакологічний документ, брошуру дослідника. Несподіваний несприятливий ефект – реакція, природа і тяжкість якої не внесені до інструкції по застосуванню, що додається до лікарського препарату, а у разі тих, що проходять доклінічне випробування фармакологічних засобів – у брошуру дослідника.

Створення лікарського препарату, позбавленого несприятливих ефектів, є бажаним, але нездійсненним завданням, і у виборі того або іншого з них лікар повинен перш за все орієнтуватися на його безпеку, що визначається за співвідношенням користі та ризику від застосування у конкретного пацієнта. Відповідну інформацію можна черпнути безпосередньо з документів Центру міжнародного моніторингу лікарських препаратів і національних Центрів з контролю лікарської безпеки, на сайтах, наприклад, таких: www.fda.gov, www.drugsafety.com, www.safety.com і ін.

Додатково у виборі безпечних лікарських препаратів лікар може керуватися міжнародними (національними) стандартами лікування соматичних хвороб і синдромів, що базуються на результатах клінічних досліджень, виконаних відповідно до вимог доказової медицини.

При існуючих міжнародних стандартах, забезпечення безпеки лікарського препарату є процес, що починається з моменту його розробки, синтезу, лабораторних і клінічних випробувань і що продовжується (у разі отримання допуску) безперервним моніторингом протягом всього періоду знаходження на фармацевтичному ринку. При цьому беруть участь не тільки компанія-виробник, відповідні контролюючі державні та міжнародні структури, але і науково-дослідні інститути, клініки, провідні дослідники, а також практикуючі лікарі.

Виділяють два види несприятливих ефектів:

- на фармакологічний засіб з невстановленим терапевтичним діапазоном доз, що проходить доклінічне випробування як новий продукт, або з метою розширення свідчень до використання, – всі непрогнозовані шкідливі для організму пацієнта реакції, що виникають у відповідь на його прийом у будь-якому дозуванні. Доведений зв'язок між прийомом лікарського засобу та несприятливою реакцією не обов'язковий;
- на фармакологічний засіб, дозволений для клінічного застосування, – власне лікарські препарати – будь-яка непрогнозована шкідлива для організму пацієнта реакція у відповідь на застосування в дозах, призначених для профілактики, діагностики, лікування захворювань або ж для зміни фізіологічних функцій пацієнта.

Як головний критерій, що визначає допуск лікарського препарату на фармацевтичний ринок і його успішне практичне застосування, виступає показник ризик/користь. Показник визначається як співвідношення ризику погіршення здоров'я пацієнта до очікуваного позитивного ефекту від застосування лікарського препарату.

Виділяють також цільовий (оптимальний) показник ризик/користь лікарського препарату. Він є співвідношенням, при якому мінімальний ризик погіршення здоров'я пацієнта поєднується з максимальною користю від його застосування. Є і інше визначення, а саме, – мінімальний ризик лікарського препарату, при якому загроза здоров'ю пацієнта при його застосуванні наближається до тієї, яка існує у повсякденному житті при проведенні рутинних фізікальних і психологічних досліджень і тестів.

Рідкісні несприятливі ефекти лікарських препаратів можуть встановлюватися через роки, як, наприклад, апластична анемія після лікування левоміцетином.

Елементами портрета несприятливого ефекту лікарського засобу є компоненти його опису, а саме: діагноз (ознаки/симптоми, якщо діагноз ще не встановлений), дата початку, можливий зв'язок з ліками, що вивчаються, причина, тяжкість, дата закінчення і результат (повне повернення до початкового стану, продовження, часткове повернення з наслідками (ускладненнями), фатальний перебіг). Важлива формула – кожен несприятливий ефект вимагає повного вичерпного опису.

Виділяють чотири основні типи несприятливих ефектів лікарських препаратів:

- Тип «А» – додаткові, але обумовлені фармакологічно очікуваною активністю лікарського препарату реакції, які потенційно визначають на будь-якому з доклінічних етапів його вивчення. Їх основні властивості – залежність від дози, ординарність, низька захворюваність і смертність.
- Тип «В» – дивні, непередбачувані і достатньо рідкісні (щорічна частота тих, що зустрічаються – менш ніж 1:1 000) реакції, обумовлені переважно гіперреактивністю організму, у тому числі і генетично детермінованою. Як правило, вони дозозалежні, але характеризуються високою захворюваністю та смертністю.
- Тип «С» – в основі яких лежать ефекти лікарського препарату на тлі його тривалого використання.
- Тип «D» – рідкісні, відстрочені в часі реакції організму на той, що мав місце у минулому прийом лікарського препарату.

Найбільші складнощі виникають у верифікації реакцій трьох останніх типів реакцій. Для виявлення реакцій типу «В» необхідні дослідження популяцій, що охоплюють мільйони пацієнтів. Визначення реакцій «С» і «D» типів важке через відсутність єдиної методології дослідження, помилок, що виникають при виявленні і описі (трактуванні) реакції. Наявність у частини пацієнтів фонових (супутніх) захворювань також сприяє зниженню вірогідності їх визначення.

Виділяють три ступені тяжкості несприятливих ефектів лікарських препаратів:

- м'яка – скороминущий несприятливий ефект, що легко переноситься суб'єктом;
- помірна – несприятливий ефект викликає у суб'єкта дискомфорт і порушує його звичайну активність;
- важка – несприятливий ефект обумовлює значні порушення звичайної активності у суб'єкта.

Різноманіття несприятливих ефектів лікарських препаратів класифікують на декілька груп.

Найбільш важливими є:

- Багатосистемні (А. Лихоманка).
- Ендокринні (А. Порушення функції щитовидної залози).
- Обмінні (А. Гіпонатріємія, Б. Гіперкаліємія).
- Шкіряні (А. Ексфоліативний дерматит).
- Кров'яні (А. Панцитопенія (апластична анемія)).
- Серцево-судинні (А. Загострення стенокардії).
- Дихальні (А. Гіперемія і набряк слизової оболонки носа).
- Шлунково-кишкові (А. Зміна кольору зубів).
- Ниркові (А. Нефротичний синдром).

- Генітальні, в т. ч. ендокринні (А. Рак піхви).
- Неврологічні (А. Невропатія (поразка периферичних нервів)).
- Очні (А. Помутніння рогівки).
- ЛОР (Л. Вестибулярні розлади).
- Скелетно-м'язові (А. Міопатія або міалгія).
- Психічні (А. Шизотипічні або параноїдні реакції, В. Гіпоманіакальний стан, маніакальний синдром, реакції психомоторного збудження).

Під серйозним несприятливим ефектом лікарського препарату розуміють будь-який випадок його застосування незалежно від його дозування, *що призвів до одного з наслідків:*

- смерть пацієнта;
- розвиток життєво небезпечної ситуації;
- екстрена госпіталізація або збільшення термінів стаціонарного лікування;
- стійка або значна втрата працездатності і/або дієздатності;
- поява природженої аномалії (дефекту) у нащадків.

Заміна терміну «серйозний» на «важкий» недоцільна через відмінності в смисло- вому навантаженні. «Серйозний» означає значущий за наслідками для організму, а «важкий» є критерієм вираженості, але не значущості чого-небудь.

Прикладами серйозних несприятливих ефектів лікарських препаратів є агрануло- цитоз, анафілактичний шок, апластична анемія, аритмія типу пірует, шлуночкова фі- бриляція, злоякісна артеріальна гіпертензія, легенева гіпертензія, некроз печінки, гостра дихальна недостатність, гостра печінкова недостатність, гостра ниркова недо- статність, гострий респіраторний дистрес-синдром, підтверджена або передбачувана передача інфекційного агента досліджуваним продуктом, підтверджений або передба- чуваний ендотоксичний шок, синдром Стівена-Джонсона (злоякісний варіант ексуда- тивної еритеми), судомні припадки, токсичний епідермальний некроліз і фіброз легенів.

Виділяють шість патогенетичних типів побічних реакцій лікарських препаратів:

- обумовлені фармакологічними властивостями;
- обумовлені передозуванням;
- обумовлені порушеннями імунобіологічних властивостей організму;
- обумовлені алергічними (імунобіологічними) реакціями;
- ідіосинкразія;
- лікарська залежність.

Обумовлені фармакологічними властивостями лікарських препаратів побічні реакції, яких очікують через їх системну дію. Вони приводяться в інструкціях, і по- винні враховуватися в терапії. Так, діпlopія і сухість у роті слідує за призначенням тріциклічних антидепресантів, тахікардія – за призначенням бета-адреностимуля- торів. При правильному плануванні терапії ці побічні реакції можуть дати позитивний

клінічний ефект. Наприклад, якщо у пацієнта з тахікардією від бета-стимулятора краще відмовитися, у пацієнта з брадикардією останній може поліпшити його загальний стан.

Обумовлені передозуванням лікарських препаратів або токсичні побічні реакції найбільш вірогідні при обмеженій широті їх терапевтичної дії або, що одне і те саме, обмеженому терапевтичному індексі – різниці в дозах терапевтичної і токсичної дії. Про вірогідність токсичної дії необхідно пам'ятати при призначенні більшості антибіотиків, цитостатиків, препаратів інших груп. Вона зростає при комбінуванні лікарських препаратів, і в цьому відношенні завжди необхідно проявляти обережність. Токсична дія часто має топічний характер і для можливого органа, що вражається, називається як гепато-, нефро-, ото- і т. д. токсичність. У деяких випадках токсичності уникнути не вдається, як наприклад, при лікуванні цитостатиками.

Обумовлені порушеннями імунобіологічних властивостей організму побічні реакції клінічно виявляються розвитком різноманітних інфекцій, бактерійних, вірусних, грибкових. У їх механізмах як безпосередній вплив лікарського препарату на системи імунітету, так і опосередковане через порушення природної мікрофлори організму, найчастіше, з боку травного каналу при пероральному лікуванні проти-мікробними препаратами.

Обумовлені алергічними реакціями, пов'язані з індивідуальними генетично детермінованими особливостями організму, побічні реакції розвиваються на лікарські препарати з антигенними властивостями або такі, що набувають антигенних властивостей у середовищах організму за механізмом формування реакції антиген-антитіло. Навіть лікарські препарати зі слабкими антигенними властивостями можуть викликати алергічні реакції за рівними механізмами: як гаптени через пов'язання з білками та придбання антигенних властивостей, через зміни властивостей білків окремих тканин і додання до них антигенних властивостей і через стимуляцію продукції антитіл, що перехресно реагують з власними білками.

Виділяють реакції гіперчутливості негайного типу, цитотоксичні та цитолітичні реакції, і реакції гіперчутливості сповільненого типу. Перші пов'язані з синтезом і звільненням IgE-антитіл, а також дегрануляцією оградних клітин зі звільненням медіаторів запалення і виявляються анафілактичним шоком, кропив'янкою, бронхоспазмом, кон'юнктивітом, шкірним висипом. Цитотоксичні та цитолітичні реакції пов'язані з утворенням IGG і IGM антитіл і реакцією компліменту, і виявляються гемолітичною анемією, агранулоцитозом і тромбоцитопенією. Реакції гіперчутливості сповільненого типу пов'язані з утворенням IGG- імунних комплексів і порушеннями клітинного імунітету, і виявляються артритом, лімфаденопатією, нефритом, васкулітом, розвитком волчаночного синдрому.

Ідіосинкразія та несприятливі ефекти лікарських препаратів. Під ідіосинкразією розуміють генетично обумовлену різко підвищену чутливість людини до лікарського препарату з незвичайно сильними і/або тривалими побічними реакціями.

У її основі лежать спадково обумовлені дефекти ферментних систем і метаболічних шляхів.

Прикладами є ідіосинкразія на лікування сульфаніламидами пацієнта з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази з розвитком гемолітичної анемії, на лікування нітрами пацієнта з дефіцитом метгемоглобінредуктази з розвитком метгемоглобінемії, на лікування аллопуринолом пацієнта з дефіцитом гіпоксантин-гуанін-фосфорибосилтрансферази з інтенсивним виділенням нирками пуринів і утворенням каменів.

Лікарська залежність визначається як настійна потреба організму в прийомі даного препарату і/або його заступників з психологічними та соматичними порушеннями у вигляді синдрому відміни й абстиненції унаслідок припинення його прийому.

Комітет експертів ВООЗ дає наступне *поняття лікарській залежності*:

«Стан психічний, а іноді також фізичний, такий, що є результатом взаємодії між живим організмом та препаратом і що характеризується поведінковими й іншими реакціями, які завжди включають бажання приймати препарат на постійній або періодичній основі, для того, щоб уникнути дискомфорту, що виникає без прийому препарату. Людина може випробовувати залежність більш ніж від одного препарату. Толерантність – зниження чутливості до препарату після його повторного вживання; при цьому потрібне підвищення дози препарату, для того, щоб викликати ефект такої ж інтенсивності, що і раніше, при прийомі меншої дози. Необхідність у підвищенні дози може бути обумовлена змінами в метаболізмі препарату, клітинною, фізіологічною або поведінковою адаптацією до його дії».

Лікарська залежність зазвичай розвивається в усіх випадках замісної терапії, а також при хронічних захворюваннях з прогресуючим перебігом при проведенні так званої регулюючої терапії.

Замісна терапія проводиться при дефіциті ендогенних речовин, наприклад, гормонів.

Як регулююча терапія можна привести використання нітрогліцерину в кардіології, бета-адреноміметиків у пульмонології, блокаторів іонів водородної помпи в гастроентерології, протисудомних у неврології, антиангінальних і нестероїдних протизапальних препаратів у різних областях соматичної клініки.

Розрізняють ненаркотичну та наркотичну лікарську залежність.

Ненаркотична лікарська залежність розвивається при використанні не тільки психотропних, але і соматропних лікарських препаратів. Її причинами є неправильне використання безрецептурних і самостійне неправильне використання рецептурних препаратів. Головною небезпекою вважається як підвищений ризик побічних ефектів, так і перехід у наркотичну лікарську залежність у разі прийому нейропсихоактивних препаратів.

При ненаркотичній лікарській залежності, на відміну від наркотичної, що розвивається в рамках наркоманій і токсикоманій, відміна лікарського препарату приводить до загострення захворювання, але не до виникнення абстиненції.

Класичним варіантом лікарської залежності є наркотична лікарська залежність. Вона характеризується як клінічний синдром, що розвивається при вживанні психотропних препаратів, і характеризується патологічною потребою в їх прийомі, щоб уникнути розвитку абстиненції або психічних порушень і стану дискомфорту як унаслідок припинення прийому, так і унаслідок введення їх антагоністів.

Наркотична лікарська залежність розвивається при повторних введеннях в організм психотропних препаратів. Необхідно зважати на те, що деякі психотропні препарати (налорфін, циклазоцин) можуть викликати лікарську залежність без розвитку наркоманій або токсикоманій. Розрізняють психічну та фізичну лікарську залежність. При першій – припинення прийому препарату супроводжується емоційним і психічним дискомфортом, часто нав'язливий, а іноді і непереборний потяг до його повторних прийомів. Вона протікає без явищ абстиненції. При другій – відміна лікарського препарату призводить до розвитку синдрому абстиненції з комплексом психонейро-соматичних порушень. Абстиненція може розвиватися і на прийом антагоніста лікарського препарату, що викликав фізичну залежність. Вона визначається типом того препарату, що її викликав, тривалістю його вживання, дозуванням, частотою прийому і, природно, психосоматичним профілем пацієнта.

Одні психотропні препарати викликають переважно психічну, а інші психічну та фізичну залежність.

Лікарська залежність часто супроводжується розвитком звикання, особливо що стосується наркотичних анальгетиків.

Рекомендації з раціонального використання психотропних препаратів:

- свідчення не означають автоматичного призначення, треба намагатися обійтися альтернативними препаратами та методами;
- мінімальні дози мінімальними курсами, що чергуються, під контролем стану пацієнта;
- призначати тільки після очного спілкування з пацієнтом;
- тільки поетапне зниження дозування без різкої відміни;
- продаж ліків за рецептом;
- не призначати хворим на алкоголізм і тим, хто вживає наркотики.

В цілому, чинниками несприятливих ефектів лікарських засобів є:

- аномальне посилення передбаченої фармакологічної дії;
- зміна кривої доза-ефект з посиленням дії лікарського препарату при незмінній концентрації;
- аномально високі концентрації у місці локалізації рецепторів (місці дії), пряма цитотоксична дія;
- зміни біодоступності через пов'язання з білком, швидкості метаболізму, в результаті конкуренції за рецептори;
- розлади обміну речовин у осіб з підвищеною чутливістю в результаті генетичних дефектів ферментної системи;

- аномальні імунні реакції;
- дозування без урахування індивідуальних особливостей організму та рівня здоров'я пацієнта;
- призначення на фоні поліпрагмазії.

Найбільш несприятливі ефекти лікарського препарату, що часто зустрічаються: шкіряні свербіння та висип, лихоманка, нудота, блювота, запаморочення, головний біль, нейропсихічні розлади. Відміна препарату зазвичай має наслідком зворотний розвиток цих ефектів, а повторний прийом – появу рецидивів.

Побічні реакції з боку шкіри розвиваються як при прямому зовнішньому контакті з лікарським препаратом, так і при його введенні в організм, і можуть носити різноманітний характер. Вони можуть бути токсичними, алергічними, а також пов'язаними зі змінами шкірної мікрофлори. Кропив'янка та набряк Квінке відносяться до анафілактичних реакцій. Висипання на зразок псоріатичних можуть виникати при прийомі бета-блокаторів.

Контактна кропив'янка виникає при ланоліналкогольних аплікаціях. Важка форма мультиформної ексудативної еритеми (синдром Стівенса-Джонсона) з розповсюдженням на слизові оболонки є причиною смерті 1/3 пацієнтів. При розвитку токсичного буллезного некролізу епідермісу (синдром Лайла) вмирає половина пацієнтів.

Гіперпігментація шкіри часто пов'язана з відкладенням у шкірі срібла (аргіроз), каротину або накопиченням меланіну (меланоз) під впливом фенотіазинів, цитостатиків, адренкортикотропного гормону.

Коричневе фарбування шкіри особи меланіном розвивається при багаторічному прийомі гормональних контрацептивів.

Депігментація (вітільго) може бути результатом місцевого застосування кортикоїдів.

Фотодерматози на відкритих ділянках шкіри розвиваються при використанні фенотіазинів, тетрацикліну, сульфаніламідів, аміодарона, контрацептивів, барбітуратів, хлорохіна, хлортіазида, хлорпропаміда, сульфаніламідів, ін.

Лікарська пурпура і геморагічні некрози шкіри можуть бути проявами алергічного васкуліту або тромбоцитопенії при лікуванні цитостатиками, b-блокаторами, ін.

Підшкірні ліпоатрофії є наслідком багатократних ін'єкцій інсуліну.

Паннікуліт (осередкові запальні зміни підшкірної жирової клітковини) часто є наслідком швидкої відміни глюкокортикостероїдів.

Себорея з акнеподібними висипаннями пустул розвивається при прийомі андрогенів, кортикостероїдів, протисудомних туберкулоостатиків.

Зменшення зростання або незворотна втрата (алопеція) волосся розвивається при прийомі цитостатиків, і зворотна – андрогенів, тіреостатиків, гіполіпідемічних засобів, ретіноїдів.

Гипертрихоз виникає при прийомі глюкокортикостероїдів, міноксидила, пеніциламіна.

Гірсутизм (надмірне зростання волосся за чоловічим типом у жінок і дітей) розвивається під впливом надлишку андрогенів.

Зворотні зміни кольору волосся можуть спостерігатися при лікуванні хлорохіном.

Зміни кольору нігтів можуть розвиватися після прийому деяких лікарських препаратів. Жовтий колір дає тетрациклін, червоний – фенолфталеїн, коричневий – марганцевокислий калій та перманганат калію, темно-коричневий – золото, дітранол, чорний – нітрат срібла. Порушення росту нігтів виникають при прийомі цитостатиків, а також деяких інших препаратів.

Побічні реакції з боку системи крові виявляються на рівні всіх паростків кровотворення і є одними з поширених. Основною точкою додатку побічних ефектів лікарських препаратів є стволова, поліпотентні й уніпотентні клітини крові, пошкодження яких відбивається на системній пригноблюючій дії на кровотворення або ж окремих з його паростків.

Перш за все, мова йде про анемії. Гемолітична анемія може розвиватися при прийомі багатьох лікарських препаратів, як, наприклад, антибіотиків з груп пеніциліна та цефалоспоринової, інсуліну, хлорпропаміда, ацетилсаліцилової кислоти та ін. Мегалобластна анемія відноситься до нерідких побічних реакцій при лікуванні цитостатиками, фенітоїном. Сидеробластна – ізоніазидом, циклосерином, левоміцетином. Апластична – цитостатиками, нестероїдними протизапальними препаратами, левоміцетином, солями важких металів, хлорпропамідом, колхіцином, стрептоміцином, сульфаніламидами, толбутамідом.

Агранулоцитоз є однією з побічних дій цитостатиків, нестероїдних протизапальних препаратів, при лікуванні каптоприлом, цепорином, левоміцетином, хлортіазидом, хлорпропамідом, фуросемідом, толбутамідом і ін.

Тромбоцитопенія має ті ж причини, що і анемія й агранулоцитоз і відноситься до ускладнень лікування цитостатиками, рядом антибіотиків, діуретиків, інших препаратів.

Серйозна тема – порушення агрегатного стану крові з розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Тромбоз відноситься до ускладнень прийому протизаплідних засобів, що містять естроген і гістогени.

Побічні реакції з боку системи сполучної тканини й опорно-рухового апарату не менш рідкісні, ніж з боку крові, і пояснення цьому в тому, що принаймні вся система сполучної тканини має загальне з клітинами крові походження. Ці реакції виникають на більшість тих самих препаратів, що і побічні реакції з боку системи крові, і також виявляються найрізноманітнішими.

Фіброз на різних рівнях, від загрудинного та зачеревинного просторів до легенів, ендо- і перикарду може розвиватися під впливом метісергіда, бета-блокаторів та ін.

Лікарський червоний вовчак і дерматоміозит можуть бути викликані Д-пеніциламіном, метилтіоурацилом, метилдопою, гідралазином, ізоніазидом, новокаїнамідом, протисудонними засобами, хлорпромазином, ін.

Атрофічні зміни системи сполучної тканини слідує за призначенням кортико-стероїдів, цитостатиків і нестероїдних протизапальних препаратів. На шкірі можуть утворюватися стрії, погіршується заживання ран.

Артралгії і артрити є як результатом прямого впливу лікарських препаратів на сполучну тканину опорно-рухового апарату, так і результатом алергічних реакцій. Деякі препарати можуть спровокувати подагричний артрит внаслідок затримки сечової кислоти (салуретики, етамбутол, цитостатики).

Близькі за природою до атрофічних змін системи сполучної тканини виявляється остеопороз, в якому, проте, важлива роль належить і порушенням обміну кальцію. Цими побічними ефектами володіють протисудомні, кортикостероїдні, цитостатичні і ряд інших лікарських препаратів.

Важче порушення – асептичний некроз кісток – може виникати в результаті порушення кровообігу унаслідок ангіоконтрастної артеріографії.

Остеосклероз розвивається при передозуванні фторидів, вітаміну Д і антацидів.

Альгодистрофія, під якою розуміють хворобливі трофічні зміни кісток, м'язів, суглобів і шкіри, є результатом фіброзування, зокрема тканин, капсул суглобів з розвитком відповідних клінічних синдромів, як, наприклад, синдрому плече-рука. Може розвиватися при лікуванні ізоніазидом і фенобарбіталом.

Міалгії, зокрема що супроводжуються м'язовими судомами і полінейропатією, можуть виникати при лікуванні метісергідом, а також при прийомі гормональних контрацептивів.

М'язова слабкість може бути викликана периферичними міорелаксантами, антибіотиками, місцевими анестетиками, б-блокаторами, діуретиками, ін.

Підвищення тону мускулатури може бути наслідком лікування хлорохіном, амінокапронової кислотою.

Порушення координації м'язових зусиль (атаксія) може викликати передозування нейролептиків, а тремор – прийом б-два-адреностимуляторів.

Рабдоміоліз може викликатися цитостатиками, амфотерицином, карбенексолоном, статинами, ін.

Наслідком міопатій може бути злаякісна гіперпірексія, летальність при якій досягає 70 %. У її основі лежить аутосомно-домінантна спадковість порушень скріплення кальцію в саркоплазматичному ретикулумі.

Побічні реакції з боку травного каналу різноманітні і виникають при прийомі багатьох лікарських препаратів, з різноманітними клінічними проявами. Тому багато з них рекомендується приймати разом з їжею. Найбільш поширені такі прояви, як нудота, блювота, діарея та закріп.

Нестероїдні та стероїдні протизапальні препарати, цитостатики і ін. можуть бути причиною гастриту, лікарської виразки з витікаючими наслідками. Протизапальні засоби можуть викликати загострення панкреатиту.

Побічні реакції з боку печінки частіше виникають при ентеральному прийомі лікарських речовин. Вони можуть бути результатом прямої токсичної дії лікарських препаратів (парацетамол, галотан) і/або їх метаболітів, включаючи ідіосинкразію на гепатоцити з порушенням обміну білірубіну, пошкодженням інших структур печінки, від помірного підвищення активності амінотрансфераз до активного гепатиту з результатом – цироз печінки.

Прийом ліків є причиною 2 % печінкових жовтяниць, які характеризуються високою вірогідністю несприятливих результатів.

Побічні реакції з боку нирок одні з найбільш частих через виведення більшості лікарських препаратів і їх метаболітів цим органом.

Лікування аміноглікозидами та цефалоспоринами серед своїх побічних реакцій може мати розвиток гострого канальцевого некрозу, а також глухоту.

Лікування сульфаніламидами, рифампіцином, деякими нестероїдними протизапальними препаратами, анальгетиками, тiazидними діуретиками, препаратами золота і літію, D-пеніцилламіном, толбутамідом може ускладнитися гострим інтерстиціальним нефритом з системними проявами у вигляді шкірного висипу, лихоманки й артралгій.

Тривале використання гідралазину, бутадіону, сульфаніламідів може ускладнитися лікарським гломерулонефритом.

Тривалий прийом лікарських препаратів, що містять кальцій, може ускладнитися утворенням каменів у сечевивідній системі.

Лікування сульфаніламідними та хіміопрепаратами може стимулювати прискорений розпад нуклеопротедів з виділенням у надлишку уратів.

Побічні реакції з боку легень виявляються у вигляді респіраторного дистрес-синдрому, легеневого васкуліту, легневих тромбоемболій і тромбозів, легеневою еозинофілією, бронхіальною астмою, альвеолітом, порушеннями іннервації легень, ін.

Легеневий васкуліт може розвиватися при лікуванні нітрофуранами, сульфаніламидами, пеніциліном, гідралазином і прокаїнамідом. Він виявляється на додаток до цього системними реакціями з ураженням шкіри, суглобів, м'язів, ін. При використанні D-пеніцилламіна можливий розвиток синдрому Гудпасчера.

Бронхоспазм відноситься до найбільш поширених алергічних реакцій на багато лікарських препаратів. У їх числі антибіотики, бета-блокатори, холіноміметики, симпатолітики, нестероїдні протизапальні препарати, сульфаніламідів, ін.

Альвеоліт може розвинути при використанні інсуліну, адренкортикотропного гормону, хімотрипсину, цитостатиків, похідних нітрофурану, хлорпропаміду, аміодарону, ін.

Порушення іннервації легень можуть відбуватися на центральному (блокада дихального центру наркотичними, седативними препаратами і транквілізаторами) та периферичному (блокада нервово-м'язових синапсів аміноглікозидами, поліміксинами, курареподібними препаратами) рівнях.

Поразка плеври супроводжує зміни паренхіми легенів: серозит при реакціях гіперчутливості, вовчаночному синдромі; фіброз при променевої терапії, лікуванні пропранололом; склероз при лікуванні алкалоїдами спорин'ї, ін.

Псевдолімфоматозна трансформація лімфатичних вузлів розвивається при використанні діфенілгідантоніна або метотрексата, ліпоматоз медіастинальної клітковини – при лікарському синдромі Іценко-Кушинга.

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи виявляються тахікардією або брадикардією в комбінаціях з різного роду порушеннями ритму та провідності, падінням або підвищенням артеріального тиску, порушенням скоротливої функції серця.

Особливого вираження вони набувають біля пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Симпатоміметики у поєднанні з деякими анестезуючими препаратами надають аритмогенну дію. Описані випадки розвитку алергічного міокардиту у відповідь на пеніцилін, протипухлинні антибіотики, фенілбутазон, метилдоп, ін.

Побічні реакції з боку органу зору можуть виявлятися змінами шкіри повік, кон'юнктиви, білкової оболонки, кришталика, сітківки, зорового нерва, внутрішньоочного тиску, оклорухових м'язів.

Птоз може розвиватися під впливом снодійних і седативних препаратів, нейрореіаксантів, цитостатиків, симпатолітиків, ністагм – протіепілептичних, нейролептичних, снодійних, протималарійних препаратів, препаратів золота і саліцилатів.

Порушення конвергенції з діпловією, стробізмом спостерігається при лікуванні нейролептиками, амфетаміном, седативними, стрептоміцином, глюкокортикоїдами, саліцилатами.

Зміна кольору повік зв'язана з використанням препаратів срібла (аргіроз), золота, ртуті, фенотіазинів. Кон'юнктивіт і кератокон'юнктивіт у вигляді алергічних реакцій розвиваються при використанні багатьох препаратів. Розширення зіниць із зміною внутрішньоочного тиску викликають симпатоміметики, індометацин, хлорпропамід, протисудомні препарати.

Токсичне пошкодження сітківки з порушенням зору можливе при лікуванні сульфаміламидами, салуретиками, серцевими глікозидами.

Неврит зорового нерва зі зменшенням нічного зору, погіршенням розрізнення кольорів в результаті демієлінізуючої поразки пов'язаний з етамбутолом, ізоніазидом, хлорамфеніколом, хлорохіном, серцевими глікозидами.

Тромбоемболічні поразки судин сітківки з ішемією і атрофією сосочка можуть виникати при використанні гормональних контрацептивів.

Підвищення внутрішньоочного тиску можуть викликати парасимпатолітики, нейролептики, симпатоміметики та глюкокортикостероїди.

1.6.1. МОНІТОРИНГ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Профілактика несприятливих ефектів лікарських препаратів ґрунтується, перш за все, на їх знанні та високому ступені настороженості до появи будь-якої нової ознаки (симптому), як можливо пов'язаного з несприятливим ефектом.

Важливим є ретельний лікарський анамнез, а саме, які лікарські препарати вживалися за призначенням лікаря, які без призначення лікаря, які при спостереженні у декількох лікарів і які призначалися різними лікарями – нейтралізуючі, такі, що підсилюють дію і т. ін.

Заставою ефективності моніторингу лікарських препаратів є достатньо гнучка і проста система подачі та надходження інформації у відповідні національні і міжнародні структури.

Виявлення можливого причиново-наслідкового зв'язку між прийомом лікарського засобу та невідомим несприятливим ефектом є підставою для подачі «аварійного сигналу»: публікація матеріалів клінічних випробувань, наукових статей, епідеміологічних досліджень.

Можливий і прямий доступ через Internet безпосередньо на сайті цих організацій. У Великобританії використовується спеціальна форма «аварійного сигналу» – «жовта карта», яку лікар добровільно може заповнити і направити до МСА, фірмі-виробникові і в Центр міжнародного моніторингу лікарських препаратів.

В Україні, відповідно до рекомендацій ВООЗ, Європейського Союзу та Ради Європи, надходження інформації про факти несприятливої реакції у результаті застосування лікарського засобу у відділ фармакологічного нагляду Державного Фармакологічного Центру (ГФЦ) організовується за чотирма незалежними каналами.

Перший канал. «Повідомлення про побічні реакції лікарських засобів», або форма 137, заповнюється відповідно до інструкції, затвердженій наказом МОЗ України є347 від 19.12.2000 р. (Реєстрація в Міністерстві юстиції України за є947/5168 від 26.12.2000 р.).

Термін на пряму форми є137 у відділ фармакологічного нагляду ГФЦ визначається характером виявленої несприятливої реакції лікарського засобу. У разі серйозної несприятливої лікарської реакції він складає 2 доби від моменту виявлення, в решті випадків – 15 діб.

Другий канал. «Звіт про випадки побічної реакції/дії лікарських засобів в лікувально-профілактичних установах», або форма є69 – здоровий, щорічно (до 30 січня) подається у відділ фармакологічного нагляду ГФЦ керівниками обласних відділів охорони здоров'я, Автономної Республіки Крим, Головних управлінь охорони здоров'я Київською і Севастопольською міських державних адміністрацій. Цей звіт складається на підставі аналогічних звітів керівників усіх лікувально-профілактичних установ за даними карти стаціонарного хворого, виписки з карти стаціонарного хворого і амбулаторної карти.

В усіх цих документах лікарі вперше в медичній практиці робитимуть статистичну позначку про наявність побічної (несприятливої) реакції у результаті застосування лікарського засобу. Ця інформація повинна поміщатися в ту саму графу, що і діагноз захворювання (Наказ МОЗ України S292 від 16.07.2001 р.).

Третій канал. Інформація виробника лікарського препарату у відділ фармакологічного нагляду про всі несприятливі реакції, що розвиваються в результаті застосування даних ліків: протягом перших двох років після реєстрації в Україні – двічі на рік, в подальші 3 роки – один раз на рік і вже тільки нові дані. У розвинених країнах лікарський моніторинг прийнято проводити протягом 15 років з моменту появи лікарського препарату на фармацевтичному ринку.

Четвертий канал. Результати клінічних досліджень як інструмент виявлення несподіваних несприятливих лікарських реакцій, порівняння клінічної ефективності та безпеки різних препаратів. Результати фармако-епідеміологічних досліджень як об'єктивний показник етнічного, вікового, статевого та іншого розподілу випадків несприятливих лікарських реакцій. Якщо сигналів про несприятливу реакцію конкретного лікарського препарату, що поступають, стає достатньо багато, і представлена інформація має високу міру достовірності, структури, відповідальні за лікарську безпеку, зобов'язані відреагувати.

Можливі види реагування:

- додаткові цілеспрямовані дослідження або спеціалізований моніторинг оцінки значущості інформації, що поступила;
- внесення до інструкції із застосування лікарського препарату додаткової інформації, яка вказує на виявлені несприятливі лікарські реакції з перерахуванням чинників, що призводять до їх появи, і/або груп ризику, а також застереження пацієнтів про необхідність відстежування появи вказаних реакцій і інформування фахівців. Додатково видається інформаційний листок, що поширюється серед медиків і фармацевтів;
- обмеження використання лікарського препарату, якщо співвідношення ризик/користь це дозволяє;
- відгук на лікарський препарат з ринку або заборона на його використання.

Разом з контролюючими структурами та фірмами-виробниками ключовою ланкою системи забезпечення лікарської безпеки є практикуючий лікар. Його інформованість у цих питаннях і активна життєва позиція – важливі складові безпечної фармакотерапії.

Пильний лікарський моніторинг з боку лікаря-практика може позитивно відбитися і на національних виробниках лікарських засобів, стимулюючи розробку та виготовлення ними безпечніших і конкурентоздатних вітчизняних медикаментів. Крім того, виникнуть передумови для зменшення вірогідності застосування на ринку України і небезпечних імпортованих лікарських засобів. Головне, у виграші буде населення, оскільки разом зі здоровим способом життя використання високоефективних і

безпечних лікарських засобів – застава зменшення захворюваності та смертності, продовження активного довголіття та поліпшення інших показників, що характеризують здоров'я нації.

Ятрогенія ні

Ятрогенія не рідкісна подія. Вона в практиці кожного лікаря часто проходить непоміченою. Але від того не легше, в першу чергу, пацієнтові.

1.7. ВИПРОБУВАННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

У світі на сьогодні зареєстровано більше 200 000 лікарських препаратів, до 80 % з яких з'явилися тільки в останнє десятиліття. Темпи створення та виходу на фармацевтичний ринок нових лікарських препаратів збільшуються.

Ці процеси регулюються кодексами якісної лабораторної (GLP), клінічної (GCP) і виробничої (GMP) практики.

GLP або good laboratory practice (якісна лабораторна практика) регулює ретельне дослідження фармакологічних засобів – кандидатів у лікарські препарати на експериментальних тваринах для уникнення несподіваних несприятливих наслідків застосування у людини.

GCP або good clinical practice (якісна клінічна практика) регулює ретельне дослідження фармакологічних засобів на людині з гарантією надійності та достовірності отриманих даних із забезпеченням захисту прав людини. Сьогодні принципи GCP розповсюджуються на клінічну практику в цілому.

GMP або good manufacturing practice (якісна виробнича практика) забезпечує виробництво лікарських препаратів відповідно до затверджених державними органами стандартів.

1.7.1. ДОКЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

У доклінічних випробуваннях здійснюється скринінг біологічно активних речовин з метою пошуку фармакологічних засобів – кандидатів у нові лікарські препарати.

З розвитком медико-біологічних наук стало можливим проводити направлений синтез біологічно активних речовин з поліпшеними властивостями та певною фармакологічною активністю.

Оскільки дія біологічно активних речовин на здоровий і хворий організм може розрізнятися, в доклінічних дослідженнях використовуються моделі відповідних захворювань і патологічних станів.

На підготовчому (теоретичному) етапі проводиться розрахунок передбачуваних фармакологічних ефектів «кандидата» на лікарський препарат відповідно до його хімічної структури і при зіставленні з аналогічними вже наявними субстанціями.

На наступному етапі виконуються лабораторні дослідження (на зразках тканин і *in vitro*) з виявлення передбачуваних і пошуку непрогнозованих (несподіваних) ефектів.

Етап досліджень на лабораторних тваринах можливий тільки у разі успішності (виявлення у тестованій субстанції потенційних фармацевтичних властивостей) перших двох.

На лабораторних тваринах відпрацьовується експериментальна модель впливу фармакологічного засобу на фізіологічні параметри органів і систем з подальшим ретельним аналізом отриманих результатів (у плані можливого їх проектування на людину).

При отриманні достатньої кількості достовірних даних, що підтверджують наявність у досліджуваного з'єднання прийнятного співвідношення ризик/користь, переходять до досліджень на людях.

Доклінічні дослідження умовно поділяються на фармакологічні та токсикологічні.

У фармакологічних дослідженнях визначається терапевтична ефективність біологічно активних речовин з оцінкою впливу на основні анатомічні та фізіологічні системи організму, зокрема, це стосується можливих побічних реакцій.

У токсикологічних дослідженнях оцінюються можливі пошкоджувальні дії біологічно активних речовин на організм від клітинного до системного рівня. Послідовно в три етапи вивчаються гостра токсичність при одноразовому введенні, хронічна токсичність при повторних введеннях впродовж 1 року і більше, а також специфічна токсичність – онкогенність, мутагенність, ембріотоксична, зокрема тератогенна й алергізуюча дія і здібність викликати лікарську залежність.

Вивчення пошкоджувальної дії біологічно активної речовини на клітини, тканини, органи й організм експериментальних тварин дозволяє визначити, які органи та тканини найбільш чутливі до нього і що повинно бути зоною особливої уваги в клінічних випробуваннях.

Дані доклінічних випробувань не гарантують безпеку біологічно активної речовини у людини, чому їх зазвичай проводять на декількох культурах тканин і видах тварин.

1.7.2. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

Під **клінічним випробуванням**, відповідно до директиви 2001/83/ЕС, розуміють будь-яке систематичне вивчення фармакологічного засобу на людині (пацієнтах або здорових добровольцях) з метою виявлення або підтвердження його дії на організм; виявлення будь-якої побічної реакції; вивчення всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення для встановлення ефективності і безпеки подальшого застосування при привласненні статусу лікарського препарату.

У клінічних випробуваннях оцінюється терапевтична та інша ефективність і переносимість фармакологічних засобів як кандидатів у лікарські препарати, встановлюються найбільш раціональні дози та схеми їх використання, а також здійснюється порівняння з відомими лікарськими препаратами.

При цьому, що протокол клінічного випробування визначається досліджуваним фармакологічним засобом, структура його чітко регламентована GCP.

Протокол містить наступні основні елементи:

- назва клінічного випробування;
- мета і завдання клінічного випробування;
- метод контролю (відкритий, «сліпий», «подвійний», ін.);
- критерії включення та виключення пацієнтів, які беруть участь у дослідженні;

- метод віднесення до основної і контрольної групи пацієнтів, які беруть участь у дослідженні;
- число пацієнтів за групами;
- методи встановлення ефективних доз препарату;
- тривалість випробування;
- препарат порівняння і плацебо;
- методи кількісної оцінки дії досліджуваних препаратів (показники, що підлягають реєстрації);
- методи статистичної обробки результатів;
- інше.

У відкритому випробуванні лікар і пацієнт, який бере участь у дослідженні, знають фармакологічний засіб, що приймається. При випробуванні «сліпим» методом пацієнт не знає, який фармакологічний засіб він приймає (це може бути плацебо). При випробуванні «подвійним сліпим» методом у цьому не обізнані не тільки пацієнт, але також лікар і керівник випробування.

Засліплення клінічних випробувань підвищує їх достовірність, усуваючи вплив суб'єктивних чинників.

Виділяють **4 взаємозв'язаних фази клінічних випробувань**.

Фаза I – пілотна (англ. pilot) або «клініко-фармакологічна» – спрямована на встановлення переносимості досліджуваного фармакологічного засобу і наявності у нього терапевтичної дії. Проводиться на обмеженій кількості людей, які беруть участь у дослідженні (5-10 чоловік). Часто включає вивчення фармакокінетики препарату на здорових добровольцях.

Фаза II – спрямована на встановлення ефективності та переносимості досліджуваного фармакологічного засобу порівняно з плацебо або лікарським препаратом з аналогічною дією, найбільш ефективною в даній групі. Окрім основної формується контрольна група пацієнтів, які беруть участь у дослідженні. Ця група істотно не відрізняється від неї за чисельністю, антропометричними та клінічними ознаками. Рандомізація (випадковий розподіл) пацієнтів здійснюється на основі принципу випадкового відбору. Поява як мінімум у кожного п'ятого пацієнта верифікованого позитивного ефекту є підставою для визнання даного етапу випробувань успішним, за умови відсутності серйозних несприятливих реакцій. Проводиться зазвичай на 40-200 людях.

Фаза III – спрямована на отримання додаткових відомостей про ефективність і побічну дію фармакологічного засобу. Уточнюються особливості його дії при порушеннях кровообігу, функції печінки та нирок, супутніх захворюваннях, визначаються відносно побічні реакції, що рідко зустрічаються, оцінюється взаємодія з лікарськими препаратами. Проводиться на сотнях і навіть тисячах людей.

Фармакологічний засіб рекомендується до клінічного застосування при виконанні ряду умов:

- велика ефективність і краща переносимість проти відомих лікарських препаратів аналогічної дії;
- ефективність у випадках, коли лікування відомими лікарськими препаратами безуспішне;
- при медичній вигоді (зручніша лікарська форма, простіша методика лікування);
- при економічній вигоді;
- при підвищенні ефективності лікування в умовах комбінування з іншими лікарськими препаратами;
- при підвищенні ефективності лікування в умовах комбінування з іншими лікарськими препаратами поза збільшенням їх токсичності.

Після завершення клінічних випробувань уся отримана на попередніх етапах інформація систематизувалася в брошурі дослідника, яка подається в національний Центр контролю лікарської безпеки. Його співробітники, проаналізувавши інформацію про ефективність і безпеку лікарського засобу, ухвалюють рішення про допуск його на національний фармацевтичний ринок.

Фірма-виробник разом з національними контролюючими структурами та Центром міжнародного моніторингу лікарських препаратів здійснюють безперервне спостереження за безпекою його застосування, аналізуючи будь-яку інформацію про виникнення несподіваної несприятливої лікарської реакції.

Фаза IV – спрямована на вивчення дії лікарського засобу в реальних ситуаціях клінічної практики та проводиться коли фармакологічний засіб уже став лікарським препаратом, тобто отримано дозвіл на застосування в медичній практиці. Особлива увага приділяється збору й аналізу інформації про побічну дію лікарського засобу.

Відповідно до вимог GCP, умови проведення клінічного випробування є гарантією захисту здоров'я пацієнтів, які беруть участь у дослідженні, етичною основою якої є Хельсінкська декларація. Права пацієнтів захищаються регламентованими законодавством локальними етичними комітетами, що створюються при лікувальних установах. Без дозволу етичного комітету дослідження не може бути розпочате. Локальний етичний комітет складається не менше ніж з 5 членів різної статі і включає кваліфікованих фахівців, медсестру, фармацевта і юриста або духовну особу.

Організатор клінічного випробування представляє в етичний комітет протокол опитування, інформаційний лист для пацієнта, який бере участь у випробуванні, і зразок його інформованої згоди, а також дозвіл державного органу.

Етичний комітет оцінює кваліфікацію відповідального дослідника і придатність установи для проведення випробування, протокол дослідження з обґрунтуванням співвідношення можливих ризику та користі, принципи та критерії включення пацієнтів у дослідження, спосіб отримання інформованої згоди, наявність свідцтва про страхуван-

ня всіх суб'єктів дослідження на випадок нанесення збитку. Рішення етичного комітету оформлюється письмово. Він письмово інформується про кожне серйозне побічне явище, так само як і про будь-які зміни в протоколі дослідження.

Пацієнта включають у дослідження тільки після письмової інформованої згоди. Дослідник зобов'язаний надати йому повну інформацію про мету й особливості випробування, пов'язані з цим процедури, можливий ризик, очікуваний позитивний ефект, альтернативні способи лікування, компенсацію можливого збитку. Пацієнта інформують про добровільність участі та можливості припинення участі у дослідженні у будь-який час без пояснення причин і наслідків для якості його медичного обслуговування. Гарантується конфіденційність усіх даних, отриманих при його участі у випробуванні. Що стосується психічно тяжких хворих, які знаходяться в несвідомому стані, та неповнолітніх, згоду на їх участь у випробуваннях отримують у законного представника після узгодження з етичним комітетом.

Випробування у вагітних проводять тільки із засобами, призначеними для лікування хвороб у вагітних і плоду, і якщо відсутня загроза для плоду.

Жінки з дітородною функцією, що підлягає зберіганню, і діти не включаються в клінічні випробування за винятком ситуацій, коли необхідна інформація може бути отримана тільки у них.

Організатором клінічного дослідження («спонсор» у нормативних актах ЕЕС) є розробник, виробник або офіційна уповноважена особа, що несе відповідальність за розробку детального плану, організацію, проведення, фінансування клінічного дослідження, але безпосередньо в ньому не бере участь.

Організатор дослідження зобов'язаний:

- представити план дослідження у формі протоколу;
- отримати дозвіл державного органу на проведення дослідження;
- вибрати компетентних фахівців;
- призначити та забезпечити роботу спостерігача для регулярного контролю за виконанням стандартних процедур, збором первинних матеріалів, консультування дослідника;
- інформувати офіційні органи про важкі небажані явища, що виникли у пацієнтів, які беруть участь у дослідженні;
- забезпечити страхування всіх учасників дослідження;
- фінансувати витрати на виконання вимог протоколу;
- забезпечити дослідника всією необхідною йому інформацією про препарат;
- надати для дослідження препарат і сповіщати дослідника про нову інформацію.

Обов'язками дослідника є:

- отримання письмового дозволу етичного комітету;
- отримання письмової інформованої згоди пацієнтів на участь у дослідженні;

- ретельне виконання передбачених протоколом робочих процедур, збір і зберігання необхідних даних;
- інформування медичного персоналу про вимоги протоколу, контроль виконання робочих процедур;
- сповіщення державних органів про виникнення у пацієнтів, які беруть участь у дослідженні, важких несприятливих явищ;
- представлення спостерігачеві організатора дослідження і державним органам документації, що відображає виконання вимог протоколу;
- забезпечення архівації документації.

Протокол клінічного випробування містить наукове обґрунтування мети, опис процедур і послідовності дій. Він є нормативним документом, положення якого обов'язкові до виконання. Точне проходження протоколу забезпечує відтворюваність результатів, можливість біометричного контролю, обґрунтування критеріїв включення і виключення суб'єктів дослідження, дотримання етичних норм, своєчасне виявлення небажаних явищ і дотримання запобіжних засобів, можливості коректної статистичної обробки даних і об'єктивної оцінки результатів (GCP).

Протокол, карти індивідуального спостереження пацієнта, який бере участь у дослідженні, договір між дослідником і організатором (спонсором) клінічного випробування повинні зберігатися спонсором не менше 15 років. Первинні клінічні дані повинні зберігатися дослідником не менше 15 років.

Завершальний звіт дослідника зберігається державним органом не менше 5 років після припинення продажу лікарського засобу на ринку країни.

Всі матеріали дослідження повинні надаватися за вимогою державних органів.

Організація дослідження передбачає регулярний контроль за збором даних, виконанням усіх процедур, передбачених протоколом, коректність статистичної обробки даних, достовірність висновків дослідника.

Організатор випробування призначає спостерігача для регулярних відвідин з метою консультацій, контролю за дотриманням етичних норм.

Дослідник зобов'язаний забезпечити доступність для інспекції з боку організатора випробування та державних органів усієї документації, місць дослідження, устаткування і лабораторних служб.

1.7.3. МІСЦЕ ПЛАЦЕБО В КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ

У клінічних випробуваннях ефективність фармакологічного засобу порівнюють не тільки з відомим лікарським препаратом аналогічної дії, але і плацебо в умовах «засліплення», коли пацієнт і/або лікар і керівник випробування не знають, що конкретно пацієнт отримує.

З використанням плацебо перед лікарем виникають етичні проблеми. Якщо при випробуванні наголошується погіршення стану здоров'я пацієнта і при «розсліпленні»

(розкритті, що він отримує, фармакологічний засіб або плацебо) з'ясовується, що це плацебо, пацієнта переводять на стандартне лікування. «Розсліплений» пацієнт зазвичай виводиться з дослідження.

1.7.4. КІНЦЕВІ КРАПКИ В ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ

Кінцеві крапки ділять на сурогатних і несурогатних.

Під кінцевими несурогатними (клінічними) крапками розуміють показники, що відображають самопочуття, функціональний стан пацієнта.

У якості кінцевих сурогатних (тих, що заміщають) клінічних крапок виступають біологічні маркери, відібрані на основі епідеміологічних, етіологічних, пато-, сано-генетичних та інших наукових доказів.

Всі несурогатні крапки за винятком тієї, що виживає, представляють результат певних вимірювань, усі сурогатні крапки, зрештою, ґрунтуються на результатах вимірювань. Відзначимо, що показники тієї, що виживає, носять статистичний, але не індивідуальний характер.

Несурогатні та сурогатні кінцеві крапки відображають результати клінічних впливів за трибальною якісною шкалою: негативний результат, відсутність впливу, позитивний результат. Допускається деталізація кожного результату, як, наприклад, для негативного – ускладнення з їх градацією і смерть.

Безліч кінцевих несурогатних і сурогатних крапок планується так, щоб зрештою була забезпечена можливість комплексної оцінки загального стану здоров'я пацієнта, особливостей патологічного процесу, що протікає у нього, і структурних (функціональних і морфологічних змін), залучених в патологічний процес органів і систем.

Загальна оцінка стану здоров'я пацієнта ґрунтується на даних, які отримуються з використанням великої кількості опитувальників і шкал (опитувальники за якістю життя – загальні і адаптація до конкретних патологічних станів і їх груп, психометричні шкали, ін.).

Для гострих станів кінцевими крапками є одужання, придбання підгострого перебігу, розвиток ускладнень і несприятливий результат, для підгострих – одужання, хронізація, розвиток ускладнень і несприятливий результат, і для хронічних – частота і активність загострень, тривалість ремісій, розвиток ускладнень і несприятливий результат. Ступінь активності пато-, саногенетичного процесу оцінюється за рівнем значень, швидкості та характеру змін специфічних сурогатних показників (активність ферментів, зміст біологічно активних маркерів, значення показників специфічних функцій, як, наприклад, внутрішньоочний тиск при глаукомі, зміна розмірів, форми та інших властивостей патологічних змін, що реєструються методами візуалізації, ін.).

Особливості структурних (функціональних і морфологічних змін), залучених у патологічний процес органів і систем, оцінюються через визначення класу

функціональних порушень, залучених у патологічний процес органів і систем (дихальна, серцева, мозкова, ниркова, і т. ін. недостатність – за сукупністю специфічних функціональних, лабораторних, біохімічних і інших показників).

Важливе зауваження – немає «золотого стандарту» оцінки клінічного результату, а тому для досягнення якісних результатів оцінки ефективності лікування необхідно формувати повноцінну безліч несурогатних і сурогатних показників, що дають можливість їх оцінки на індивідуальному рівні.

1.8. ДЕРЖАВНЕ РЕГУЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Випробування і клінічне використання лікарських препаратів знаходяться під управлінням Фармакологічного комітету.

Основні функції Фармакологічного комітету:

- оцінка результатів експериментальних випробувань нових фармакологічних засобів з метою визначення можливості і доцільності дозволу їх клінічних випробувань;
- організація і контроль з оцінкою результатів клінічних випробувань і ухваленням рішень на можливість застосування в медичній практиці досліджуваних фармакологічних засобів як діагностичних і лікувальних препаратів;
- оцінка результатів досліджень про можливість та доцільність проведення клінічних випробувань зареєстрованих лікарських препаратів за новими свідченнями;
- перегляд номенклатури з виключенням з Державного реєстру малоефективних і токсичних лікарських препаратів.

Для ухвалення Фармакологічним комітетом рішення на дозвіл проведення клінічних випробувань нових фармакологічних засобів подається заявка з пакетом документів і їх зразками у формі, в якій передбачається проводити клінічне випробування:

- нормативно-технічні дані про фармакологічний засіб і його лікарські форми;
- відомості про загальні фармакологічні властивості;
- зведення за наслідками експериментальних досліджень специфічних ефектів;
- відомості про отримані на трьох видах тваринних проб на токсичність;
- відомості про можливу побічну дію і необхідні заходи, що приймаються, у разі їх появи;
- зведення за наслідками вивчення тератогенності, онкогенності, мутагенності і алергічних властивостей.

При ухваленні Фармакологічним комітетом позитивного рішення на дозвіл проведення клінічних випробувань він також визначає необхідну кількість фармакологічного засобу, час на їх проведення та перелік медичних установ, в яких вони проводитимуться.

Фармакологічний комітет рекомендує новий фармакологічний засіб або лікарський препарат за новими свідченнями тільки у разі підтвердження результатами клінічних випробувань його ефективності, безпеки та переваг перед вже зареєстрованими, і лише після рекомендації вони включаються до Державної фармакопеї. Відповідна стаття у фармакопеї є юридичним документом, який визначає процедуру контролю якості включеного до неї лікарського препарату з ідентифікацією та кількісним визначенням вхідних у нього інгредієнтів. Ці вимоги обов'язкові як для виробників, так і для тих, хто використовує лікарські препарати.

Після ухвалення рішення про включення препарату у фармакопею Фармакологічний комітет затверджує інструкцію з його застосування.

Реєстрація прийнятих до медичного застосування за кордоном препаратів іноземних виробників припускає, проте, повторення їх випробувань. Для отримання дозволу на проведення в країні клінічних випробувань лікарського препарату зарубіжний виробник представляє у Фармакологічний комітет пакет документів. Пакет документів включає відомості про фармакологічні властивості та токсичність лікарського препарату, технічну документацію з його складу та контролю якості, результати клінічних випробувань, дані з застосування в медичній практиці, а також зразки і сертифікат про реєстрацію в країні-виробнику.

При позитивному рішенні Фармакологічний комітет інформує фірму про майбутні клінічні випробування та необхідну кількість препарату, організовує проведення випробування, на основі якого ухвалює рішення про доцільність дозволу застосування препарату в медичній практиці і його закупівлі.

Клінічні випробування фармакологічних засобів і лікарських препаратів за новими свідченнями неприпустимі без дозволу Фармакологічного комітету.

У більшості країн впровадження і контроль нових лікарських засобів у медичну практику регламентується державними органами. Так, у США – це Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими речовинами, у Великобританії – Комітет з оцінки безпеки лікарських засобів. Важлива методична роль належить Всесвітній організації охорони здоров'я (ВООЗ), якій, зокрема, в 1974 р. розроблені рекомендації за оцінкою лікарських препаратів для їх застосування у людини.

Розділ 2
ПРИВАТНА
КЛІНІЧНА
ФАРМАКОЛОГІЯ

А: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ТРАВНУ СИСТЕМУ ТА МЕТАБОЛІЗМ

A02. АНТАЦИДНІ, ПРОТИВИРАЗКОВІ ТА ВІТРОГІННІ ЗАСОБИ

A02A. АНТАЦИДИ

Історична довідка

Антациди (від грец. *anti* – «проти», лат. *acidus* – «кислий») – лужні сполуки, які нейтралізують соляну кислоту шлункового соку. Більше 100 років застосовуються для лікування кислотозалежних захворювань шлунково-кишкового тракту. Тривалий час з метою зміни кислотності шлункового соку в лужний бік застосовували натрію гідрокарбонат (харчову соду).

Класифікації антацидів

АТС класифікація

А: ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ТРАВНИЙ ТРАКТ І ОБМІН РЕЧОВИН

A02 Препарати для лікування кислотозалежних захворювань

A02A Антациди

A02AA Препарати магнію

A02AB Препарати алюмінію

A02AC Препарати кальцію

A02AD Комбінація препаратів алюмінію, кальцію і магнію

A02AF Антациди у поєднанні з вітрогонними препаратами

A02AG Антациди у поєднанні зі спазмолітиками

A02AH Антациди у поєднанні з натрію бікарбонатом

A02AX Антациди у поєднанні з іншими препаратами

Класифікація за ступенем всмоктування у шлунково-кишковому тракті

У практичній діяльності має значення класифікація антацидів за ступенем всмоктування у шлунково-кишковому тракті:

– **Антациди, що всмоктуються:**

- натрію гідрокарбонат (харчова сода);
- магнію оксид (магнезія палена);
- магнію карбонат основний;
- кальцію карбонат;
- суміш Бурже (натрій сірчаноокислий + натрій фосфорноокислий + натрію бікарбонат);
- суміш Ренні (кальцію карбонат + магнію карбонат);
- суміш Тамс (кальцію карбонат + магнію карбонат).

– *Антациди, що не всмоктуються:*

- алюмінію фосфат;
- алюмінію гідроксид;
- магнецію силікат;
- магнецію гідроксид;
- алюмінієво-магнієві антациди;
- алюмінієво-магнієві препарати з додаванням інших діючих речовин (анестетиків, антифлатулентів, алгінової кислоти та ін.).

Фармакокінетика

Антациди, що всмоктуються, – швидкорозчинні речовини, які відразу реагують з соляною кислотою в шлунку з утворенням двоокису вуглецю та води. Двоокис вуглецю спричиняє розтягнення шлунка, що провокує гастроєзофагеальний рефлюкс і стимулює посилення шлункової секреції. Натрію гідрокарбонат відрізняється від інших антацидів своєю системною дією, бо він абсорбується у кров і впливає на рН організму в цілому. У пацієнтів з нормальною функцією нирок надлишок бікарбонату швидко виводиться, а при порушеній функції – може акумулюватися та спричиняти системний алкалоз.

Більшість антацидів, які застосовуються в клінічній практиці, є такими, *що не всмоктуються* та не мають системної фармакокінетики.

Фармакодинаміка

Антациди, що всмоктуються, рідко застосовуються в клінічній практиці, що пояснюється великим числом небажаних реакцій. Вони вступають у пряму реакцію нейтралізації з соляною кислотою в шлунку. Ефект від їх застосування швидкий (декілька хвилин), але дуже нетривалий. Це пов'язано з тим, що після прийому антацидів, що всмоктуються, інтрагастральна рН за короткий проміжок часу (15-20 хв) підвищується до 7 і більш, що стимулює вторинну гіперсекрецію соляної кислоти (синдром «рикошету»).

Антациди, що не всмоктуються, позбавлені багатьох недоліків антацидів, що всмоктуються. Основний механізм їх дії пов'язаний з адсорбцією соляної кислоти. Їх ефект розвивається повільніше (протягом 10-30 хв), але продовжується більш тривалий час (до 2,5-3 год). Буферна (нейтралізуюча) ємність антацидів, що не всмоктуються, вища, ніж тих, що всмоктуються. Їх нейтралізуюча активність триває до тих пір, поки рН не перевищить 3,0-4,0 (фізіологічного значення кислотності, при якому здійснюється нормальне травлення і соляна кислота має антимікробні властивості). Антациди, що не всмоктуються, мають і інші сприятливі властивості:

- абсорбують пепсин, внаслідок чого знижується протеолітична активність шлункового соку;
- зв'язують лізолецитин і жовчні кислоти, які мають пошкоджуючу дію на слизову оболонку шлунка;

- надають цитопротективну дію за рахунок активації синтезу простагландинів, які у свою чергу стимулюють секрецію бікарбонатів, утворення муцину, покращують мікроциркуляцію;
- мають окутуючу дію, утворюючи захисну плівку на поверхні слизової оболонки шлунка;
- здатні зв'язувати епітеліальний чинник зростання і фіксувати його в області виразкового дефекту, стимулюючи тим самим клітинну проліферацію, ангиогенез і регенерацію тканин.

Ефективність антацидів оцінюється за їх кислото-нейтралізуючою активністю (КНА), яка визначається кількістю соляної кислоти в мекв, що нейтралізується стандартною дозою антацидів до заданого рН протягом заданого часу (зазвичай до рН 3,5 протягом 15 хв). КНА варіює у широких межах і виявляється неоднаковою у різних антацидів. КНА вважається низькою, якщо вона менше 200 мекв/год, середньою, якщо знаходиться від 200 до 400 мекв/год і високою, якщо більше 400 мекв/год.

Фармакодинамічні властивості антацидів залежать від їх катіонного складу (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика катіонного складу антацидів

Дія	Катіони			
	Алюмінію	Магнію	Кальцію	Вісмуту
Нейтралізуюча	++/+++	+++	+	–
Окутуюча	+	–	–	–
В'язуча	+	–	–	+++
Адсорбуюча	+++	+	+	+
Цитопротективна	+++	–	–	+

Примітка:

«–» ефект відсутній; «+» низька активність; «++» середня активність; «+++» висока активність.

Антациди, що містять катіон алюмінію, володіють найбільшим лікувальним ефектом (добре нейтралізують соляну кислоту, ефективно зв'язують жовчні кислоти, володіють високою цитопротективною здатністю). Проте вони уповільнюють моторику шлунково-кишкового тракту, чим сприяють виникненню закрепи. Солі магнію навпаки володіють незначним послаблюючим ефектом. Застосування комбінованого антациду, що містить алюмінію і магнію гідрооксиди, забезпечує швидше настання терапевтичного ефекту (за рахунок гідрооксиду магнію), збільшення тривалості дії (за рахунок гідрооксиду алюмінію) і мінімізацію побічних ефектів. Від співвідношення алюміній/магній у комбінованому антацидному засобі залежить вплив препарату на моторику: чим цей коефіцієнт ближче до 1, тим у меншій мірі вірогідна ця дія.

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

Показання до застосування антацидів

У лікуванні кислотозалежних захворювань доведена ефективність належить інгібіторам протонної помпи (ІПП), блокаторам H₂-рецепторів гістаміну (H₂-блокаторам) та

ерадикаційній терапії інфекції *Helicobacter pylori* (Hр). У зв'язку з цим антациди більше розглядаються як додаткова терапія. Швидкий симптоматичний ефект, зручна форма випуску (суспензії, жувальні таблетки), приємні органолептичні властивості, висока безпека роблять їх препаратами, які часто використовують для самолікування.

1. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)

Антациди нейтралізують соляну кислоту, інактивують пепсин, абсорбують жовчні кислоти, стимулюють синтез бікарбонатів, сприяють підвищенню тонуусу нижнього стравохідного сфінктера, таким чином впливають на більшість ланок у патогенезі ГЕРХ. Поряд з цим антациди також володіють цитопротективною дією на слизові оболонки стравоходу та шлунка, що дозволяє швидше досягти позитивної клініко-ендоскопічної динаміки.

При неерозивній формі ГЕРХ (НЕРХ) антациди можуть застосовуватися у вигляді монотерапії. У разі неефективності монотерапії (збереження печії), а також при ерозивній формі ГЕРХ антациди призначають як додатковий засіб до основного базового курсу ІПП.

Краще використовувати рідкі форми комбінованих антацидів, що не всмоктуються: антацид, що містить фосфат алюмінію, а також гель пектину і агар-агару; алюмінієво-магнієві антациди; алюмінієво-магнієві антациди у поєднанні з алгіновою кислотою (отримують з морських водоростей). Алгінова кислота утворює гелеподібний пінистий бар'єр у кардіальному відділі шлунка, який при епізоді рефлюксу першим потрапляє у стравохід і перешкоджає агресивній дії шлункового соку. Крім того алгінова кислота збільшує час перебування антацидів у стравоході та шлунку, пролонгуючи тим самим їх цитопротективну дію на слизову оболонку.

2. Виразкова хвороба (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки

При ВХ шлунка та дванадцятипалої кишки антациди застосовуються для купірування вираженого больового синдрому в період скринінгової фази і в першу добу прийому ІПП до настання блокади кислотної продукції (відбувається через 1-3 доби).

При ВХ, що не асоціюється з Hр, антациди призначаються в комбінації з ІПП (при виразках, що довго не загоюються, для посилення цитопротективного ефекту).

При ВХ, що асоціюється з Hр, після ерадикаційної терапії антациди (у комбінації з ІПП) показані у випадках виразок, що важко рубцюються (феномен фіксації чинників зростання), або при збереженні диспепсичних явищ. Прийом антацидів під час ерадикаційної терапії небажаний через можливе зниження її ефективності.

Антациди є препаратами вибору при протипоказаннях до прийому антисекреторних засобів, побічних ефектах від ІПП та H₂-блокаторів. Також рекомендуються при застосуванні H₂-блокаторів та їх відміни для купірування явища «рикошету». Тривалий підтримуючий прийом антацидів ефективний як протирецидивна терапія.

3. Гострий гастрит / гастродуоденіт

Антациди використовуються як додаток до терапії ІПП, H₂-блокаторами у лікуванні гострого гастриту, гастродуоденіту, особливо з вираженим больовим і диспепсичним синдромами.

4. Хронічний гастрит / гастродуоденіт зі зниженою або нормальною кислотністю

Для профілактики рецидивів антациди застосовуються як самостійно, так і спільно з антисекреторними засобами. Є препаратами вибору у лікуванні та профілактиці рефлюкс-гастриту, де основними пошкоджуючими чинниками є жовчні кислоти та лізолецитин.

5. Гастропатії, обумовлені прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ-гастропатії)

Для профілактики виникнення гастро- і дуоденопатій на тлі прийому нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) прийом антацидів можливий самостійно або на додаток до антисекреторних препаратів.

6. Больовий і диспепсичний синдроми

Рекомендуються у здорових людей при дискомфорті або болі в епігастрії, диспепсичних явищах (печія, відрижка, метеоризм). Антациди, що не всмоктуються, використовуються як основний засіб для усунення печії у вагітних, яка спостерігається приблизно у 50-80 %.

7. Холецистит, дискінезії жовчовивідних шляхів

Антациди включаються до схем лікування хворих з безкам'яним і кам'яним холециститом, дискінезіями жовчовивідних шляхів для усунення симптомів жовчного і змішаного рефлюксу. Ефективність дії антацидів обумовлена здатністю адсорбувати жовчні кислоти та лізолецитин, які потрапляють при дуоденогастроезофагеальному рефлюксі до шлунку та стравоходу. Антациди запобігають пошкоджуючій дії жовчних кислот на слизову оболонку шлунка та стравоходу і їх стимуляції секреції соляної кислоти.

8. Хронічний панкреатит у фазі загострення

При загостренні хронічного панкреатиту, беручи до уваги роль соляної кислоти шлунка у стимулюванні панкреатичної секреції, необхідними складовими лікування є ППП, H₂-блокатори, а також антациди. Завдяки підвищенню рН шлунка антациди сприяють нормалізації процесу евакуації, знижують інтрагастральний та інтрадуоденальний тиск, тим самим нівелюють парез шлунково-кишкового тракту. При хронічному панкреатиті для корекції травлення та з метою зменшення болю використовують ферментативні препарати. Але дія соляної кислоти призводить до швидкої інактивації основних складників ферментативних препаратів – ліпази та трипсину. Крім того, при хронічному панкреатиті пошкоджується нормальний процес «залуження» дуоденального вмісту і, як наслідок, порушується вивільнення та активація часток ферментативних препаратів з кишково-розсмоктуючою оболонкою (активуються тільки в лужному середовищі). Тому для підвищення ефективності ферментативної терапії доцільно одночасне призначення антацидних та/або антисекреторних препаратів. Навіть якщо пацієнту показаний голод впродовж 2-3 діб, антацидні і антисекреторні препарати рекомендуються з першого дня лікування.

9. Профілактика «стресових» виразок

Антациди застосовуються у відділеннях інтенсивної терапії і реанімації для профілактики так званих «стресових» виразок (у хворих після важких операцій, з черепно-мозковими травмами (виразки Кушинга) або з великими за площею опіками (виразки Курлінга) і т. ін.).

Принципи використання

Антациди застосовуються у вигляді суспензії та пігулок. Ці форми випуску суттєво відрізняються за КНА. Антациди реагують з іонами водню тільки у розчиненому вигляді, тому розчинність впливає на КНА. Суспензії складаються з менших частинок, ніж таблетки, тому вони мають більшу площу поверхні та швидше розчиняються у кислому середовищі шлунка. Таким чином, антациди більш активні у вигляді суспензії.

Середня терапевтична доза антацидного препарату складає 10-15 мл (1 столова ложка або вміст 1 пакетика) суспензії або 1-2 таблетки 3-4 рази на добу. Таблетки слід розжовувати або розсмоктувати, не проковтуючи цілими. У деяких інструкціях із застосування антацидів даються рекомендації приймати їх до їжі. Проте при цьому вони швидко евакуюються з шлунку, до того ж їх ефект нівелюється буферними властивостями самої їжі. Більш обґрунтовано приймати антациди через 1-1,5 год після їжі (на висоті шлункової секреції) або перед сном (для зменшення агресивної дії соляної кислоти на слизову оболонку шлунка в нічний час). В особливих випадках, наприклад, при значних інтервалах між прийомами їжі, можливий додатковий прийом антацидів через 3-4 год після їжі. Антациди використовуються як симптоматичний, одноразовий засіб при виникненні скарг («терапія на вимогу») або курсом. Тривалість курсу може варіювати від одного до трьох-чотирьох тижнів.

Побічна дія

- При застосуванні *антацидів, що всмоктовуються* (натрію гідрокарбонату, рідше за кальцій карбонату), після короточасного ефекту нейтралізації соляної кислоти слідує її вторинна гіперсекреція (синдром «рикошету») як відповідь на підвищення рН до 7 та/або результат безпосередньої дії іонів кальцію. При тривалому, надмірному вживанні цих препаратів може розвинути системний метаболічний алкалоз (з головним болем, нудотою, блювотою).
- Натрію гідрокарбонат здатний негативно впливати на водно-сольовий обмін: 2 г гідрокарбонату затримує рідину, що і 1,5 г натрію хлориду. У пацієнтів літнього віку з патологією серцево-судинної системи підвищується артеріальний тиск, з'являються або посилюються набряки, наростають ознаки серцево-судинної недостатності.
- Антациди, що містять карбонатну групу (натрію гідрокарбонат, кальцію та магнію карбонат), реагують з соляною кислотою з утворенням вуглекислого газу, який викликає розтягування шлунка (больовий синдром), відрижку і метеоризм, особливо небажані при ГЕРХ.

- Під впливом натрію гідрокарбонату і препаратів магнію (оксиду, гідроксиду і карбонату) відбувається зміни рН у лужний бік сечі, що може привести до випадання в осад фосфатів з утворенням фосфатних каменів.
- Препарати кальцію можуть приводити до гіперкальціємії, що сприяє каменеутворенню в нирках, знижує продукцію паратгормону, а отже, затримує екскрецію фосфору і приводить до накопичення кальцію фосфату. Відбувається кальцифікація тканин і розвиток нефрокальцинозу.
- Небажаним є поєднаний прийом кальцієвмісних антацидів з молоком, сприяє розвитку «молочно-лужного» синдрому (нудота, блювота, поліурія, психічні порушення).
- Антациди, що не всмоктуються, позбавлені багатьох небажаних явищ антацидів, що всмоктуються і частіше спостерігаються при тривалому, безконтрольному прийомі даних препаратів. При тривалому прийомі алюмінію гідроокису може знижуватися всмоктування фосфатів у кишківнику, що іноді супроводжується виникненням гіпофосфатемії. Вказане ускладнення частіше виникає у пацієнтів, що зловживають алкоголем. Клінічно значуще підвищення рівня алюмінію і магнію в крові відзначається лише у хворих з вираженою нирковою недостатністю, в таких випадках кумуляція алюмінію може привести до енцефалопатії та остеомалачії. У хворих з нормальною або помірно зниженою функцією нирок помітного підвищення рівня алюмінію в крові при лікуванні антацидами не відбувається.
- Найбільш частою небажаною реакцією при застосуванні алюмінію гідроокису є закріп, магнію гідроокис має послаблюючу дію і може викликати діарею. У комбінованих алюміній/магнієвих антацидах від співвідношення алюміній/магній залежить той або інший вплив на моторику шлунково-кишкового тракту. Якщо алюміній/магнієвий коефіцієнт рівний одиниці або трохи вище, препарат не впливає на моторику або, в окремих випадках, може викликати послаблюючий ефект (як правило, при збільшенні дози).

Протипоказання

У сучасних умовах застосування антацидів, що всмоктуються, вважається небажаним. Протипоказанням для антацидів, що не всмоктуються, є виражена ниркова недостатність, хвороба Альцгеймера. Фосфат алюмінію протипоказаний при вагітності.

Взаємодія антацидів з іншими лікарськими засобами

Антациди, що містять іони кальцію, магнію і алюмінію, є комплексонами. Вони зв'язують велику кількість лікарських засобів, таких як дигітоксин, тетрациклін, дікумарин, індометацин, аспірин, циметидин, ранітидин, фамотидин, теофіліни і ін. Прийом антацидів знижує біодоступність слабких кислот: барбітуратів, сульфамі-

ламідів, пеніцилінів та інших. Всмоктування ж слабких луг (атропіну, амінозину, анаприліну та інших) збільшується.

Антациди доцільно поєднувати із застосуванням М-холінолітиків (для продовження ефекту антацидів), ІПП (для зменшення їх руйнування в шлунку).

Не можна поєднувати застосування антацидів з субцитратом вісмуту та сукральфатом з-за фармакодинамічної несумісності препаратів.

Щоб уникнути небажаної взаємодії, антациди слід призначати за 2 год до або через 2 год після прийому інших препаратів.

Тести для контролю

1. Пацієнту призначені антациди, дайте рекомендації щодо часу їх прийому:
 - A. Через 1-1,5 год після їжі або перед сном.
 - B. За 2 год до їжі.
 - C. За півгодини до їжі.
 - D. Під час їжі.
 - E. Не залежить від прийому їжі.
2. Пацієнтка 62 років хворіє на ГЕРХ. Самостійно, безконтрольно приймає антацид, до складу якого входить кальцію карбонат. У раціоні переважають овочеві та молочні продукти. Тиждень тому стала помічати появу головного болю, слабкості, нудоти. В крові визначається підвищена концентрація кальцію та креатиніна. Який стан розвинувся у пацієнтки?
 - A. Синдром «рикошету».
 - B. Системний алкалоз.
 - C. «Молочно-лужний» синдром.
 - D. Гіпофосфатемія.
 - E. Вегето-судинна дистонія.
3. Яка найбільш часта небажана реакція при застосуванні антацидів, що містять алюмінію гідрооксиду?
 - A. Зниження апетиту.
 - B. Метеоризм.
 - C. Діарея.
 - D. Закреп.
 - E. Нудота.

A02B. ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ

A02BA. Блокатори H₂-гістамінових рецепторів

Блокатори H₂-гістамінових рецепторів (H₂-блокатори) – клас антисекреторних лікарських засобів, механізм дії яких заснований на конкурентному інгібуванні рецепторів гістаміну парієнтальної клітини шлунка.

Історична довідка

На початку XX століття англійські вчені фізіолог Генрі Дейл і хімік Джорж Баргер, вивчаючи фізіологічні ефекти споринї, виявили невідому раніше діючу речовину, ідентифіковану як бета-імідазоліл-етіламін, що надалі отримала назву гістамін. Інтенсивно вивчаючи роль гістаміну в організмі (1910-1927 рр.), Дейл спочатку не звернув увагу на його стимулюючу роль у секреції шлунком соляної кислоти. Відкриття про-секреторних ефектів гістаміну (1916 р.) належить учневі І. П. Павлова – Л. Д. Попельському. Лише після цього, у 1930-х рр. Дейл експериментальним шляхом встановив, що введення гістаміну збільшує шлункову секрецію та сприяє тим самим розвитку виразкової хвороби. У 1936 р. Дейл за роботи в цій області отримав Нобелівську премію.

Перші антигістамінні препарати з'явилися у 1950-х рр., але всі вони мали протиалергічну дію, не впливаючи на шлункову секрецію. Тривалий час не вдавалося знайти речовину, яка б гальмувала кислотостимулюючу дію гістаміну. І лише у 1972 р. шотландський фармаколог Джеймс Блек, виявив, що з'єднання буріамід, що містить імідазольне кільце в бічному ланцюзі, діє на рецептори парієнтальних клітин шлунка (пізніше названі H₂-рецепторами), внаслідок чого знижується шлункова секреція. За ідентифікацію H₂-рецепторів і розробку лікарських засобів, блокуючих їх, Дж. Блек у 1988 р. був удостоєний Нобелівської премії.

Перший H₂-блокатор отримав назву циметидин (1975 р.), пізніше були синтезовані ранітидин, фамотидин, нізатидин і роксатидин. H₂-блокатори відразу стали «золотим стандартом» терапії кислотозалежних захворювань і залишалися ним до появи інгібіторів протонної помпи.

Класифікації блокаторів H₂-гістамінових рецепторів

АТС класифікація

A: ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ТРАВНИЙ ТРАКТ І ОБМІН РЕЧОВИН

A02 Препарати для лікування кислотозалежних захворювань

A02B Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

A02BA Блокатори H₂-гістамінових рецепторів

A02BA01 Циметидин

A02BA02 Ранітидин
 A02BA03 Фамотидин
 A02BA04 Нізатидин
 A02BA05 Ніперотидин
 A02BA06 Роксатидин
 A02BA07 Ранітидина вісмуту цитрат
 A02BA08 Лафутидин
 A02BA51 Циметидин у поєднанні з іншими препаратами
 A02BA53 Фамотидин у поєднанні з іншими препаратами

Класифікація H₂-блокаторів за поколінням

I-е покоління – Циметидин
 II-е покоління – Ранітидин
 III-е покоління – Фамотидин
 IV-е покоління – Нізатидин
 V-е покоління – Роксатидин

Фармакокінетика

H₂-блокатори приймаються перорально або вводяться парентерально (циметидин, ранітидин, фамотидин, нізатидин).

При прийомі всередину H₂-блокатори швидко абсорбуються з шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Біодоступність висока, особливо у нізатидину та роксатидину. Максимальна концентрація в плазмі досягається, як правило, протягом 1-2 год після прийому. Зв'язуються з білками плазми на 35 %. H₂-блокатори характеризуються змішаним (нирковим і печінковим) кліренсом. Препарати піддаються частковій біотрансформації у печінці, але переважно виводяться нирками, причому приблизно 60 % у незміненому вигляді.

H₂-блокатори різних поколінь що відрізняються один від одного низкою фармакокінетичних параметрів унаслідок відмінностей у хімічній структурі молекули (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Фармакокінетичні характеристики H₂-блокаторів

Препарати	Біодоступність, (%)	Період напівжиття, (год)	Ниркова екскреція, (%)	Тривалість дії, (год)
Циметидин	60-80	2	50-70	4-5
Ранітидин	50-60	2	50	8-9
Фамотидин	30-50	3,5	50	10-12
Нізатидин	70	2	60	10-12
Роксатидин	90-100	6	50	10-12

H₂-блокатори розрізняються за наступними характеристиками:

- *Селективність дії*, тобто здатність взаємодіяти з рецепторами гістаміну тільки другого типу і не впливати на рецептори першого типу. Циметидин має меншу

селективність, ніж ранітидин і фамотидин, і при використанні його у високих дозах може впливати на H_1 -рецептори.

- *Активність*, тобто ступінь інгібування продукції соляної кислоти. Фамотидин у 40 разів потужніше, ніж циметидин і у 8 разів – ніж ранітидин.

Сила зв'язування з рецепторами визначає тривалість дії. Препарат, що сильно зв'язується з рецептором, дисоціює поволі, що обумовлює тривалий ефект. Найбільш тривале і ефективне зниження базальної секреції підтримується після прийому фамотидину (до 12 год). Тривалість антисекреторної дії ранітидину – від 8 до 10 год, циметидину – від 2 до 5 год.

- *Ліпофільність*, тобто здатність розчинятися у жирах і проникати крізь клітинні мембрани в тканині. Що визначає системність дії і вплив на інші органи. Всі H_2 -блокатори відносяться до гідрофільних лікарських речовин. Циметидин є помірно ліпофільним і найменш гідрофільним. Це визначає його здатність проникати в різні органи і впливати на локалізовані в них H_2 -рецептори. Ранітидин і фамотидин високогідрофільні, погано проникають у тканини та переважно впливають на H_2 -рецептори парієтальних клітин шлунка.
- *Взаємодія з системою цитохрому P450*, від чого залежить швидкість метаболізму інших лікарських препаратів у печінці. Циметидин вступає у реакцію з цитохромом P450 у 10 разів сильніше, ніж ранітидин. Фамотидин зовсім не взаємодіє з ним.

У даний час циметидин і, у меншій мірі, ранітидин у лікуванні кислотозалежних захворювань є вже пройденим етапом. Практично важливе значення має фамотидин.

Переваги фамотидину серед інших H_2 -блокаторів:

- високоселективний;
- ефективний при одноразовому прийомі в добовій дозі 40 міліграм, при цьому ступінь пригнічення секреції соляної кислоти за 24 год складає 90 %;
- володіє значною тривалістю дії (до 12 год);
- не взаємодіє з системою цитохрому P-450;
- не знижує активність алкогольдегідрогенази в печінці;
- високогідрофільний та неліпофільний, унаслідок чого частота побічних ефектів не більше 0,8 %;
- не має антиандрогенної дії, не викликає імпотенцію;
- не підвищує рівень пролактину, не викликає гінекомастію.

Нізатидин і роксатидин є пізнішими поколіннями препаратів, але мало чим відрізняються від фамотидину та не мають істотних переваг перед ним.

Фармакодинаміка

H_2 -блокатори конкурентно блокують H_2 -гістамінові рецептори парієтальних клітин шлунка, пригнічуючи тим самим синтез соляної кислоти. Впливають на базальну та стимульовану (гістаміном, пентагастрином, інсуліном, кофеїном, розтягуванням

шлунка) секрецію. Важлива якість – інгібуючий вплив на нічну продукцію соляної кислоти. За ступенем пригнічення загальної добової та нічної секреції соляної кислоти препарати II – V поколінь перевершують циметидин (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Порівняльна характеристика фармакодинамічних ефектів H₂-блокаторів

Препарати	Пригнічення загальної секреції (%)	Пригнічення нічної секреції (%)
Циметидин	50	50–65
Ранітидин Фамотидин Нізатидин Роксатидин	70	80–95

Крім пригнічення секреції соляної кислоти H₂-блокатори володіють і низкою додаткових ефектів:

- пригнічують базальне та стимульоване вироблення пепсину;
- збільшують продукцію шлункового слизу та бікарбонатів;
- покращують мікроциркуляцію у слизовій оболонці шлунка;
- підвищують синтез простагландинів у слизовій оболонці шлунка;
- гальмують дегрануляцію тучних клітин, знижують вміст гістаміну у периульцерозній зоні та збільшують кількість ДНК-синтезуючих епітеліальних клітин, стимулюючи тим самим репаративні процеси.

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

Показання до застосування H₂-блокаторів:

- Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ).
- Виразкова хвороба (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки.
- Синдром Золлінгера-Еллісона.
- Симптоматичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки.
- Профілактика аспіраційних пневмоній.
- Кровотеча з верхніх відділів ШКТ.
- Панкреатит.

Принципи використання H₂-блокаторів у терапевтичній практиці:

- H₂-блокатори застосовуються в основному для лікування неерозивної форми ГЕРХ (НЕРХ), у вигляді монотерапії або у поєднанні з прокінетиками. Препарати використовуються у дозі, більшій від терапевтичної у 1,5-2 рази, в середньому протягом 8-12 тижнів. Подальше лікування, як підтримуюча терапія або як терапія на вимогу (у стандартній дозі при перших симптомах).
- При лікуванні ВХ H₂-блокатори ефективно та швидко купірують больовий синдром і сприяють загоєнню виразкового дефекту. Абдомінальні болі та диспепсичні розлади зникають протягом 2 тижнів у 60-70 % хворих із загостренням виразки шлунка та дванадцятипалої кишки. Через 4 тижні ліку-

вання рубцювання дуоденальних виразок досягається у 75-80 % хворих, через 6 тижнів – у 90-95 %. Виразки шлунка загоюються дещо повільніше: через 6 тижнів – у 60-65 % пацієнтів, через 8 тижнів – у 85-90 %. При *Helicobacter pylori* (Hр)-асоційованих виразках Н₂-блокатори не використовуються. Пропоновані раніше схеми ерадикації з ранітидином або фамотидином виявилися малоефективними. Після закінчення основного курсу лікування рекомендується проводити підтримуючу терапію протягом 2-6 тижнів. На фоні прийняття Н₂-блокаторів, як підтримуючої терапії, рецидиви ВХ виникають у 20-30 %, а без застосування лікування – у 80 %.

- Для лікування виразкових поразок шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів з синдромом Золінгера-Елісона Н₂-блокатори призначаються у дозах, що перевищують середні терапевтичні у 4-10 разів.
- Н₂-блокатори широко використовуються при симптоматичних ерозивно-виразкових ураженнях шлунка та дванадцятипалої кишки, як для їх лікування (стандартна доза), так і для профілактики (підтримуюча доза). Симптоматичні виразки супроводжуються порушенням трофіки слизової оболонки, а препарати даної групи володіють здатністю підвищувати її резистентність і покращувати захисні властивості. Це робить Н₂-блокатори більш переважними у лікуванні симптоматичних виразок, ніж інгібітори протонної помпи (ІПП), які не впливають на трофіку слизової оболонки.
- Перед загальною анестезією з метою попередження розвитку аспіраційної пневмонії Н₂-блокатори призначають у стандартній дозі напередодні увечері та/або вранці в день операції.
- При зупинці шлунково-кишкових кровотеч позитивний ефект при включенні Н₂-блокаторів до комплексної терапії спостерігається у 85 % випадків. Ефективність препаратів заснована на тому, що інгібування шлункової секреції запобігає лізису тромбу, створює сприятливі умови для загоєння виразок і, в результаті, зменшує ризик повторних кровотеч.
- При панкреатиті використання Н₂-блокаторів обумовлене їх властивістю зменшувати синтез секретину та холецистокініну, опосередковано інгібувати панкреатичну секрецію, що дозволяє створити функціональний спокій підшлунковій залозі. Парентеральне застосування препаратів у комплексі консервативних лікувальних заходів при гострому та хронічному панкреатиті дозволяє швидко купірувати біль або зменшити її інтенсивність. Важливою перевагою прийому Н₂-блокаторів є можливість скоротити удвічі (з 10 до 5 днів) тривалість прийому анальгетиків, зокрема наркотичних і зменшити кратність їх введення.

Добові дози та кратність прийому

Добові дози та кратність прийому Н₂-блокаторів представлені у табл. 2.4.

Добові дози та кратність прийому H₂-блокаторів

Препарат		Середні дози (мг/доб)	Кратність прийому
Циметидин	Стандартна доза	1000	По 200 мг 3 рази на день (перед їжею) і 400 мг на ніч
	Підтримуюча доза	400	1 раз на ніч
	Парентеральне введення	800-1200	Кожні 4 год
Ранітидин	Стандартна доза	300	2 рази на день (вранці та на ніч) або 1 раз на ніч
	Підтримуюча доза	150	1 раз на ніч
	Парентеральне введення	150-200	Кожні 6-8 год
Фамотидин	Стандартна доза	40	2 рази на день (вранці та на ніч) або 1 раз на ніч
	Підтримуюча доза	10-20	1 раз на ніч
	Парентеральне введення	40	Кожні 12 год
Нізатидин	Стандартна доза	300	2 рази на день (вранці та на ніч) або 1 раз на ніч
	Підтримуюча доза	150	1 раз на ніч
	Парентеральне введення	300	3 рази на день або в/в краплинно тривало зі швидкістю 10 мг/год
Роксатидин	Стандартна доза	150	2 рази на день (вранці та на ніч) або 1 раз на ніч
	Підтримуюча доза	75	1 раз на ніч

Найкращий лікувальний ефект досягається при призначенні H₂-блокаторів в період з 19 до 22 год.

Показання до парентерального введення H₂-блокаторів:

- ерозивно-виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, ускладнені кровотечею або із загрозою її розвитку;
- гострий панкреатит або загострення хронічного;
- ускладнені форми ГЕРХ (стриктури стравоходу) при неможливості орального прийому препаратів;
- неможливість орального прийому в інших ситуаціях (коматозний стан, блювота, ендотрахеальний наркоз).

Побічні дії

Побічні ефекти пов'язані з відносною селективністю дії на рецептори (дія і на H₁-рецептори) гістаміну, ліпофільністю (визначає здатність проникати в різні органи і впливати на локалізовані в них H₂-рецептори). Максимальна кількість побічних ефектів викликає циметидин. Ранітидин і фамотидин викликають менше побічних ефектів і не впливають на активність печінкових метаболізуючих ферментів.

Фамотидин викликає побічну дію переважно з боку ШКТ – розвиваються або діарея, або (рідше) закріп. Зменшення продукції соляної кислоти підвищує рН у шлунку, що перешкоджає перетворенню пепсиногену на пепсин, що бере участь у розщепленні білків їжі. Також знижується виділення травних ферментів підшлунковою залозою та жовчі. Що призводить до порушення процесу травлення та розвитку діареї. Частота цих ускладнень невелика – 0,03-0,4 % і зазвичай не вимагає припинення лікування. Подібні ефекти властиві всім H_2 -блокаторам. Вони дозозалежні та їх можна послабити, знизивши дози препарату.

H_2 -блокатори можуть викликати гематологічні побічні ефекти. Виникають зазвичай у перші 30 днів лікування, носять оборотний характер, частіше виявляються тромбоцитопенія та гранулоцитопенія. При використанні фамотидина такі небажані реакції спостерігають у 0,06-0,32 % хворих.

Антиандрогенна дія, що спостерігається при тривалому прийомі (особливо у великих дозах), виявляється підвищенням рівня пролактину в крові, виникненням галактореї і аменореї, зменшенням числа сперматозоїдів, прогресом гінекомастії та імпотенції. Фамотидин викликає їх набагато рідше, ніж циметидин і ранітидин.

У пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями і немолодих хворих H_2 -блокатори здатні викликати нефатальні аритмії, підсилювати серцеву недостатність, провокувати коронароспазм. При внутрішньовенному введенні циметидина іноді може спостерігатися гіпотензія.

Гепатотоксичність H_2 -блокаторів проявляється підвищенням рівня трансаміназ, порушенням печінкового кровотоку, гострим гепатитом, порушенням активності цитохрому P450, яка найбільш характерна для циметидину та мінімальна для фамотидину.

Неврологічні побічні ефекти (головний біль, запаморочення, галюцинації, затьмарення свідомості, неспокій, депресія, страх) – результат проникнення H_2 -блокаторів крізь гематоенцефалічний бар'єр. Ступінь проникнення в центральну нервову систему циметидину дорівнює 0,24 %, ранітидину – 0,17 %, фамотидину – 0,12 %.

H_2 -блокатори можуть погіршувати перебіг бронхообструктивних захворювань, приводячи до бронхоспазму. Можливі алергічні реакції за типом кропив'янки. Частота появи шкірного висипу після прийому фамотидину – 0,1-0,2 %.

Побічний ефект, властивий всім H_2 -блокаторам, але особливо циметидину, – розвиток «синдрому рикошету». Тому рекомендується дози знижувати поступово.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких компонентів, що входять до складу препарату.
- Період вагітності та грудне вигодовування.
- Дитячий вік до 12 років (для циметидину).

З обережністю слід призначати при нирковій недостатності, порушенні функції печінки. У таких випадках рекомендується стандартну дозу H_2 -блокаторів зменшувати на 50-75 % або збільшувати інтервал між прийомами (36-48 год).

Взаємодія H₂-блокаторів з іншими лікарськими засобами

H₂-блокатори можуть впливати на рН-залежне всмоктування препаратів. Так, циметидин знижує всмоктування кетоконазолу, антипірину, аміназіну, препаратів заліза. Рекомендується призначати ці препарати за 1-2 год до прийому H₂-блокаторів. Всмоктування H₂-блокаторів може знижуватися до 30 % при одночасному прийомі з антацидами, останні доцільно застосовувати через 2 год після H₂-блокаторів.

Циметидин є одним з сильних інгібіторів системи цитохрому P450 у печінці. Він уповільнює метаболізм і підвищує концентрацію в крові цілого ряду лікарських препаратів:

- антиаритмічних (аміодарон, прокаїнамід, хінідин);
- макролідів (еритроміцину), зі збільшенням ризику токсичності;
- нейролептиків (клозапін, хлорпромазин);
- наркотичних анальгетиків;
- анксиолітиків і снодійних.

Слабке інгібування цитохрому P450 ранітидином не має клінічного значення. H₂-блокатори наступних поколінь подібною дією взагалі не володіють.

Основний шлях елімінації H₂-блокаторів – нирковий. На цьому рівні може відбуватися взаємодія з іншими лікарськими препаратами, екскреція яких здійснюється такими ж механізмами. Так, циметидин і ранітидин знижують ниркову екскрецію хінідину, новокаїнамідів до 35 %. Середні терапевтичні дози фамотидину забезпечують низьку концентрацію в плазмі, яка не може забезпечити конкуренцію з іншими препаратами на рівні каналцевої секреції.

Тести для контролю

1. Чоловік пред'являє скарги на болі в епігастрії, які виникають через 1,5-2 год після їжі, іноді ночами, печію. Рік тому вперше виявлена виразкова хвороба дванадцятипалої кишки. Кислотоутворююча функція була значно підвищена у всіх порціях. Якому препарату слід віддати перевагу?
 - A. Сульфпірид.
 - B. Дрогаверин.
 - C. Атропін.
 - D. Гастроцепін.
 - E. Фамотидин.
2. Який з блокаторів H₂-гістамінових рецепторів більше за інші викликає головний біль, запаморочення, галюцинації, затьмарення свідомості, страх?
 - A. Нізатидин.
 - B. Циметидин.
 - C. Ранітидин.
 - D. Роксатидин.
 - E. Фамотидин.

3. До якого покоління H_2 -блокаторів відноситься фамотидин?
- A. I-е покоління.
 - B. II-е покоління.
 - C. III-е покоління.
 - D. IV-е покоління.
 - E. V-е покоління.

A02BC. Інгібітори протонного насосу

Інгібітори протонного насосу (або інгібітори протонної помпи; часто застосовується аббревіатура ІПП, рідше – ППН) – клас антисекреторних лікарських препаратів, що знижують продукцію соляної кислоти шляхом блокування в парієнтальних клітинах слизової оболонки шлунка протонного насосу – воднево-калієвої аденозинтрифосфатази (H^+/K^+ -АТФ-ази).

Історична довідка

Перший дослідний зразок ІПП був синтезований у 1974 р., а у 1975 р. з'явився перший промисловий зразок – тімопразол. Перший препарат для клінічного застосування з групи ІПП – омепразол, був синтезований у 1979 р. у Швеції і в 1988 р. представлений у Римі на Всесвітньому конгресі гастроентерологів. Цей конгрес визнав ІПП основною групою в лікуванні кислотозалежних захворювань. За омепразолом послідували лансопразол (1991 р., Франція), пантопразол (1994 р., Німеччина) і рабепразол (1996 р., Великобританія).

У 2001 р. у Швеції був створений лівообертаючий ізомер (S-ізомер) омепразолу – езомепразол.

АТС класифікація

А: ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ТРАВНИЙ ТРАКТ І ОБМІН РЕЧОВИН

A02 Препарати для лікування кислотозалежних захворювань

A02B Засоби для лікування пептичної виразки і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

A02BC Інгібітори протонного насосу

A02BC01 Омепразол

A02BC02 Пантопразол

A02BC03 Лансопразол

A02BC04 Рабепразол

A02BC05 Езомепразол

Фармакокінетика

Після прийому всередину ІПП швидко абсорбуються з тонкої кишки і надходять до системного кровообігу – максимальна концентрація в плазмі досягається вже через 1-3 год. Далі транспортуються до парієнтальних клітин слизової оболонки шлунка, де вибірково накопичуються в кислому середовищі секреторних каналців (концентрація у 1 000 разів вища, ніж в крові). Після всмоктування з кишковика ІПП піддаються метаболізму у печінці (метаболізм «першого проходження»). Утворюються неактивні метаболіти, що виводяться нирками і шлунково-кишковим трактом (ШКТ) (табл. 2.5). Метаболізм здійснюється двома ізомерами цитохрому P450 – CYP2C19 і CYP3A4.

Існує вірогідність мутації гену, який кодує CYP2C19, що обумовлює наявність груп людей з різним типом метаболізму ІПП: з інтенсивним метаболізмом («швидкі метаболізатори»), з проміжним варіантом («проміжні метаболізатори») і з низькою швидкістю метаболізму («повільні метаболізатори»). Так, період напіввиведення ІПП у групі «швидких метаболізаторів» складає близько 1 год, а у «повільних метаболізаторів» – від 2 до 10 год. Серед інших ІПП менше від метаболізму, обумовленого CYP2C19, залежать рабепразол та езомепразол. Основний шлях перетворень рабепразолу – неферментний (на 90 % виводиться нирками). Езомепразол – це оптичний S-ізомер омепразолу, який також повністю метаболізується цитохромом P450. Відмінність його полягає у тому, що R-ізомер на 98 % метаболізується CYP2C19 і, лише, на 2 % CYP3A4, а езомепразол метаболізується CYP2C19 у значно меншому ступені (73 %). При цьому 27 % S-ізомеру метаболізується через CYP3A4. Внаслідок чого, у езомепразолу нижчий (у 3 рази) кліренс у порівнянні з R-ізомером, що визначає його вищу біодоступність.

Основні фармакокінетичні показники ІПП наведені в табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Показники фармакокінетики ІПП

Препарати	Шлях введення	Біодоступність (%)	Період напіввиведення (год)	Період досягнення макс. конц. (год)	Виведення (%)	
					через нирки	через ШКТ
Омепразол	Всередину, в/в	30-65	0,5-1	0,5-3,5	77	18-23
Пантопразол	Всередину, в/в	77	1,0-1,9	1,1-3,1	71-80	18
Лансопразол	Всередину, в/в	80-85	1,3-1,7	1,7	14-23	75
Рабепразол	Всередину, в/в	52	1,0-2,0	2,0-5,0	90	10
Езомепразол	Всередину, в/в	64-89	1,2	1-2	80	20

Фармакодинаміка

Секреція соляної кислоти парієнтальними клітинами слизової оболонки шлунка здійснюється за допомогою H⁺/K⁺-АТФ-ази, активовані молекули якої вбудовуються в апікальну мембрану парієнтальних клітин і виконують роль протонного насоса, що забезпечує перенесення проти електрохімічного градієнту іонів водню (H⁺) з клітини в просвіт залози в обмін на іони калію (K⁺) з позаклітинного простору. У зворотному напрямі K⁺ транспортується вже за електрохімічним градієнтом, разом переносячи іони хлору (Cl⁻), внаслідок чого в просвіті секреторних каналців парієнтальних клітин з'являється соляна кислота.

Всі ІПП відносяться до похідних бензимедазолу і, як слабкі луги, накопичуються у кислому середовищі секреторних каналців парієнтальної клітини в безпосередній близькості від молекули H⁺/K⁺-АТФ-ази. Під впливом соляної кислоти бензимедазол перетворюється на тетрациклічний сульфенамід, який утворює ковалентні дисульфідні зв'язки з SH-групами цистеїну H⁺/K⁺-АТФ-ази та інгібує даний фермент. Такі

зв'язки є незворотними, тому для відновлення секреції соляної кислоти парієтальною клітиною, необхідні знов синтезовані протонні помпи, вільні від зв'язку з ІПП. Тривалість антисекреторного ефекту обумовлена швидкістю оновлення молекул ферменту (половина молекул оновлюється за 30-48 год). При одноразовому прийомі ІПП спостерігається дозозалежне пригнічення шлункової секреції, без досягнення максимального антисекреторного ефекту (оскільки блокуються не всі молекули H^+/K^+ -АТФ-ази, а тільки ті, що знаходяться на секреторній мембрані). Повністю ефект реалізується при повторному прийомі ІПП упродовж чотирьох днів із стабілізацією на п'ятий. При цьому істотне підвищення інтрагастральної $pH > 6$ підтримується протягом 18 год на добу, що сприяє рубцюванню виразкових дефектів у короткі терміни.

Показання та принципи використання ІПП у терапевтичній клініці

- Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ).
- Функціональна диспепсія.
- Виразкова хвороба (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки, входять до схеми антихелікобактерної терапії.
- Гастропатії, обумовлені прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ-гастропатії).
- Кровотеча з верхніх відділів ШКТ.
- Синдром Золінгера-Елісона.

Найбільш ефективними засобами в лікуванні кислотозалежних захворювань на сьогодні є ІПП, які дозволяють досягати та підтримувати оптимальний рівень pH шлунка протягом тривалого часу. Так, для успішного лікування рефлюкс-езофагіту необхідна підтримка $pH > 4$ протягом 18 год на добу, для загоєння виразок дванадцятипалої кишки – $pH > 3$, для ерадикації *Helicobacter pylori* (Hр) – $pH > 5$. Результати численних досліджень підтвердили, що застосування ІПП при кислотозалежних захворюваннях значно ефективніші в порівнянні з H_2 -блокаторами. Препарати даної групи дозволяють протягом 8-12 тижнів лікування досягти повного загоєння ерозій слизової оболонки стравоходу у 80-90 % хворих. У 70 % хворих з виразками дванадцятипалої кишки і у 65 % хворих з виразками шлунка клінічна ремісія досягається протягом 2-тижневої терапії ІПП. У ці ж терміни майже у 70 % пацієнтів відбувається і рубцювання виразкового дефекту дванадцятипалої кишки. Через 4 тижні лікування загоєння дуоденальних виразок відбувається вже у 90-100 % пацієнтів. Рубцювання шлункових виразок через 4 і 8 тижнів лікування складає близько 75 % і 90 %, відповідно. Спеціальним показанням до застосування ІПП служать виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, резистентні до терапії H_2 -блокаторами (зустрічається в 5-15 %).

ІПП при неерозійній формі ГЕРХ (НЕРХ) призначають у підтримуючій дозі (табл. 2.6). При ерозійній формі ГЕРХ ІПП призначаються в стандартній дозі. При виникненні печії можливе застосування «на вимогу», найбільш швидке зникнення симптомів характерне для рабепразолу та езомепразолу. В якості протирецидивної

терапії ІПП слід приймати у підтримуючій дозі. Основний курс лікування ГЕРХ – 4-8 тижнів, курс протирецидивного лікування – 6-12 місяців.

Таблиця 2.6

Добові дози та кратність прийому ІПП

Препарат		Середня доза (мг/добу)	Кратність прийому
Омепразол	Стандартна доза	40	По 20 мг 2 рази на добу (за 30 хв до їжі) або 40 мг одноразово (вранці до їжі)
	Підтримуюча доза	20	1 раз на добу (вранці)
	Парентеральне введення	40-80	В/в краплинно
Пантопрозол	Стандартна доза	40	1 раз на добу (вранці до їжі)
	Парентеральне введення	40-80	В/в краплинно
Лансопрозол	Стандартна доза	30-60	1-2 рази на добу
Рабепразол	Стандартна доза	20	1 раз на добу (вранці до їжі)
	Підтримуюча доза	10-20	1 раз на добу (вранці до їжі)
Езомепразол	Стандартна доза	40	1 раз на добу (вранці до їжі)
	Підтримуюча доза	20	1 раз на добу (вранці до їжі)

Функціональна диспепсія (особливо виразковоподібна форма) є показанням до призначення антисекреторних засобів. Гарний ефект досягається при комбінуванні ІПП (у стандартній дозі) з антацидами, що не всмоктуються.

ІПП у терапії ВХ в основному розглядаються як компонент антихелікобактерної схеми (відповідно до Маастрихтських угод 1996, 2000 і 2005 рр.) – у стандартному дозуванні 2 рази на добу протягом 7-14 діб. Але у Маастрихтських протоколах лікування не робиться відмінності між Нр-асоційованою та Нр-негативною ВХ, яка не потребує ерадикації Нр. У випадках Нр-негативної ВХ ІПП призначаються у вигляді монотерапії у стандартному дозуванні 1-2 рази на добу протягом 2-4 тижнів. Підтримуюча терапія – у стандартному дозуванні 1 раз вранці (до 8 тижнів при виразці шлунка і до 6 тижнів при виразці дванадцятипалої кишки).

Для лікування і профілактики НПЗГ-гастропатій ІПП призначають у стандартному дозуванні 1 раз на добу (частіше вранці) протягом 2-4 тижнів.

ІПП при парентеральному введенні мають високу ефективність у терапії кровотеч з верхніх відділів ШКТ. Відомо, що при рН шлункового соку ≥ 5 не відбувається лізис тромбу, що утворився на дні виразки, тому при кровотечах з верхніх відділів ШКТ призначають антисекреторні препарати. Перевагу надають ІПП, ніж H_2 -блокаторам, у зв'язку зі здатністю ІПП стійко підтримувати рН шлунка >6 тривалий час.

При лікуванні синдрому Золінгера-Елісона доза ІПП підбирається індивідуально (титрується) до рівня фіксації базальної кислотної продукції нижче 10 мекв/год. Початкова доза омепразолу – 60 мг 1 раз на добу.

У пацієнтів з важкими формами захворювання при неефективності іншої терапії дозу збільшують до 80-120 мг/добу (у два прийоми).

Побічна дія

ІПП добре переносяться при короткочасній і тривалій терапії. Побічні ефекти розвиваються рідко і в більшості випадків носять легкий та зворотний характер. Можливі мінімальні побічні ефекти: абдомінальний біль, нудота, метеоризм і пронос. При тривалому (близько 40 місяців) безперервному прийомі ІПП у високих дозах (40 мг омепразолу, 80 мг пантопразолу, 60 мг лансопразолу) може виникнути гіпергастринемія, прогресування явищ атрофічного гастриту, іноді – вузликова гіперплазія ентерохромафінних клітин слизової оболонки шлунка. При внутрішньовенному введенні омепразолу описані одиничні випадки порушення зору та слуху.

Побічні ефекти, що вимагають уваги, якщо вони турбують пацієнта або продовжуються протягом тривалого часу:

Шкіра:

- висип;
- свербіж.

Шлунково-кишковий тракт (ШКТ):

- сухість у роті;
- відрижка;
- нудота;
- блювота;
- біль у животі;
- метеоризм;
- закріп;
- діарея.

Центральна нервова система (ЦНС):

- головний біль;
- запаморочення;
- сонливість.

Інші:

- міалгія;
- артралгія;
- слабкість.

Рідкісні побічні ефекти, що вимагають уваги:

Шкіра:

- кропив'янка;
- токсичний епідермальний некроліз;
- синдром Стівенса-Джонсона;
- багатоформна еритема;
- ангіоневротичний набряк.

ШКТ:

- синдром надмірного зростання бактерій.

Кров:

- анемія;
- гемолітична анемія;
- нейтропенія;
- лейкоцитоз;
- агранулоцитоз;
- тромбоцитопенія;
- панцитопенія.

ЦНС:

- депресія.

Сечостатева система:

- гематурія;
- протеїнурія;
- інфекції сечовивідних шляхів.

Печінка:

- підвищення рівня амінотрансфераз;
- лікарський гепатит, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія (у край рідко).

Інші:

- біль у грудях;
- бронхоспазм;
- порушення зору;
- периферичні набряки.

Протипоказання та застереження до застосування ІПП

- Гіперчутливість до ІПП.
- Вагітність.
- Годування груддю.
- Вік до 14 років.

ІПП маскують симптоматику раку шлунка, ускладнюють його діагностику, тому до початку терапії необхідно виключити злоякісне новоутворення.

У літніх пацієнтів збільшується період напіввиведення і біодоступність ІПП, проте значення максимальної концентрації достовірно не розрізняється, і зміни дози препарату, як правило, не вимагається.

У хворих з печінковою недостатністю період напіввиведення препарату зростає у 5-7 разів, що вимагає відповідної корекції дозування.

При вираженій хронічній нирковій недостатності значення максимальної концентрації трохи відрізняється від такого у здорових осіб, тому корекція дози ІПП може бути незначною або залишатися без змін.

Взаємодія ІПП з іншими лікарськими засобами

ІПП піддаються метаболізму в печінці за участю цитохрому Р450, тому можуть конкурувати з іншими лікарськими засобами. Ці взаємодії, як правило, істотного клінічного значення не мають. Але, рекомендується ретельне спостереження при одночасному застосуванні ІПП з фенітоїном або пероральними антикоагулянтами. Рабепразол метаболізується неферментним шляхом, тому практично не взаємодіє з іншими препаратами, які метаболізуються через систему цитохрому Р450.

ІПП можуть впливати на абсорбцію препаратів, біодоступність яких залежить від рН шлункового соку: прискорювати всмоктування (дігосину, антибіотиків групи макролідів) і уповільнювати всмоктування (ампіциліну, атазанавіру, кетоконазолу, солей заліза).

Тести для контролю

1. Чоловік 20 років скаржиться на печію та стискаючий біль в епігастрії, відрижку кислим. Об'єктивно: стан задовільний, при пальпації болючість в епігастральній ділянці. Ендоскопія з морфологією біоптатів патології з боку слизової оболонки не виявила. Призначення якого препарату буде найбільш ефективним?
А. Вісмуту субцистату.
В. Гастроцепіну.
С. Антациду.
D. Омепразолу.
Е. Метоклопраміду.
2. Який з нижче приведених препаратів є лівообертаючим ізомером омепразолу?
А. Омепразол.
В. Лансопразол.
С. Пантопразол.
D. Рабепразол.
Е. Езомепразол.
3. До лікарні доставлено хворого з кровотечею з виразки дванадцятипалої кишки. Які препарати найбільш доцільно призначити для попередження лізису тромбу?
А. Циметидин, парентеральне введення.
В. Омепразол, парентеральне введення.
С. Гастроцепін, пероральне введення.
D. Омепразол, пероральне введення.
Е. Фамотидин, пероральне введення.

A02BD. Комбінації для ерадикації *Helicobacter pylori*

Історична довідка

Відкриття в 1982 р. австралійськими вченими Р. Уорреном і Б. Маршалом *Helicobacter pylori* (Hр) ознаменувало початок нового етапу в підходах до лікування ряду гастроентерологічних захворювань. Визнання важливості інфекційного агента в патогенезі виразкової хвороби (ВХ) і хронічного гастриту привело до того, що ключовим моментом схем противиразкової терапії стали вважати антибактеріальні препарати, направлені на ерадикацію Hр. На зміну сформульованому в початку ХХ століття постулату «Немає кислоти – немає виразки» приходять нові парадигми: «Немає Hр – немає ВХ», «Хороший Hр – тільки мертвий Hр».

АТС класифікація

A: ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ТРАВНИЙ ТРАКТ І ОБМІН РЕЧОВИН

A02 Препарати для лікування кислотозалежних захворювань

A02B Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

A02BD Комбінації для ерадикації *Helicobacter pylori*

A02BD01 Омепразол, амоксицилін і метронідазол

A02BD02 Лансопразол, тетрациклін і метронідазол

A02BD03 Лансопразол, амоксицилін і метронідазол

A02BD04 Пантопразол в комбінації з амоксициліном і кларитроміцином

A02BD05 Омепразол, амоксицилін і кларитроміцин

A02BD06 Езомепразол, амоксицилін і кларитроміцин

На сьогодні антихелікобактерна терапія вважається стандартом лікування асоційованих з Hр захворювань: атрофічного гастриту, ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки, MALT-лімфоми шлунка, а також після хірургічного втручання з приводу раку шлунка та у близьких родичів, хворих на рак шлунка. Це відображено в міжнародних Європейських клінічних рекомендаціях – Маастрихтських угодах I (1996 р.), II (2000 р.) і III (2005 р.). Згідно з цими документами розроблені схеми ерадикаційної терапії.

Антихелікобактерну терапію зазвичай починають з **потрійної схеми (терапії першої лінії)**:

- 1) **ІПП** у стандартній дозі (омепразол, рабепразол, і езомепразол по 20 мг, лансопразол по 30 мг, пантопразол по 40 мг) 2 рази на добу (вранці та ввечері до їжі).
+
- 2) **Кларитроміцин (К)** по 500 мг 2 рази на добу під час їжі
+
- 3) **Амоксицилін (А)** по 1000 мг 2 рази на добу
або
Метронідазол (М) по 500 мг 2 рази на добу

Комбінація К+А вважається переважною перед К+М, оскільки вона, по-перше, може сприяти досягненню кращого результату при призначенні терапії другої лінії. І по-друге, в нашій популяції резистентність Нр до метронідазолу складає близько 55 %, що робить його використання у складі потрійної ерадикаційної схеми першої лінії недоцільним.

У разі відсутності успіху лікування (відсутність ерадикації Нр через 4-6 тижнів після повної відміни антибіотиків та антисекреторних препаратів) призначають **резервну чотирьохкомпонентну схему (квадратерапія, або терапія другої лінії):**

- 1) **ІПП** в стандартній дозі
- +
- 2) **Вісмуту субцитрат** по 120 мг 4 рази на добу
або
по 240 мг 2 рази на добу
- +
- 3) **Метронідазол** по 500 мг 3 рази на добу
- +
- 4) **Тетрациклін** по 500 мг 4 рази на добу.

Якщо з якоїсь причини препарат вісмуту не може бути призначений у складі чотирьохкомпонентної терапії, то може використовуватися схема потрійної терапії, яка включає ІПП у стандартній дозі, амоксицилін (по 1000 мг 2 рази на добу) в комбінації з тетрацикліном (по 500 мг 4 рази на добу) або фуразолідом (200 мг 2 рази на добу).

Згідно з рекомендаціями I та II Маастрихтських угод, тривалість терапії першої і другої лінії повинна проводитися протягом 7 днів. Відповідно до нового консенсусу (Маастрихт III), тривалість терапії рекомендовано збільшити до 14 днів, що підвищує ефективність ерадикації Нр на 12 %.

У випадку, якщо ерадикації Нр не було досягнуто після двох курсів лікування (першої лінії та резервними засобами), рекомендується використовувати **схеми третьої лінії («терапії порятунку»):**

- 1) **ІПП + Амоксицилін** у високих дозах (3 г/добу) протягом 10-14 днів;
- 2) **ІПП + Амоксицилін + Левофлораксин** (500 мг/ добу) або **Рифабутин** (300 мг/ добу) протягом 7-10 днів;
- 3) **ІПП + Амоксицилін + Вісмуту трикалій дигідрат + Тетрациклін + Фуразолідон** (400 мг/ добу) протягом 7 днів.

Найбільш вивченою та перспективною є схема з включенням левофлораксину, яка легше переноситься, ніж чотирьохкомпонентна терапія, та приводить до успішної ерадикації Нр у 81-87 %. При цьому десятиденний режим лікування має переваги перед семиденним, а доза у 500 мг також само ефективна, як і 1000 мг.

Лінія терапії з включенням фуразолідону менш вивчена. Ерадикація Нр при її використанні за різними даними складає від 52 до 90 %.

Схема з рифабутином ефективна у 74-91 % пацієнтів, рифабутин має серйозні побічні ефекти. Крім того, рифабутин використовується в терапії туберкульозу, що робить його застосування в нашій країні недоцільним.

Методи лікування, викладені в Маастрихтських консенсусах, виходять із стратегії тотального знищення (ерадикації) Нр: «виявляти (Нр) і лікувати (ерадикація)» – «test-and-treat strategy». Найважливішою проблемою, що виникла під час практичної реалізації Маастрихтських угод за тотальною ерадикацією Нр, стала вторинна резистентність Нр, щр зростає з кожним роком і спричиняє істотне зниження ефективності ерадикаційної терапії. Розширення спектру антибактеріальних засобів веде до зростання кількості побічних явищ до 35-40 % (в т. ч. дисбіозу, антибіотик-асоційованої діареї). Є дані, що ерадикація Нр при Нр-негативній ВХ призводить до утворення поствиразкового рубця низької якості і, як наслідок, подовженню терміну загоєння виразок, а також частішому рецидивуванню та ускладненню ВХ. Ерадикацію Нр слід проводити за строгими показаннями після визначення чутливості штамів Нр до антибіотиків.

Тести для контролю

1. У хворого 45 років у процесі клінікоінструментального дослідження виявлено хронічний гастрит типу В. Препарати якої групи необхідно призначити хворому в першу чергу?
А. Антациди.
В. Блокатори H_2 рецепторів.
С. Антихелікобактерні засоби.
D. Репаранти.
Е. Периферичні М-холінолітики.
2. Хворий 27 років страждає на виразкову хворобу з локалізацією виразки в дванадцятипалій кишці протягом 12 років. Дійсне погіршення стану спостерігається 2 тижні. Оберіть патогенетично обумовлену схему терапії:
А. Метронідазол, дротаверин, ампіцилін.
В. Метронідазол, омепразол, кларитроміцин.
С. Атропін, фестал.
D. Дротаверин, омепрозол, кларитроміцин.
Е. Вісмуту субцитрат, платифілін, ессенціале.
3. Хворого 42 років турбує біль в епігастрії через 1,5-2 год після прийому їжі та вранці натще, відрижка кислим, закрепи. При пальпації животу – болючість у пілородуоденальній зоні. При ФГДС на тлі гіперемії і набряку слизової оболонки антрального відділу шлунка визначаються дрібні крововиливи і ерозії. Уреазний тест /+++/ . З метою етіотропної терапії Ви призначите:
А. Вісмуту субцитрат.
В. Шлунковий сік.
С. Платифілін.
D. Омепразол.
Е. Стрептоміцин.

A05. ЗАСОБИ, ЩО ВЖИВАЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ ТА ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

A05A. ЗАСОБИ, ЩО ВЖИВАЮТЬСЯ ПРИ БІЛІАРНІЙ ПАТОЛОГІЇ

A05AA. Препарати жовчних кислот

Історична довідка

До групи відносять хенодеоксихолеву (ХДХК) та урсодеоксихолієву (УДХК) кислоти. Вперше УДХК було виявлено в жовчі бурого ведмеда, звідки й сталася її назва (від латинського *ursus* – «ведмідь»). Ще в стародавньому Китаї лікарі використовували суху ведмедачу жовч для лікування захворювань печінки та біліарного тракту. Досвід застосовування препаратів жовчних кислот (ПЖК) датується серединою минулого століття, коли було синтезовано УДХК. Здібність УДХК до десатурації жовчі та розчинення дрібних холестеринових жовчних каменів виявили її ефективність при лікуванні жовчнокам'яної хвороби у хворих на тлі хронічного активного гепатиту. Дослідження, що були проведені в 80-ті роки, довели результативність вживання ПЖК у лікуванні хронічних холестатичних уражень печінки (первинний біліарний цироз печінки, первинний склерозуючий холангіт). На сьогодні продовжується активне вивчення терапевтичних ефектів препаратів даної групи.

АТС класифікація

A: ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ТРАВНИЙ ТРАКТ І ОБМІН РЕЧОВИН

A05 Засоби, що вживаються при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів

A05A Засоби, що вживаються при біліарній патології

A05AA Препарати жовчних кислот

A05AA01 Кислота хенодеоксихолієва

Хеносан

Хенофальк

Хенохол

A05AA02 Кислота урсодеоксихолієва

Урсосан

Урсофальк

Фармакокінетика

ПЖК після перорального прийому швидко та добре абсорбуються з шлунково-кишкового тракту (у гинній кишці за рахунок пасивної дифузії, у клубовій – за рахунок активного транспорту). Через систему портальних вен надходять до печінки, де піддаються метаболічним реакціям (кон'югація з гліцином і таурином) та виділяються

з жовчю. Потрапляючи з жовчю до кишківника, під впливом кишкових бактерій вони перетворюються на літохолову кислоту, частина якої виділяється з калом, а частина, що залишилася, підлягає печінково-кишковій циркуляції. Метаболіти літохолової кислоти мають вищу гідрофільність та виводяться з організму переважно з фекаліями, дуже мала кількість (менше 1 %) – з сечею. При вживанні УДХК у разовій дозі (500 мг) концентрація в сироватці крові через 30, 60 і 90 хв складає 3,8; 5,5 і 3,7 мкмоль/л відповідно. Терапевтична ефективність залежить від концентрації УДХК або ХДХК у жовчі. При систематичному прийомі ПЖК відбувається дозозалежне збільшення долі УДХК або ХДХК у пулі жовчних кислот до 50-75 %. Препарати проходять через плацентарний бар'єр.

Фармакодинаміка

Жовчні кислоти відносяться до природних метаболітів – фізіологічних компонентів жовчі. ХДХК – первинна, УДХК – гідрофільна нетоксична третинна жовчна кислота. Є жовчними кислотами печінково-кишкової регуляції. Від загального пулу жовчних кислот вміст УДХК і ХДХК складає 5 % і 20-30 % відповідно. Механізми дії ПЖК різноманітні та не всі остаточно вивчені. Переважно є дані про похідні УДХК.

Препарати надають гіполіпідемічний (гіпохолестеринемічний), жовчогінний і холеретичний ефекти. Вони пригнічують ферментативний синтез та всмоктування холестерину в печінці, тим самим знижуючи активність гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази, що, у свою чергу, веде до зменшення концентрації холестерину в жовчі; змінюють співвідношення жовчних кислот і холестерину у бік переважання УДХК або ХДХК в загальному пулі жовчних кислот. Препарати кількісно та якісно змінюють жовч: підвищують рівень кон'югованих і зменшують співвідношення триокси- та діоксихолових жовчних кислот, підвищують концентрацію глікохолової кислоти у порівнянні з таурохоловою, збільшують вміст фосфоліпідів.

ПЖК мають холелітолітичні властивості. Результатом зменшення насиченості жовчі холестерином за рахунок пригнічення його абсорбції у кишківнику, зниження синтезу холестерину в печінці та зниження його секреції у жовч, уповільнення осадження (збільшення часу нуклеації) та підвищення розчинності холестерину в жовчі з утворенням рідких кристалів, зменшення літогенного індексу жовчі є розчинення тих, що є, та профілактика утворення нових холестеринових жовчних каменів.

Цитопротективний механізм дії препаратів УДХК та ХДХК пов'язаний з гальмуванням реакцій і скріпленням продуктів перекисного окислення ліпідів, посиленням знешкоджуючої функції гепатоцитів і репарацією структур клітинних мембран (внаслідок наявності гідрофільності ПЖК покращують текучість фосфоліпідного бішару мембрани гепатоцитів, відновлюють структуру клітин і захищають їх від пошкоджень). Крім того, препарати утворюють подвійні молекули, що здатні включатися до складу клітинних мембран, стабілізувати їх і робити несприйнятливими до дії цитотоксичних міцел.

Пригнічення секреції токсичних жовчних кислот в жовч та усмоктування їх у клубовій кишці, що сприяє їх виведенню з організму, обумовлює антихолестатичний ефект ПЖК.

Імуномодуюча дія ПЖК обумовлена зниженням синтезу імунокомпетентного IgM (і, у меншій мірі, IgG та IgA), пригніченням експресії HLA-антигенів на мембранах гепатоцитів і холангіоцитів (це запобігає активації цитотоксичних Т-лімфоцитів, зменшує продукцію аутоантитіл і сприяє зниженню імунопатологічних реакцій), нормалізацією природної кілерної активності лімфоцитів та ін.

Препарати УДХК і ХДХК мають антиапоптотичний механізм дії. За рахунок зниження концентрації іонізованого Са в клітинах блокується вихід цитохрому С з мітохондрій, що, у свою чергу, запобігає активації каспаз і відповідно апоптозу (запрограмованій смерті клітин) холангіоцитів.

Інгібуючий ефект УДХК на проліферативну активність фібробластів, що стимулюється фактором росту тромбоцитарного походження, свідчить про її антифібротичний ефект.

Препарати УДХК блокують фіброгенез за рахунок усунення некрозів гепатоцитів; перешкоджають надходженню антигенів з шлунково-кишкового тракту в результаті транслокації кишкових бактерій і їх токсинів, що є активаторами клітин Купфера; стимулюють активність колагеназ у печінці та блокують ферменти, що беруть участь у синтезі компонентів сполучної тканини. Вони затримують прогрес фіброзу у хворих на первинний біліарний цироз, муковісцидоз і алкогольний стеатогепатит, зменшують ризик розвитку варикозного розширення вен стравоходу. З'явилися повідомлення, що препарати УДХК гальмують зростання клітин колоректального раку (протипухлинна дія відносно раку товстої кишки).

УДХК має протизапальну дію. Володіючи високими полярними властивостями, ПЖК утворюють нетоксичні змішані міцели з аполярними (токсичними) жовчними кислотами, що знижує здатність шлункового рефлюктата пошкоджувати клітинні мембрани при біліарному рефлюкс-гастриті та рефлюкс-езофагіті.

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

Основні показання:

- Розчинення некальцинованих жовчних холестеринових каменів (розміром до 15-20 мм) при збереженій функції жовчного міхура.
- Розчинення залишків каменів після літотрипсії.
- Холестатичний синдром при первинному біліарному цирозі печінки, склерозуючому холангіті, гепатитах різної етіології та інших станах внутрішньопечінкового холестази.
- Біліарний диспептичний синдром.
- Біліарний рефлюкс-гастрит і рефлюкс-езофагіт.
- Реактивний гастрит при дуоденогастральному рефлюксі.

- Муковісцидоз (кістозний фіброз печінки).
- Токсичні та алкогольні ураження печінки.
- Дискінезії жовчовивідних шляхів.
- Профілактика уражень печінки при використанні гормональних контрацептивів і цитостатиків.
- Профілактика раку товстої кишки у пацієнтів з високим ризиком його розвитку (наприклад, при виразковому коліті).

Спосіб вживання та дози УДХК: всередину, перед сном (капсули не розжовувати та запивати невеликою кількістю рідини), при лікуванні жовчнокам'яної хвороби – 1 раз на добу перед сном; при захворюваннях печінки – 2-3 рази на добу. Суспензія рекомендується для вживання у дітей та у пацієнтів з утрудненим ковтанням. Хронічні захворювання печінки, жовчні холестеринові камені: безперервно протягом довгого часу (від декількох місяців до декількох років) у добовій дозі від 10 мг/кг (2-5 капс. або 10-25 мл суспензії відповідно) до 12-15 мг/кг. Біліарний рефлюкс-гастрит: 250 мг/доб (1 капс. або 5 мл суспензії); курс – 10-14 днів. Первинний біліарний цироз: 10-15 мг/кг/доб (при необхідності – до 20 мг/кг) протягом 6-24 місяців (до декількох років). Первинний склерозуючий холангіт: 12-15 мг/кг/доб (до 20 мг/кг) протягом 6-24 місяців (до декількох років). Муковісцидоз (кістозний фіброз): до 20-30 мг/кг/доб протягом 6-24 місяців і більш. Токсичні і алкогольні ураження печінки: 10-15 мг/кг/доб протягом 6-12 місяців і більш.

Спосіб вживання та дози ХДХК: всередину 1 капсулу (250 мг) вранці та 2 капсули (0,5 г) увечері. Максимальна добова доза – 1,5 г (6 капсул). Застосовують для розчинення необвапнених холестеринових каменів невеликого розміру (діаметром до 20 мм), що не виявляються при звичайному рентгенологічному дослідженні, особливо за наявності протипоказань до хірургічного втручання. Тривалість лікування залежить від величини каменів, перебігу захворювання, переносимості препарату (6-48 тижнів до року і більше). При рецидиві приймають по 1-2 капсули (0,25-0,5 г) протягом 3 місяців і більше. Слід строго дотримуватися регулярності прийому ХДХК. Після перерви в лікуванні тривалістю 3-4 тижні курс терапії рекомендується починати заново.

При використанні ПЖК у лікуванні жовчнокам'яної хвороби контроль ефективності терапії здійснюється кожні 6 місяців шляхом проведення рентгенологічного та ультразвукового дослідження жовчовивідних шляхів з метою профілактики рецидивів холелітіазу. Лікування необхідно продовжувати ще декілька місяців після розчинення жовчних каменів. При холестатичних захворюваннях печінки слід періодично визначати активність трансаміназ, лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази в сироватці крові.

Побічна дія

ПЖК є безпечними препаратами, які практично не мають серйозних побічних ефектів.

Найбільш важливі побічні ефекти ПЖК:

- діарея;
- транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ у плазмі крові;
- нудота;
- алергічні реакції;
- болі в епігастральній області та правому підребер'ї;
- кальцинування жовчних каменів.

Діарея в більшості випадків припиняється спонтанно. В окремих випадках виникає необхідність або в короткочасному зниженні добової дози ПЖК або заміні препаратів ХДХК на препарати УДХК. Підвищення активності трансаміназ не перевищує подвоєних значень верхньої межі норми та всі змінені значення майже завжди нормалізуються в процесі подальшої терапії жовчними кислотами. При лікуванні первинного біліарного цирозу може спостерігатися скороминуща декомпенсація цирозу печінки, яка зникає після відміни препаратів. Під час лікування жінкам дітородного віку слід застосовувати надійні методи контрацепції. В експериментальних дослідженнях виявлена можливість ушкоджуючої дії на плід, що обумовлює небажаність призначення препарату під час вагітності. Потрібна обережність при призначенні жінкам, що годують (невідомо, чи проникає лікарський засіб у грудне молоко).

Протипоказання

- Гострі запальні захворювання жовчного міхура та жовчовивідних шляхів.
- Рентгенопозитивні (обвапнені) жовчні камені.
- Цироз печінки у стадії декомпенсації.
- Неспецифічний виразковий коліт.
- Хвороба Крону.
- Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки.
- Хронічна ниркова недостатність.
- Вагітність.
- Лактація.
- Гіперчутливість до ПЖК.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Антациди, що містять алюміній, холестирамін та колестипол зв'язують препарати жовчних кислот у кишківнику, знижують їх усмоктування з шлунково-кишкового тракту та послаблюють ефективність.

Гіполіпідемічні лікарські засоби (особливо клофібрат), естроген, неоміцин, прогестини збільшують насичення жовчі холестерином та знижують здатність УДХК і ХДХК розчиняти жовчні холестеринові конкременти.

УДХК підвищує ефект оральних антидіабетичних препаратів.

Тести для контролю

1. Які з нижче перерахованих каменів жовчного міхура здатні розчиняти урсофальк:
А. Холестеринові.
В. Змішані.
С. Чорні пігментні.
D. Складні.
Е. Кальційбілірубінатові.
2. До протипоказань до застосування препаратів жовчних кислот відносять:
А. Біліарний рефлюкс-гастрит.
В. Біліарний рефлюкс-езофагіт.
С. Неспецифічний виразковий коліт.
D. Первинний біліарний цироз печінки.
Е. Склерозуючий холангіт.
3. До препаратів жовчних кислот відносять:
А. Хофітол.
В. Хумулін.
С. Хілак.
D. Хелікоцин.
Е. Хенохол.

A05B. ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ВЖИВАЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ, ЛІПОТРОПНІ РЕЧОВИНИ

A05BA. Гепатотропні препарати

Історична довідка

Гепатотропні препарати або гепатопротектори (ГП) сприяють збереженню та відновленню структури і функції гепатобіліарної системи. Центральне місце серед них посідають препарати рослинного походження, що містять флавоноїди розторопші плямистої (*Silybum marianum*), про корисні властивості якої знали ще римляни, використовуючи в лікуванні захворювань печінки. Всесвітня організація охорони здоров'я включила розторопшу в «Монографію лікарських рослин». З 1969 р. для лікування хворих на хронічні захворювання печінки стали застосовувати препарати з розторопші плямистої, що містять ізомерні флавоноїдні сполуки (силібін, силікрістин, силідіанін). Одним з перших ГП з'явився силібінін, пізніше – есенціале, потім лів-52. Багаторічний досвід застосування підтвердив ефективність і переносимість ГП.

Класифікації гепатотропних препаратів

АТС класифікація

A: ПРЕПАРАТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ТРАВНИЙ ТРАКТ І ОБМІН РЕЧОВИН

A05 Засоби, які вживаються при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів

A05B Препарати, які вживаються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини

A05BA Гепатотропні препарати

A05BA03 Силімарин

Дарсил

Легалон

Силегон

Карсил

Лепротек

Таблетки силібора 0,04 г, вкриті оболонкою

A05BA06 Орнітин оксоглурат

Гепамерц гранулят

Гепамерц концентрат для інфузій

A05BA08 Антраль

A05BA09 Тіотриазолін

A05BA50 Різні препарати

Галстена

Есенціале Н/форте

Апкосул

Вігератин

Ві Тогеп

Гепар композитум
Гепатофальк планта
Лецитин
Лів-52
Ліва
Лівомін
Сирепар
Таблетки «Ліволек»
Хепель
Цитраргінін
A05BA53 Силімарин, комбінації
Гепабене
Симепар

Класифікація у залежності від хімічної структури та походження

У клінічній практиці ГП розділені на *групи у залежності від хімічної структури та походження*:

1. Рослинного походження.
2. Тваринного походження.
3. Що містять есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ).
4. Що містять амінокислоти.
5. Синтетичного походження (антраль, тіотриазолін).

Фармакокінетика

Фармакокінетика ГП на сьогодні недостатньо вивчена. Їх приймають як перорально, так і парентерально. Легалон, силібор, гепабене вільно всмоктуються з шлунково-кишкового тракту (період напівабсорбції – 2,2 год). Вони метаболізуються в печінці шляхом кон'югації, потім реабсорбуються та включаються до ентерогепатичної циркуляції. У зв'язку з цим їх концентрація в плазмі невисока. Головний компонент силібінін виводиться переважно (80 %) з жовчю у вигляді глюкуронидів і сульфатів. Період напіввиведення – 6,3 год. ГП не кумуються в організмі, добре всмоктуються при прийомі всередину, метаболізуються в печінці, метаболіти виводяться з організму з сечею і калом.

Фармакодинаміка

Дія ГП спрямована на відновлення гомеостазу печінки, підвищення її стійкості до дії патогенних чинників, нормалізацію функціональної активності та стимуляцію в печінці процесів регенерації. Група ГП гетерогенна і включає речовини різних хімічних груп з різноспрямованою дією на метаболічні процеси.

До загальних фармакологічних властивостей ГП відносять:

- посилення знешкоджуючої функції гепатоцитів в результаті збільшення запасів глутатіону, таурину, сульфатів або підвищення активності ферментів, що беруть участь в окисненні ксенобіотиків;

- гальмування реакцій надмірного перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), скріплення продуктів ПОЛ (перекисів водню, вільних іонів O^{++} і H^{+} і ін.);
- стабілізація та репарація структур клітинних мембран (лідуючу роль тут відіграють ЕФЛ).

Крім цього, ГП мають протизапальну та імуномодельюючу дії, блокують фіброгенез за рахунок усунення некрозу гепатоцитів, перешкоджають надходженню антигенів з шлунково-кишкового тракту в результаті транслокації кишкових бактерій та їх токсинів як активаторів клітин Купфера, стимулюють активність колагеназ у печінці та блокують ферменти синтезу компонентів сполучної тканини.

ГП рослинного походження містять у своєму складі екстракт (суміш флавоноїдів) розторопши плямистої, основним компонентом якого є силімарин.

Силімарин є сумішшю 3-х основних ізомерних з'єднань – силібініна, силікрістина та силідіаніна (у легалоні, наприклад, їх співвідношення 3:1:1). Всі ізомери мають фенілхроманову структуру (флаволігнани).

Силібінін є основним компонентом не тільки за змістом, але й за клінічним ефектом. Поряд з основними фармакологічними ефектами, які притаманні всім ГП, він блокує відповідні місця зв'язку ряду токсичних речовин і їх транспортні системи (при отруєнні одним з токсинів блідої поганки – альфа-амантином). Його похідні доцільно застосовувати при захворюваннях печінки з клінічними та біохімічними ознаками активності.

Карсил і легалон призначають при гострих і хронічних гепатитах, цирозах печінки, токсико-метаболических ураженнях печінки, в тому числі ксенобіотиками. До складу гепатофальк-планта, крім екстракту розторопши плямистої, входять екстракти трави та кореня чистотілу і кореневища турмерика яванського (куркуми), через що, поряд з гепатопротекторним, він має жовчогінну, спазмолітичну й антибактеріальну дії, знижує насиченість жовчі холестерином. Застосовують препарати при гострих і хронічних гепатитах, жировому гепатозі, цирозі печінки.

Близьким за властивостями є препарат гепабене, що складається з екстрактів розторопши плямистої та димянки аптечної. Остання надає спазмолітичну дію. Гепабене має ще послаблюючий та діуретичний ефекти. Застосовують при хронічних гепатитах і цирозах печінки, жировій дистрофії органу, токсико-метаболических ураженнях органу, в тому числі ксенобіотиками.

ЛІВ-52 містить лікарські рослини, які широко застосовуються в народній індійській медицині (порошок каперсів колючих, цикорію звичайного, пасльону чорного, сінни західної, терміналії аржуни, деревію звичайного, тамарикса галлського, заліза оксиду). ЛІВ-52 захищає паренхіму печінки від токсичних агентів (за рахунок індукції цитохрому P450 та ацетальдегіддегідрогенази), має антиоксидантну дію (внаслідок збільшення рівня клітинних токоферолів), нормалізує активність Na^{+}/K^{+} -АТФази та відновлює співвідношення окремих фосфоліпідних фракцій у мембранах гепатоцитів (зокрема зменшує кількість гепатотоксичного лізольцину). Препарат

показаний при хронічних і гострих (в період реконвалесценції) гепатитах різної етіології, цирозах печінки, жировій дистрофії печінки, дискінезії жовчовивідних шляхів, холециститі, анорексії. ЛПВ-52 застосовують також для профілактики токсичних уражень печінки, що викликаються антибіотиками, протитуберкульозними препаратами, жарознижувачими засобами.

ГП тваринного походження (сирепар) є гідролізатами екстракту печінки великої рогатої худоби, що містять ціанокобаламін, амінокислоти, низькомолекулярні метаболіти і, можливо, фрагменти ростових факторів печінки. Їх рекомендується призначати при хронічних гепатитах і цирозах, токсичних і лікарських ураженнях паренхіми печінки. Проте доказових досліджень, які підтверджують їхню клінічну ефективність, немає, а прийом потенційно небезпечний з ряду причин. Їх не слід призначати хворим на активні форми гепатиту, оскільки можуть підвищуватися явища цитолітичного, мезенхімально-запального та імунопатологічного синдромів. Через високий алергогенний потенціал обов'язково слід проводити визначення чутливості до препарату. Крім того, застосування гідролізатів печінки великої рогатої худоби різко підвищує вірогідність зараження пацієнта пріоновою інфекцією, що викликає таке фатальне нейродегенеративне захворювання, як губчаста енцефалопатія (хвороба Крейтцфельда-Якоба). У зв'язку з недоведеною ефективністю та великою потенційною небезпекою для організму препарати даної групи в клінічній практиці краще не застосовувати.

Препарати, що містять ЕФЛ (есенціале, лецитин) відновлюють структуру та функції клітинних мембран і забезпечують гальмування процесів деструкції клітин, що обумовлює патогенетичну обґрунтованість їх використання при захворюваннях печінки. Мембраностабілізуюча та гепатопротекторна дії здійснюються за рахунок безпосереднього вбудовування молекул ЕФЛ до фосфоліпідного бішару мембран пошкоджених гепатоцитів, що приводить до відновлення його бар'єрної функції. Субстанція ЕФЛ є високоочищеним екстрактом з бобів сої і містить переважно молекули фосфатидилхоліна з високою концентрацією поліненасичених жирних кислот. Наявність двох есенціальних (необхідних) жирних кислот обумовлює перевагу цієї спеціальної форми фосфоліпідів у порівнянні з ендогенними фосфоліпідами. На відміну від інших ГП, відносно ефективності ЕФЛ є достатня доказова база. ЕФЛ підвищують вірогідність відповіді на альфа-інтерферон, особливо при лікуванні хронічного вірусного гепатиту С, знижують частоту рецидивів після припинення терапії альфа-інтерфероном і добре переносяться хворими. Дія препаратів спрямована на відновлення гемостазу в печінці, підвищення стійкості органу до дії патогенних факторів, нормалізацію функціональної активності печінки, стимуляцію репаративно-регенеративних процесів. ЕФЛ призначають при гострих і хронічних гепатитах, цирозі печінки, алкогольній, наркотичній інтоксикації та інших формах отруєнь, радіаційному синдромі, псоріазі.

До препаратів, що містять амінокислоти, відносять орнітин. Це ГП з гіпоазотемічними властивостями, який утилізує амонійні групи в синтезі сечовини (орнітиновий цикл), знижує концентрацію аміаку в плазмі, сприяє нормалізації кислотно-лужної рівноваги організму, синтезу інсуліну та соматотропного гормону. Дія заснована на участі в орнітиновому циклі сечовиноутворення (утворення сечовини з аміаку). У кишківнику препарат дисоціюється на складові компоненти – амінокислоти орнітин і аспартат, що беруть участь в подальших біохімічних процесах. Орнітин включається в цикл сечовини як субстрат (на етапі синтезу цитруліну), він є стимулятором карбамоїлфосфатсинтети I (першого ферменту циклу сечовини). Аспартат також включається в цикл сечовини (на етапі синтезу аргинінсукцинату) і є субстратом для синтезу глутаміну, беручи участь у зв'язуванні аміаку в перивенозних гепатоцитах, мозку та інших тканинах.

Орнітин підсилює метаболізм аміаку в печінці та головному мозку. Він позитивно впливає на гіперамоніємію та динаміку енцефалопатії у хворих на цироз печінки. Застосовується при жировій дистрофії, гепатитах, цирозах, при ураженнях печінки в результаті вживання алкоголю та наркотиків, для лікування порушень з боку головного мозку, що виникають у результаті порушення діяльності печінки.

Препарати синтетичного походження – відносно нова група гепатотропних засобів. Найбільш відомий серед них антраль, синтезований на основі координаційного з'єднання алюмінію з N-(2,3-діметил)-фенілантраніловою кислотою. Антраль є універсальним ГП. Поряд з гепатозахисним, антиоксидантним, мембраностабілізуючим, антитоксичним, протівірусним, протизапальним, імуномодельюючим ефектами він володіє анальгезуючою і ангіопротекторною діями. Фармакодинаміка забезпечується універсальністю механізму дії, що включає нормалізуючий вплив практично на всі основні ланки ураження гепатоцитів. Анальгезуючий ефект пов'язаний з пригніченням синтезу і активності брадикініна, простагландинів та інших нейроактивних речовин, що підвищують чутливість больових рецепторів. Ангіопротекторна активність пов'язана з відновленням капілярної гемоперфузії, зникненням аваскулярних зон і закриттям артеріо-венулярних шунтів, нормалізацією калібру та форми мікросудин. Антраль використовується для лікування та профілактики гострих і хронічних гепатитів різного генезу, в тому числі токсичної, алкогольної, криптогенної і вірусної етіології, цирозів печінки.

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

Основні показання:

- токсичні ураження печінки;
- гострий і хронічний гепатити різної етіології;
- ураження печінки лікарськими препаратами;
- хронічні запальні захворювання печінки;
- цирози печінки різної етіології;

- жирова дистрофія печінки різної етіології;
- печінкова енцефалопатія;
- печінкова кома;
- отруєння гепатотропними отрутами;
- радіаційний синдром;
- псоріаз (як допоміжна терапія);
- лептоспіроз (при гіперамонемії).

Найчастіше ГП використовуються в терапевтичній (гастроентерологічній) практиці. При виборі ГП необхідно враховувати наступні *вимоги*:

- достатньо повна абсорбція;
- наявність ефекту «першого проходження» через печінку;
- виражена здатність зв'язувати або запобігати утворенню високоактивних ушкоджуючих з'єднань;
- можливість зменшувати надмірно виражене запалення;
- пригнічення фіброгенезу;
- стимуляція регенерації печінки;
- природний метаболізм при патології печінки;
- екстенсивна ентерогепатична циркуляція;
- відсутність токсичності.

При вірусних ураженнях печінки ГП можуть бути додатком до етіотропної терапії.

Вибір і дозування ГП визначаються наступними факторами:

- Етіологією захворювання.
- Наявністю холестазу.
- Ступенем активності патологічного процесу.
- Необхідністю проведення тривалої антифібротичної терапії.
- Включенням у патогенез некрозу гепатоцитів аутоімунних реакцій.

Терапію ГП необхідно проводити диференційовано з урахуванням механізму розвитку захворювання. Кожен препарат має свою особливість дії, що виділяє його серед інших.

Похідні силімарина доцільно застосовувати при захворюваннях печінки з клінічними та біохімічними ознаками активності. Обережності слід дотримуватися у хворих на холестаз (під впливом препарату холестаз може посилюватися). Силімарин перешкоджає проникненню в клітини печінки гепатотоксичних речовин. Випускається розчин силімарина для внутрішньовенних інфузій, який використовується для лікування гострих екзогенних інтоксикацій, в тому числі при отруєннях блідою поганкою – дигідросукцинатом натрієвої солі (легалон-сил). Дозування встановлюється індивідуально, залежно від тяжкості перебігу захворювання. Таблетки, драже та капсули слід приймати не розжовуючи та запиваючи невеликою кількістю води. Тривалість

курсу терапії не повинна перевищувати 4-6 тижнів, після цього за необхідності продовження лікування доцільно змінити препарат, наприклад, призначити ЕФЛ.

У клінічній практиці препарати, які містять ЕФЛ, використовуються за трьома основними напрямками: при захворюваннях печінки та її токсичних ураженнях; при патології внутрішніх органів, що ускладнюється пошкодженням печінки; як метод «медикаментозного прикриття» при призначенні лікарських препаратів, що викликають ураження печінки (тетрацикліну, ріфампіцину, парацетамолу, індометацину та ін.). Їх призначають при хронічних гепатитах, цирозі печінки, жировій дистрофії, печінковій комі. Також застосовують при радіаційному синдромі та токсикозі вагітних, для профілактики рецидивів жовчнокам'яної хвороби, передопераційної підготовки та післяопераційного лікування хворих, особливо у випадках хірургічних втручань на печінці та жовчних шляхах. Застосування при активних гепатитах може сприяти посиленню холестазу та запальній активності. Рекомендована схема призначення передбачає проведення курсу 10 внутрішньовенних ін'єкцій по 10-20 мл (2-4 ампули), заздалегідь розведених кров'ю пацієнта. Після закінчення курсу препарат призначається перорально по 2 капсули 3 рази на день впродовж 3 місяців. Препарат може застосовуватися під час вагітності. При гострих ураженнях печінки тривалість прийому препарату можна обмежити двома тижнями. За цей час досягається стійке усунення суб'єктивних скарг хворого та практична нормалізація біохімічних показників крові.

Орнітин в основному використовується для корекції проявів печінкової енцефалопатії. Препарат призначається внутрішньовенно 20-40 г (4-8 ампул) або всередину по 1 пакету гранулята, розчиненого в 200 мл рідини, 2-3 рази на добу, короткими або тривалими курсами. Можливе використання як додаткове джерело метаболічного азоту у пацієнтів, що страждають на білкову недостатність.

Побічна дія

ГП характеризуються низькою токсичністю, тому навіть тривале застосування в терапевтичних дозах є безпечним. В окремих випадках можливі посилення діурезу, алергічні реакції (шкірне свербіння, шкірний висип), нудота, блювота, діарея, підвищена чутливість до препарату.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до компонентів препаратів.
- Ниркова недостатність (орнітин).
- Порушення функції ендокринних залоз.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

ГП сумісні з більшістю лікарських засобів, які використовуються в клінічній практиці.

Тести для контролю

1. Перелічіть лікарські препарати, які відносяться до групи гепатопротекторів:
 - A. Гексенал.
 - B. Гемофер.
 - C. Гентаміцин.
 - D. Гепабене.
 - E. Гепавіт.
2. Протипоказаннями до застосування орнітину є:
 - A. Ниркова недостатність.
 - B. Псоріаз.
 - C. Радіаційний синдром.
 - D. Хронічний гепатит.
 - E. Цироз печінки.
3. До гепатопротекторів тваринного походження слід віднести:
 - A. Антраль.
 - B. Гепабене.
 - C. Есенціале.
 - D. Орнітин.
 - E. Сирепар.

A09. ЗАСОБИ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ, ЩО ВЖИВАЮТЬСЯ ПРИ РОЗЛАДАХ ТРАВЛЕННЯ, ВКЛЮЧАЮЧИ ФЕРМЕНТНІ ПРЕПАРАТИ

A09A. ЗАСОБИ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ, ЩО ВЖИВАЮТЬСЯ ПРИ ПОРУШЕННЯХ ТРАВЛЕННЯ, ВКЛЮЧАЮЧИ ФЕРМЕНТИ

A09AA. Препарати ферментів

Історична довідка

Основоположником сучасної ферментології вважається петербурзький хімік К. С. Кірхгоф, який відкрив у 1814 р. ферментативну дію водяних витяжок з пророслого ячменю, що розщеплювали крохмаль до цукру. Препарати ферментів (ПФ) використовуються в клінічній практиці з кінця XVIII століття. Передумовою для їх розробки стали дослідження, присвячені вивченню функції підшлункової залози. Першим створеним ПФ став панкреатин (1897 р.), але він втрачав свою активність внаслідок дії шлункового соку, що послужило поштовхом для його виробництва в оболонці з таніну. Так з'явився Pankreon (перше покоління ПФ). Прогрес у технології виробництва ПФ стосувався забезпечення кислотостійкості оболонки препарату, і, крім того, її вдалося зробити ентérosолубільною (друге покоління ПФ). Принципове значення для безперешкодної евакуації зі шлунку разом з хімуsom та забезпечення більшої площі зіткнення з субстратом має розмір частинок препарату, тому подальші розробки в технології виробництва ПФ велися у напрямку зменшення розмірів лікарської форми (гранули, мікросфери, мінімікросфери). У 1963 р. Pankreon почали виробляти у вигляді гранул (без оболонки). У 1983 р. з'явилося третє покоління ПФ: Pankreon перейменували в Стеон та стали випускати у вигляді мікросфер, що містяться в капсулі. У 1993 р. був отриманий патент на виробництво панкреатину у вигляді мінімікросфер (четверте покоління ПФ). На сьогодні асортимент ферментів на фармацевтичному ринку досить широкий.

Класифікації препаратів ферментів

АТС класифікація

A09 ЗАСОБИ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ, ЩО ВЖИВАЮТЬСЯ ПРИ РОЗЛАДАХ ТРАВЛЕННЯ, ВКЛЮЧАЮЧИ ФЕРМЕНТНІ ПРЕПАРАТИ

A09A Засоби замісної терапії, що вживаються при порушеннях травлення, включаючи ферменти

A09AA Препарати ферментів

A09AA02 Поліферментні препарати (ліпаза, протеаза та ін.)

Дистал

Іпентал

- Гранули орази
- Дигестал
- Дигестал форте
- Креон
- Лікреаз
- Мезим форте 3500
- Орнізім-Д
- Пангрол" 10 000
- Пангрол" 25 000
- Панзинорм" форте
- Панкреатин
- Панцитрат
- Таблетки сомілази 20 000 ЛЕ та 300 ОД (розчинні в кишківнику)
- Трифермент
- Фестал
- Форте ензим
- Ензистал
- A09AA10 Інші
- Солізім
- A09AB **Препарати кислот**
- A09AB02 Бетаїн гідрохлорид
- Бетаїн цитрат
- Цитрат бетаїна бофур (Ц.Б.Б.)
- A09AC **Комплексні препарати, що містять кислоти і травні ферменти**
- A09AC01 Препарати, що містять пепсин і кислоту
- Ацидин-пепсин
- Пепсидил

Клінічна класифікація ПФ у залежності від складу

- Екстракти слизової оболонки шлунка, основною діючою речовиною яких є пепсин (абомін, ацидин-пепсин).
- Панкреатичні ензими, представлені амілазою, ліпазою та трипсином (панкреатин, панцитрат, мезим форте, креон).
- Комбіновані ферменти, що містять панкреатин у комбінації з компонентами жовчі, геміцелюлозою та іншими додатковими компонентами (дигестал, фестал, панзинорм форте, ензистал).
- Рослинні ензими, представлені папаїном, грибковою амілазою, протеазою, ліпазою та іншими ферментами (пепфіз, ораза).
- Комбіновані ферменти, що містять панкреатин у поєднанні з рослинними ензимами, вітамінами (вобензим).
- Дисахаридази (тилактаза).

Фармакокінетика

ПФ не руйнуються в шлунку та зберігають активність у кишківнику. Приймаються перорально. Випускаються у вигляді драже або таблеток у кишковорозчинних оболонках, що захищає їх від вивільнення в шлунку та руйнування хлористоводневою

кислотою шлункового соку. Розмір більшості таблеток або драже складає 5 мм і більше. Проте, відомо, що зі шлунку водночас із їжею можуть евакуюватися тверді частинки, діаметр яких складає не більше 2 мм. Більш крупні частинки, зокрема ПФ в таблетках або драже, евакууюються в міжтравний період, коли харчовий хімус відсутній у дванадцятипалій кишці. В результаті препарати не змішуються з їжею та недостатньо активно беруть участь у процесах травлення.

Для забезпечення швидкого та гомогенного змішування ферментів з харчовим хімусом створені ПФ нового покоління у вигляді мікротаблеток (панцитрат) і мікросфер (креон, лікреаз), діаметр яких не перевищує 2 мм. Препарати покриті кишковорозчинними (ентеросолюбельними) оболонками та поміщені в желатинові капсули. При попаданні в шлунок желатинові капсули швидко розчиняються, мікротаблетки змішуються з їжею та поступово надходять в дванадцятипалу кишку. При рН дуоденального вмісту вище 5,5 оболонки розчиняються та ферменти починають діяти на великій поверхні. При цьому практично відтворюються фізіологічні процеси травлення, коли панкреатичний сік виділяється порціями у відповідь на періодичне надходження їжі зі шлунку.

Фармакодинаміка

Нормалізуюча дія ПФ базується на їх специфічній біологічній функції розщеплювати практично всі природні білки, жири та вуглеводи. Травні ферменти (амілаза, ліпаза, протеаза), що входять до складу ПФ, полегшують травлення білків, жирів і вуглеводів, що сприяє більш повному їх усмоктуванню в тонкому кишківнику.

Група ферментів, що містять екстракти слизової оболонки шлунка, основною діючою речовиною яких є пепсин, спрямована на корекцію секреторної дисфункції шлунка. Пепсин, катепсин, пептидази, що містяться в їх складі, розщеплюють практично всі природні білки. Ці препарати використовуються переважно при атрофічному гастриті, їх не слід призначати при захворюваннях, що протікають на тлі нормального або підвищеного кислотоутворення.

Препарати, що включають панкреатичні ензими, використовуються для корекції порушень процесу травлення, а також для регуляції функцій підшлункової залози. Використовуються комплексні препарати, що містять основні ферменти підшлункової залози домашніх тварин (перш за все ліпазу, трипсин, хімотрипсин і амілазу). Ці ферменти забезпечують достатній спектр травної активності та сприяють усуненню клінічних ознак зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, до яких відносять зниження апетиту, нудоту, бурчання в животі, метеоризм, стеато-, креато- і амілорею. Препарати відрізняються за активністю компонентів, що слід враховувати при підборі конкретному хворому. Амілаза, що входить в комплекс, розщеплює крохмаль та пектини до простих цукроз – сахарози та мальтози. Амілаза розщеплює переважно позаклітинні полісахариди (крохмаль, глікоген) та практично не бере участь в гідролізі рослинної клітковини. Протеази у ПФ представлені переважно хімотрип-

сином та трипсином. Останній, разом з протеолітичною активністю, здатний інактивувати холецистокінін-релізінг-фактор, унаслідок чого знижуються вміст холецистокініну в крові та панкреатична секреція за принципом зворотного зв'язку. Крім того, трипсин є важливим чинником, що регулює моторику кишки в результаті взаємодії з RAP-2-рецепторами ентероцитів. Ліпаза бере участь у гідролізі нейтрального жиру в тонкій кишці.

Комбіновані препарати разом із панкреатином містять жовчні кислоти, геміцелюлазу, симетикон, рослинні жовчогінні (куркума) та ін. Введення в препарат жовчних кислот істотно змінює його дію на функцію травних залоз і моторику шлунково-кишкового тракту. Препарати, що містять жовчні кислоти, збільшують панкреатичну секрецію та холерез, стимулюють моторику кишківника та жовчного міхура. Жовчні кислоти збільшують осмотичний тиск кишкового вмісту. В умовах мікробної контамінації кишківника відбувається їх декон'югація, що сприяє активації цАМФ ентероцитів з подальшим розвитком осмотичної та секреторної діареї.

Комбіновані препарати, що містять компоненти жовчі та геміцелюлазу, створюють оптимальні умови для швидкого та повного розщеплення білків, жирів і вуглеводів у дванадцятипалій та гинній кишках. Препарати призначають при недостатній зовнішньосекреторній функції підшлункової залози у поєднанні з патологією печінки, жовчовивідної системи, при порушенні жувальної функції, малорухливому способі життя, короточасних погрішностях у харчуванні. Наявність у складі комбінованих препаратів, окрім ферментів підшлункової залози, компонентів жовчі, пепсину та гідрохлоридів амінокислот (панзинорм), забезпечує нормалізацію процесів травлення у хворих на гіпоацидний або анацидний гастрит. Геміцелюлаза, що входить до складу деяких препаратів (фестал), сприяє розщепленню рослинної клітковини в просвіті тонкої кишки, нормалізації мікрофлори кишківника. Багато ПФ містять симетикон або диметикон, які зменшують поверхнєве натягнення бульбашок газу, внаслідок чого вони розпадаються та поглинаються стінками шлунка або кишківника.

ПФ рослинного походження містять папаїн або грибкову амілазу, протеазу, ліпазу (пепфіз, ораза). Папаїн і протеази гідролізують білки, грибкова амілаза – вуглеводи, ліпаза, відповідно, – жири. Дана група є препаратами вибору для тих, хто за релігійними або якими-небудь іншими причинами відмовляється від прийому ферментів тваринного походження.

Також існують невеликі групи комбінованих ПФ рослинного походження у поєднанні з панкреатином, вітамінами (вобензим) та дисахаридази (тилактаза).

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

Основні показання:

- недостатність зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (хронічний панкреатит, муковісцидоз, синдром Золлінгера-Еллісона, кісти або пухлини

підшлункової залози, природжена гіпоплазія підшлункової залози, хронічний ентерит й ін.);

- хронічні запально-дистрофічні захворювання шлунка та кишківника з недостатньою секреторною і перетравлюючою їх здатністю;
- захворювання печінки та жовчних шляхів (хронічний холецистит, дисфункції жовчного міхура та (або) сфінктера Одді, холестатичні хвороби печінки та ін.);
- стани після оперативних втручань або променевої терапії органів шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються порушенням переварювання їжі, метеоризмом, діареєю (у складі комбінованої терапії);
- для поліпшення переварювання їжі у пацієнтів з нормальною функцією шлунково-кишкового тракту у випадках огріхів у харчуванні;
- порушення жувальної функції;
- вимушена тривала іммобілізація;
- малорухомий спосіб життя;
- підготовка до рентгенологічного та ультразвукового досліджень органів черевної порожнини.

Найчастіше ПФ використовуються в терапевтичній (гастроентерологічній) практиці. Терапію ПФ необхідно проводити диференційовано з урахуванням механізму розвитку захворювання, що створює підґрунтя для порушення травлення.

Виділяють *два аспекти дії ПФ*: первинний – гідроліз харчових компонентів; вторинний – зменшення абдомінального больового синдрому та диспептичних проявів. Первинний аспект дії ПФ є підставою для їх призначення за пізніми показаннями, тобто в якості замісної терапії при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози. Вторинний аспект дозволяє використовувати ці засоби за ранніми показаннями – для зменшення больового та диспептичного синдромів при хронічному панкреатиті.

Ефективність ПФ відносно усунення больового синдрому та диспепсії пояснюється тим, що ферменти, які входять до препаратів, як втім і власні панкреатичні ферменти, руйнують регуляторні білки, що секретуються в просвіт дванадцятипалої кишки – рилізінг-пептиди секретину та холецистокініну. Внаслідок знижуються продукція та вивільнення відповідних гормонів, а, отже, за механізмом зворотного зв'язку уповільнюється секреція підшлункової залози. Знижується тиск у протоках та паренхімі органу, зменшуються його ішемія, напруга капсули, внаслідок чого пригнічується больовий синдром. Основну роль в реалізації механізму зворотного зв'язку відіграють протеази.

У клінічній практиці вибір і дозування ПФ визначаються наступними *основними чинниками*:

- Складом і кількістю активних травних ферментів, що забезпечують розщеплення нутрієнтів.
- Формою випуску препарату:
 - що забезпечує стійкість ферментів до дії хлористоводневої кислоти;

- що забезпечує швидке вивільнення ферментів в дванадцятипалій кишці;
- що забезпечує вивільнення ферментів при рН 5,0-7,0.
- Нетоксичністю.
- Доброю переносимістю та відсутністю побічних реакцій.
- Тривалим терміном зберігання.

При виборі засобу враховують характер порушення випорожнення пацієнтів: великі дози ліпази можуть кріпити, а жовчогінні компоненти – проносити. Комбінації ферментів із жовчними кислотами посилюють явища рефлюксу. Препарати, що містять жовч, протипоказані при гепатитах, цирозах печінки, вираженому загостренні хронічного панкреатиту, ерозивно-виразкових ураженнях слизової оболонки травного каналу.

ПФ при хронічному панкреатиті з зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози призначають на тривалий час, часто довічно. Дози їх можуть бути знижені при дотриманні строгої дієти з обмеженням жиру та білка й повинні збільшуватися при розширенні дієти.

ПФ застосовують на початку або під час прийому їжі. Доза препарату залежить від ступеня недостатності функції підшлункової залози. Активність ПФ оцінюють за вмістом ліпази в стандартних міжнародних одиницях, прийнятих Міжнародною Федерацією фармацевтики (Federation International Pharmaceutical Unit) – ОД FIP. Для забезпечення нормального процесу травлення необхідно в дванадцятипалій кишці досягти вмісту ферментів, що становить 10-20 % від тих, що виділяються при максимальній стимуляції підшлункової залози у здорових осіб. Відповідна добова доза, яку призначають дорослим, дорівнює 150 000 ОД FIP. При повній недостатності підшлункової залози необхідне заміщення загальної добової потреби в ліпазі, як правило, до 400 000 ОД на день. Не рекомендується перевищувати щоденну дозу ферментів у 15-20 тис. ОД FIP ліпази на 1 кг маси тіла. Прийом капсул слід розподілити впродовж дня, поглинати цілком, запиваючи великою кількістю нелужної рідини (наприклад, фруктовими соками). Ефективність препаратів оцінюють за копрограмою. При тривалому застосуванні необхідно призначати препарати заліза.

Побічна дія

Побічні ефекти при застосуванні ПФ зустрічаються вкрай рідко (менше 1 %) й найчастіше носять дозозалежний характер.

Найбільш важливі побічні ефекти ПФ:

- Діарея.
- Закреп.
- Нудота.
- Алергічні реакції (чхання, кропивниця, бронхоспазм).
- Відчуття дискомфорту в області шлунка.
- Гострий панкреатит.

- Гіперурікемія та гіперурікозурія (при застосуванні високих доз).
- Больові відчуття в порожнині рота й анального отвору (частіше у дітей).

У хворих на муковісцидоз, що впродовж тривалого часу використовують високі дози ПФ, можливий розвиток інтерстиціального фіброзу. При целиакії на тлі атрофії слизової оболонки тонкої кишки в крові хворих різко змінюється обмін пуринових сполук із накопиченням високих концентрацій сечової кислоти та збільшенням її екскреції. З обережністю ПФ застосовують у хворих на подагру.

Протипоказання

- Гострий панкреатит.
- Загострення хронічного панкреатиту.
- Механічна жовтяниця.
- Кишкова непрохідність.
- Підвищена чутливість до препаратів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

ПФ сумісні з більшістю лікарських засобів, що використовуються в клінічній практиці.

Антациди, що містять кальцій або магній, ослаблюють дію ПФ.

Тести для контролю

1. Ферментні препарати, що поліпшують процес травлення, застосовують при:
 - A. Гепатиті.
 - B. Гострому панкреатиті.
 - C. Недостатності зовнішньосекреторної функції підшлункової залози.
 - D. Механічній жовтяниці.
 - E. Кишковій непрохідності.
2. Щоденна доза ферментних препаратів під час лікування не повинна перевищувати:
 - A. 5-10 тис. ОД ліпази на 1 кг ваги тіла хворого.
 - B. 15-20 тис. ОД ліпази на 1 кг ваги тіла хворого.
 - C. 25-30 тис. ОД ліпази на 1 кг ваги тіла хворого.
 - D. 35-40 тис. ОД ліпази на 1 кг ваги тіла хворого.
 - E. 45-50 тис. ОД ліпази на 1 кг ваги тіла хворого.
3. При хронічному аутоімунному гастриті з секреторною недостатністю найбільш показаний:
 - A. Альмагель.
 - B. Ранітидин.
 - C. Вентер.
 - D. Де-нол.
 - E. Шлунковий сік.

В: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ ТА ГЕМОПОЕЗ

В01. АНТИТРОМБОТИЧНІ ЗАСОБИ

В01А. АНТИТРОМБОТИЧНІ ЗАСОБИ

В01АА. Антагоністи вітаміну К

Історична довідка

Фармакологічні властивості антагоністів вітаміну К знайдені випадково, коли на початку ХХ сторіччя в Північній Америці було виявлено нове захворювання великої рогатої худоби, що супроводжувалося серйозними кровотечами, інколи спонтанними, а частіше після травм. Канадський ветеринар Ф. Шофильд у 1924 р. встановив зв'язок між кровотечами у корів та використанням корму конюшини, ураженої цвілью. К. Лінк і співавт. у 1939 р. виділили першу речовину кумаринового ряду – дікумарол, який викликав «хворобу солодкої конюшини» – смертельного геморагічного діатезу корів. Спочатку дікумарол застосовувався як щуряча отрута «WARFARIN» (від назви фірми, що продавала його), а в 1941 р. вперше було проведено його вивчення на людині і в 1947 р. він був використаний як лікарський засіб при гострому інфаркті міокарда.

Антагоністи вітаміну К з початку 50-х років широко використовуються для лікування і профілактики тромбозів. На сьогодні виявлені переваги кумаринів перед похідними індандіона: вони рідше викликають алергічні реакції і дають стабільніший антикоагулянтний ефект.

За даними світової літератури препаратом вибору для пероральної антикоагулянтної терапії став варфарин (кумадін, мареван). З похідних індандіона у Великобританії, наприклад, у даний час випускається лише феніндіон (фенілін, діндеван).

Найближчим часом на фармацевтичний ринок стали виходити нові антикоагулянти, що діють на чинник Ха.

Класифікації антагоністів вітаміну К

АТС класифікація

В: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ ТА ГЕМОПОЕЗ

В01 Антитромботичні засоби

В01А Антитромботичні засоби

В01АА Антагоністи вітаміну К

В01АА02 Феніндіон

В01АА03 Варфарин

B01AA07 Аценокумарол
B01AA08 Етіл біскумацетат

Класифікація залежно від характеру хімічної групи

- Монокумарини (варфарин, синкумар, маркумар).
- Дікумарини (дікумарин, тромексан).
- Індандіони (фенілін, діпаксин).

Найчастіше використовуються монокумарини (перш за все варфарин), оскільки мають ряд істотних переваг перед останніми антагоністами вітаміну К: більш ранній початок дії та передбачуваний ефект при меншій токсичності.

Фармакокінетика

Антикоагулянти цієї групи – синтетичні речовини, похідні кумарину (етил біскумацетат, аценокумарол, варфарин, фепромарон, фенпрокурон, нітрофарин) та індандіона (феніндіон, омефін і ін.). Вони погано розчиняються у воді, за виключенням натрієвої солі. З цієї причини їх призначають переважно перорально.

Зв'язок антагоністів вітаміну К з білками плазми дуже високий (до 99 %), переважно з альбуміном. Препарати піддаються повній печінковій біотрансформації, мають кумулятивний ефект, що збільшує тривалість їх дії.

Елімінуються нирками у вигляді неактивних метаболітів, їм також властива печінково-кишкова циркуляція. Їжа уповільнює всмоктування. Період напіввиведення складає 40 год (від 1,5 до 2,5 діб). Порушення функції печінки можуть викликати затримку руйнування, що вимагає корекції дози.

Антагоністи вітаміну К пригнічують фермент, який перетворює вітамін К на його епоксидну форму, необхідну для карбоксилювання ряду чинників згортання крові, що утворюються в печінці (протромбіна, VII, IX і X). Швидкість досягнення ефекту залежить від особливостей дії антагоністів вітаміну К та часу збереження в крові тих, що утворилися раніше повноцінних чинників згортання. $T_{1/2}$ чинників VII, IX і X складає 6-24 год, протромбіна – приблизно від 60 до 72 год. Антикоагулянтну дію цих препаратів пов'язують в основному зі зменшенням змісту протромбіна.

Антагоністи вітаміну К розрізняються за своїми фармакологічними властивостями (табл. 2.7).

Антагоністи вітаміну К діють *in vivo*, змінюють синтез чинників згортання крові: II (протромбін), VII (проконвертін), IX (чинник Крістмаса), X (чинник Стюарта-Прауера) в печінці, впливаючи на дію вітаміну К. При припиненні терапії антагоністів вітаміну К або призначенні фітонадіона, кров'яна концентрація чинників згортання повертається до результатної.

Фармакодинаміка

Початок дії препаратів починається через 12-48 год, пік ефекту настає на 3-5 добу, тривалість дії до 5 діб. Препарати перешкоджають утворенню активних

Основні фармакокінетичні показники антагоністів вітаміну К

Показник	Антагоністи вітаміну К			
	Варфарин	Аценокумарол	Феніндіон	Етил біскумацетат
$T_{1/2}$, год ¹	36-42	10	5	2,5
Здібність до кумуляції	++++	+++	++	+
Початок дії	12-72 год	8-10 год	8-10 год	2-3 год
Максимальний ефект ²	5-7 діб	24-48 год	24-30 год	12-30 год
Збереження ефекту після відміни ³	2-5 доби	2-4 діб	1-4 доби	2 доби

Примітка:

¹ Може істотно варіювати у різних хворих і у одного й того ж хворого.

² Визначається за впливом на міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), переважно відображає зменшення вмісту в крові функціонуючого чинника VII ($T_{1/2}$ близько 6 год).

³ Час, протягом якого МНВ повертається до значень, відзначених до лікування.

прокоагулянтних чинників II, VII, IX, X в печінці шляхом інгібування стимулюючої дії вітаміну К на синтез попередників білків.

Повний терапевтичний ефект розвивається після катаболізму циркулюючих чинників згортання, з різною швидкістю для кожного з препаратів. Протромбіновий час збільшується через 12-24 год, після розпаду VII чинника, що має найкоротший період напіввиведення. Вихідний вміст протромбіну відновлюється через 2-10 діб після відміни.

Антагоністи вітаміну К не мають фібрінолітичної активності і здатні лише обмежувати зростання тромбу.

Розрізняють **ряд чинників**, які впливають на відповідь антагоністів вітаміну К при їх прийомі:

- генетичні;
- характер основного та супутнього захворювань;
- взаємодія з іншими лікарськими засобами;
- особливості дієти;
- неточність лабораторних методів контролю;
- недотримання лікарських рекомендацій.

Чинники, які послаблюють дію антагоністів вітаміну К:

- підвищене надходження вітаміну К з їжею (зокрема у складі харчових домішок);
- лікарські взаємодії (підвищене скріплення в кишківнику, індукція цитохрому Р450 у печінці, інші механізми);
- хронічний алкоголізм (збільшення печінкового кліренсу);
- генетична резистентність;
- зниження катаболізму чинників згортання крові та вітаміну Д (гипотиреоз).

Чинники, які підсилюють дію антагоністів вітаміну К:

- недостатнє надходження вітаміну К з їжею (парентеральне живлення);
- недостатна абсорбція вітаміну К у кишківнику (синдром мальабсорбції, обструкція жовчовивідних шляхів);

- лікарські взаємодії (пригнічення метаболізму антагоністів вітаміну К, пригнічення утворення вітаміну К у кишківнику, інші механізми);
- генетичні особливості (мутація пропептида ІХ чинника згортання крові);
- порушений синтез чинників згортання крові (захворювання печінки);
- підвищений катаболізм чинників згортання крові і вітаміну К (гіперметаболичні стани – лихоманка, гипертиреоз).

Основним методом контролю ефективності та безпеки практичного застосування препаратів є міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). У практичній медицині зазвичай використовують три діапазони значень МНВ: 2,5-3,5 (в середньому 3), 2-3 (в середньому 2,5) і в окремих випадках – менше 2. Ефективність і безпека антагоністів вітаміну К залежить від підтримки терапевтичних значень МНВ. Ризик розвитку кровотеч росте зі збільшенням МНВ та при МНВ більше 3 стає особливо високим. При МНВ менше 2 ефективність антагоністів вітаміну К помітно знижується.

Антагоністи вітаміну К здатні достатньо швидко подавити синтез повноцінних чинників згортання крові в печінці, проте через тривале $T_{1/2}$ циркулюючого протромбіну повна антикоагулянтна дія виявляється не менше, ніж через 4 доби. Швидке зниження вмісту в крові антикоагулянтного білка С з коротким $T_{1/2}$ може стати причиною гіперкоагуляції і тромботичних ускладнень в перші 36 год після початку застосування антагоністів вітаміну К. Небезпека існує у хворих з дефіцитом білка С. З метою попередження таких ускладнень необхідно починати застосовувати антагоністи вітаміну К з малих доз і одночасно призначати гепарін. Разом з тим, використання гепарину на початку підбору дози антагоністів вітаміну К у хворих, що не мають дефіциту білка С або інших тромбофілій, вважають невиправданим. Високі початкові дози антагоністів вітаміну К не прискорюють зниження рівня протромбіна, але при розвитку повного антитромботичного ефекту рівень гіпокоагуляції частіше виявляється надмірним (МНВ>3). Використання доз навантажень (ударних) антагоністів вітаміну К не рекомендується.

Показання та принципи використання антагоністів вітаміну К

(VI погоджувальна конференція з антитромботичної терапії Американської колегії торакальних лікарів, 2000) (рівень доказів – І)

- Профілактика та лікування тромбоемболій, обумовлених фібриляцією передсердь.
- Профілактика і лікування тромбоемболій, обумовлених протезованими клапанами серця.
- Первинна і вторинна профілактика ішемічної хвороби серця.
- Профілактика та лікування венозного тромбозу і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА).
- Профілактика рецидиву тромбозів.

- Попередження тромбозів центральних венозних катетерів.
- Профілактика тромбозів при антифосфоліпідному синдромі.

Особливості дозування антагоністів вітаміну К

- На початку лікування препарати рекомендують призначати в середній підтримуючій дозі (для варфарина близько 5 мг). МНВ \geq 2 очікується через 4-5 діб. У немолодих, при порушенні живлення, захворюваннях печінки і нирок, використанні лікарські засоби, що підсилюють дію антагоністів вітаміну К, підвищеному ризику виникнення кровотечі, використовують нижчі початкові дози. Залежно від досягнутого МНВ доза антагоністів вітаміну К може бути збільшена або зменшена.
- МНВ визначають до початку лікування і потім щодня до тих пір, поки протягом двох послідовних днів не зберігатиметься терапевтичне значення показника. У подальші 1-2 тижні МНВ рекомендують визначати 2-3 р/тиждень, потім рідше (частота залежить від стійкості результату). При збереженні бажаних значень МНВ кратність визначень зменшують до 1 р/міс. Додатковий контроль МНВ потрібний при порушеній функції печінки, виникненні інтеркурентних захворювань, застосуванні препаратів, що впливають на ефективність антагоністів вітаміну К, виражених змінах в дієті (особливо, що включає салати й овочі) і характері використання алкоголю. При зміні дози антагоністів вітаміну К знов необхідне часте визначення МНВ.

Таблиця 2.8

Дозування та режим застосування деяких антагоністів вітаміну К

Препарати	Форма випуску, пігулки	Підтримуюча доза, мг
<i>Монокумарини</i>		
Варфарин	2,5 мг	2,5-1,0
Маркумар	3 мг	0,75-6
Синкумар	2 мг	1-8
<i>Дікумарини</i>		
Дікумарин	50, 100 мг	25-150
Тромексан	50, 100 мг	150-1200
<i>Індандіони</i>		
Фенілін	30 мг	50-150
Діпаксин	50 мг	50-150

Тривалість терапії антагоністами вітаміну К

- перший епізод ідіопатичної венозної тромбоемболії або венозна тромбоемболія з наявністю усунених чинників ризику – 3-6 місяців;
- перший епізод венозної тромбоемболії з чинниками ризику, що зберігаються, – до усунення чинників ризику;
- повторний епізод ідіопатичної венозної тромбоемболії або первинний епізод тромбоемболії у пацієнта з тромбофілією – не менше 12 місяців;

- хворі на фібриляцію передсердь, з протезованими клапанами серця, із ревматичним захворюванням серця, артеріальним трансплантантом і тромбофілією – довічний прийом препаратів.

Протипоказання до застосування

- недостатній інтелект, психічні захворювання, алкоголізм;
- похилий вік, вагітність (особливо I і III триместри);
- труднощі контролю антикоагуляційного ефекту;
- помірна і важка гіпертензія;
- аневризма аорти, інфекційний ендокардит, гострий перикардит;
- пептична виразка;
- захворювання печінки;
- коліт, пухлини шлунково-кишкового тракту (ШКТ);
- хірургічне пошкодження сечового тракту;
- порушення функції нирок помірного або важкого ступеня;
- зареєстрований дефект гемостаза геморагічного характеру (наприклад, геморагічний діатез);
- недавно перенесена травма і хірургічна операція на головному мозку, спинному мозку, очах, перенесений геморагічний інсульт, недавно проведена біопсія печінки або нирок (тимчасові протипоказання);
- гіперчутливість;
- високий ризик розвитку кровотеч;
- внутрішньочерепна кровотеча;
- раптові падіння в анамнезі або підвищений ризик раптових падінь;
- недотримання лікарських рекомендацій.

Побічні ефекти

- Кровотеча.

Чинники ризику:

- Інтенсивність антикоагуляції (значення МНВ).
- Супутні захворювання (ниркова недостатність).
- Лікарські взаємодії.
- Вік старше 65 років.
- Інсульт або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі.

Кровотечі при МНВ менше 3 часто пов'язані з травмою, наявністю джерела крововтрати з ШКТ або сечовивідних шляхів.

Для швидкого усунення дії антагоністів вітаміну К використовують вітамін К1, а також внутрішньовенне (в/в) введення свіжозамороженої плазми або концентрату протромбінового комплексу, що містять бракуючі чинники згортання крові. Вітамін К1

накопичується в печінці та його застосування в дозі більше 5 мг може стати причиною несприйнятливості до антагоністів вітаміну К до 1 тижня.

Інші побічні ефекти:

- Алергічні реакції.
- Некрози шкіри (виникають на початку лікування через тромбоз венул і карілярів у підшкіряно-жировій клітковині; ризик підвищений при дефіциті білків С і S).
- Головний біль, астения, летаргія, лихоманка.
- Анорексія, нудота, блювота, пронос, біль у животі, порушення смаку, утворення виразок у роті.
- Парестезії, остеопороз.
- Пріапізм.
- Сип, дерматит, бульозні висипи, свербіння, облісіння.
- Холестеринові мікроемболії (зазвичай після декількох тижнів лікування).
- Лейкопенія, агранулоцитоз, лейкемоїдні реакції.
- Порушення функції печінки, підвищення активності амінотрансфераз, жовтяниця, токсичний гепатит.
- Порушення функції нирок.

Застереження

Хворі від 75 років більш чутливі до дії антагоністів вітаміну К (можливо, через знижений кліренс) з підвищеним ризиком розвитку геморагічних ускладнень. Тому у цих хворих рекомендують підтримувати МНВ на нижній межі терапевтичного діапазону (при підвищеному ризику виникнення кровотеч навіть трохи менше), ретельніше контролювати МНВ, уникати його надмірного збільшення, а також регулярно повторно оцінювати збереження необхідності та співвідношення користі і ризику застосування антагоністів вітаміну К.

При використанні ефективної дози антагоністів вітаміну К важливо уникати травматизації (зокрема ясен при чищенні зубів), небажані внутрішньом'язові (в/м) ін'єкції.

Перед операцією може знадобитися відміна антагоністів вітаміну К. Прийом варфарина припиняють за 4-5 діб і виконують втручання після нормалізації МНВ (менше 1,2). При цьому хворий виявляється незахищеним впродовж зразкового 2-3 доби. Скоротити цей небезпечний проміжок часу може відміна препарату за 2 доби до операції з призначенням всередину вітаміну К1 в дозі 2,5 мг. Прийом антагоністів вітаміну К відновлюють після операції.

При підвищеному ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень на період відміни антагоністів вітаміну К до відновлення терапевтичних значень МНВ призначають гепарин (особливості застосування залежать від ризику тромбоемболічних ускладнень). При стоматологічних процедурах, як правило, достатньо місцевих кровоспинних засобів (амінокапронова кислота, транексамова кислота).

Антагоністи вітаміну К проникають через плаценту та можуть викликати ранній аборт, ембріопатію і передчасні пологи. Ризик розвитку ембріопатії особливо високий між 6-м і 12-м тижнями вагітності, проте існує і в пізніші терміни. Використання антагоністів вітаміну К аж до пологів пов'язане з ризиком виникнення внутрішньо-черепних крововиливів у новонародженого. Тому ці препарати не рекомендують призначати в I триместрі вагітності та за 4-6 тижні до пологів; при нагоді їх слід уникати протягом усієї вагітності. Якщо відміна приводить до значного збільшення ризику розвитку тромботичних ускладнень, пропонують використовувати підшкірне введення терапевтичної дози низькофракційного гепарину (НФГ) під контролем активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ) або низькомолекулярного гепарину (НМГ) в I триместрі вагітності, відміна антагоністів вітаміну К в II і III триместрах аж до 36-38-го тижня з подальшим використанням терапевтичної дози гепарину аж до пологів або кесарева перетиння.

Варфарин практично не проникає у грудне молоко, і його використання не вважають перешкодою для годування грудьми. У матері, яка годує, слід уникати надмірного рівня антикоагуляції; оцінку ступеня антикоагуляції у дитини проводити не потрібно.

Взаємодія з іншими препаратами

Зменшення антикоагулянтної дії:

- Індукція ферментів: барбітурати, карбамазепін, глютетімід, гризеофульвін.
- Фенітоїн, рифампіцин, алкоголь (хронічне вживання).
- Збільшення змісту прокоагулянтних чинників: естроген, гормональні контрацептиви.
- Зменшення абсорбції: гідрохлорид алюмінію, холестирамін, колестіпол.
- Підвищене надходження вітаміну К: яйця, яловича та свиняча печінка, зелений чай і покриті листям зелені овочі (люцерна, спаржа, брокколі, капуста, салат, шпинат, зелена ріпа), деякі харчові добавки.
- Інші механізми: сечогонні препарати (гемоконцентрація), сукральфат.

Підсилення антикоагулянтної дії:

- Зменшення утворення вітаміну К у кишківнику: антибіотики для прийому всередину (можливий і зворотний ефект), сульфонаміди.
- Додаткова антикоагулянтна дія: ацетамінофен, хлоралгідрат, клофібрат, діазоксид, етакринова кислота, міконазол. Налідіксова кислота, фенілбутазон, саліцилати (більше 1,5 г/доб.), сульфонаміди, похідні сульфонілсечовини.
- Пригнічення метаболізму: аллопуринол, аміодарон, хлорамфеникол, хлорпропамід, циметидин, омепразол, цефалоспорини II і III поколінь, ципрофлоксацин, котримоксазол, дисульфірам, етанол (гострий прийом), флютамід, ізоніазид, метронідазол, норфлоксацин, офлоксацин, омепразол, фенілбутазон, фенітоїн, пропафенон, пропоксифен, хінідин, статини (особливо ловастатин і

флувастатин), сульфінпіразон, сульфонаміди, тамоксифен, толбутамід, зафірлукаст, зілеутон.

- Інші механізми: ацетамінофен, стероїди анаболізму, целекоксиб, капецитабін, кларитроміцин, клофібрат, даназол, еритроміцин, гемфіброзил, глюкагон, протигрипозна вакцина, пропранолол, пропілтіоурацил, ранітидин, рофекоксиб, суліндак, тетрациклін, тиреоїдні гормони, вітамін Е (400 МЕ/доб. і більше).
- Хронічне та надмірне використання алкоголю здатне як зменшити, так і підсилити дію антагоністів вітаміну К.

Нові антагоністи вітаміну К, що діють на чинник Ха

Інгібування будь-якого ферменту в каскаді згортання крові може кінець кінцем привести до зменшення утворення полімерів фібрину і відповідно тромбу. Але тільки чинник Ха і тромбін є загальними для внутрішнього та зовнішнього шляхів коагуляції. Інгібування чинника Ха ефективніше за дії на тромбін: 1 молекула чинника Ха каталізує створення ~1000 молекул тромбіна. Тромбін володіє множинними функціями, але інгібування чинника Ха не перешкоджає його ефектам, що реалізовані, зокрема зберігається здібність до гемостазу при виникненні необхідності в ньому.

Прямі інгібітори чинника Ха не взаємодіють з чинником 4 тромбоцитів і не можуть викликати тромбоцитопенію, що стало підставою для розробки прямих інгібіторів чинника Ха, активних при прийомі всередину.

Дабігатрана етексілат – проліки, які за допомогою сироваткової естерази швидко трансформуються в дабігатран – прямий інгібітор тромбіна. Метаболізм дабігатрана не пов'язаний з системою цитохрома Р-450, його ефективність менш схильна до впливу їжі, що приймається, і не залежить від генотипу хворого. Застосування дабігатрану не вимагає моніторингу коагулограми та титрування доз, як у випадку з варфарином. Біодоступність дабігатрана складає 6,5 %, період напіввиведення – від 12 до 17 год. 80 % прийнятої дози екскретується нирками. У крупному багатоцентровому рандомізованому дослідженні RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) порівнювалася ефективність і безпека варфарина та дабігатрана в профілактиці інсульту у пацієнтів на фібриляцію передсердь.

Рівароксабан – високо специфічний інгібітор чинника Ха. Після прийому всередину швидко досягається максимальна концентрація в плазмі (через 2,5-4 год). Період напівжиття – від 5 до 9 год у здорових осіб (можливо він триваліший у хворих та осіб літнього віку). Не виявлено істотної фармакокінетичної взаємодії рівароксабана з еноксапарином, тому ці засоби очевидно можуть використовуватися як послідовно, так і одночасно.

У випробуваннях з попередження венозних тромбозів у хворих після значних ортопедичних втручань і глибоких венозних тромбозів рівароксабан виявився не менш ефективним та безпечним, ніж еноксапарин.

Апіксабан – високоселективний та активний інгібітор чинника Ха, як вільного, так і пов'язаного з протромбіназой з високою біодоступністю після прийому всередину. Має декілька шляхів виведення (через нирки, з калом). У хворих після ортопедичних операцій (заміщення колінного суглобу) показав достовірно кращу дію на кінцеву крапку ефективності при невеликій частоті крупних кровотеч. При тромбозі глибоких вен апіксабан порівнюється з НМГ, фондапарінуksom та антагоністом вітаміну К.

Тести для контролю

1. Яку довгострокову терапію слід призначити пацієнтам з постійною фібриляцією передсердь, що протікає на тлі ІХС та АГ:
А. Ацетилсаліцилову кислоту, тіазидні діуретики.
В. Бета-адреноблокатори, статини.
С. Статини, нітрати, ацетилсаліцилову кислоту.
D. Антагоністи вітаміну К (варфарин), бета-адреноблокатори, статини.
Е. Антагоністи кальцію, ацетилсаліцилову кислоту.
2. У чоловіка 53 років після інфаркту міокарда розвинулася персистуюча форма фібриляції передсердь. Об'єктивно: помірного живлення, невеликий ціаноз губ. Пульс 80/хв, аритмічний, фібриляція передсердь. АТ – 140/90 мм рт. ст. ЧД – 20/хв. У нижніх відділах легенів – дихання везикулярне. Тони серця приглушені. Печінка не збільшена. Набряків немає. Яке лікування доцільно призначити хворому для профілактики тромбоемболічних ускладнень?
А. Ацетилсаліцилову кислоту, бета-адреноблокатори.
В. Варфарин, бета-адреноблокатори.
С. Ацетилсаліцилову кислоту, аміодарон.
D. Ацетилсаліцилову кислоту, нітрати.
3. Хворим з підвищеним ризиком виникнення тромбоемболій при проведенні електроімпульсної терапії з приводу персистуючої форми фібриляції передсердь антагоністи вітаміну К призначають:
А. Протягом 3-х днів до і після відновлення ритму.
В. Протягом 2-3-х тижнів до і після відновлення синусового ритму.
С. Не менше, ніж протягом місяця до і після відновлення ритму.
D. Лише протягом 1-2-х тижнів до спроби відновлення синусового ритму.

V01AB. Група гепарину

Група гепарину – клас лікарських засобів, що пригнічують активність циркулюючих у крові чинників згортання крові.

Історична довідка

Лін у 1922 р. відкрив антикоагулянт гепарин (від грец. гепар – «печінка», гепарин витягувався переважно з печінки), який спочатку став лабораторним реактивом у запобіганні згортанню при процедурах взяття крові.

У 1924 р. Массон почав ставити експерименти над добровольцями для перевірки антикоагуляційного ефекту гепарину.

У 1935 р. Маррей і Крафоорд незалежно один від одного почали перші клінічні випробування гепарину як засобу лікування післяопераційних тромбозів.

У 1949 р. випущений препарат «Гепарин Шоаї», дослідження якого були початі в трьох напрямках: систематична профілактика тромбозів вен, лікування тромбозів вен і геморагій. У 1966 р. створений «Кальципарин» – перший концентрований гепарин, який використовувався для підшкірних ін'єкцій, що дозволило вводити його в менших дозах і проводити корекцію дозування.

У 50-ті роки минулого сторіччя Марківардт виділив у чистому вигляді гірудин, після визначення хімічної структури якого в 80-ті роки стало можливим промислове виробництво на основі ДНК-рекомбінантного методу.

У 1971 р. Каккаром доведена ефективність «Кальципарина» в слабких дозах (3 підшкірних ін'єкції на день) для профілактики тромбозів глибоких вен і емболії легеневої артерії.

У 1978 р. лабораторія Шоаї запатентувала фракцію гепарину, що отримала назву СУ 216, – перший фракційний гепарин або гепарин з низькою молекулярною вагою (в середньому 4 500 дальтон замість 15 000 дальтон – молекулярної ваги стандартного гепарину).

У 1985 р. отриманий офіційний дозвіл на допуск гепарину з низькою молекулярною вагою (надропарина кальцію) як лікарського препарату для профілактики післяопераційних тромбозів глибоких вен у практиці загальної хірургії.

Класифікації групи гепарину

АТС класифікація

В: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ ТА ГЕМОПОЕЗ

V01A Антитромботичні засоби

V01AB Група гепарину

V01AB01 Гепарин

B01AB02 Антитромбін III
B01AB04 Далтепарин
B01AB05 Еноксапарин
B01AB06 Надропарин
B01AB08 Ревіпарин
B01AB11 Сулодексид
B01AB12 Цертопарин натрій

Класифікація залежно від впливу на антитромбін III

- ***Залежні від антитромбіна III*** інгібітори тромбіна, або непрямі інгібітори тромбіна:
 - Звичайний (стандартний, нефракційний) гепарин.
 - Низькомолекулярні (фракційовані) гепарини (НМГ):
 - ардепарин;
 - дальтепарин;
 - надропарин;
 - парнапарин;
 - ревінарин;
 - сандопарин;
 - тинзапарин;
 - еноксапарин.
 - Сулодексид.
 - Гепариноід данапароїд.
- ***Незалежні від антитромбіна III*** інгібітори тромбіна, або прямі (селективні, специфічні) інгібітори тромбіна:
 - гірудин (нативний і рекомбінантний);
 - гіруген;
 - гірулог;
 - бівалірудин.
 - Олігопептиди:
 - РРАСК (D-Phenylalanine-1-propyl-1-arginyl-chloromethyl ketone);
 - аргатробан;
 - іногатран;
 - новостан;
 - тромстоп;
 - ефегатран;
 - DuP 714.

Фармакокінетика

Біодоступність гепарину при введенні підшкірно низька, максимальна концентрація в крові (C_{\max}) досягається через 2-4 год; $T_{1/2}$ складає 1-2 год. У плазмі крові знаходиться в зв'язаному з білками стані. Зв'язується ендотеліальними клітинами моонуклеарно-макрофагальної системи, концентрується в печінці та селезінці. При інгаляційному способі введення поглинається альвеолярними макрофагами, ендотелієм капілярів, великих кровоносних і лімфатичних судин. Під впливом N-десульфамідази та гепаринази тромбоцитів гепарин десульфатується. Десульфатовані молекули під впливом ендоглікозидази нирок перетворюються на низькомолекулярні фрагменти.

Після внутрішньовенного (в/в) введення гепарину в його елімінації розрізняють дві фази – швидку та повільну. Під час швидкої фази відбувається пов'язання гепарину з мембранними рецепторами ендотеліальних клітин і макрофагів, де й починається його часткова деполімеризація, десульфатування. Невеликі фрагменти вивільняються в кровообіг, а потім частково руйнуються в печінці під дією гепаринази або виводяться нирками. Повільна фаза починається, коли відбувається насичення всіх клітинних рецепторів для гепарину. $T_{1/2}$ звичайного гепарину залежить від дози, що вводиться. Після в/в болюсного введення в дозі 25 ОД/кг $T_{1/2}$ складає приблизно 30 хв, у дозі 100 ОД/кг – 60 хв, у дозі 400 ОД/кг – 150 хв.

Гепарин екскретується нирками у вигляді метаболітів, і лише при введенні високих доз можлива екскреція в незміненому вигляді. Препарат не виводиться за допомогою гемодіалізу. Гепарин погано проникає через плаценту унаслідок великої молекулярної ваги, не виділяється з грудним молоком.

Низькомолекулярні гепарини (НМГ) мають тривалішу антитромботичну активність. Період напівжиття в плазмі крові ($T_{1/2}$) НМГ після в/в введення коливається від 1,5 до 4,5 год, що дозволяє призначати їх 1 або 2 рази на добу. Біодоступність більшості НМГ після глибокої підшкірної ін'єкції складає близько 90 %. Кліренс є повільнішим і більш рівномірним, оскільки НМГ менш сульфатуються і тому гірше зв'язуються з мембранами ендотеліальних клітин і плазмовими білками. Виведення нирками служить основним шляхом елімінації НМГ з організму. Період напіввиведення цих гепаринів при нирковій недостатності значно подовжується.

Гірудин є поліпептид, що містить 65 або 66 амінокислотних залишків, з молекулярною масою близько 7 000 Д. Препарат є сильним і специфічним інгібітором тромбіну, з яким швидко з'єднується, утворюючи стабільний комплекс.

Фармакодинаміка

Нефракційний гепарин (НФГ) зв'язується з антитромбіном III, викликає зміни в його молекулі та прискорює з'єднання антитромбіну III з сериновими протеазами системи коагуляції. У результаті блокується тромбін, ферментативна активність факторів IX, X, XI, XII, плазміну і калікреїну. Гепарин у результаті конформаційних

змін різко підсилює свою активність (приблизно у 1000 разів), інактивуючи тромбін (IIa) і інші фактори згортання, в першу чергу протромбіназу (Xa), а також IXa, XIa, XIIa, плазмін і калікреїн.

Наслідком нейтралізації тромбіну є пригнічення функції тромбоцитів, оскільки тромбін є потужним активатором їх агрегації.

Після завершення реакції гепарин вивільняється з комплексу «IIa+AT III+гепарин» і може знов використовуватися організмом, а комплекс «IIa+AT III» вилучається за допомогою ендотеліальної системи.

Тромболітичну дію гепарин не виявляє. Введення в кров у малих дозах супроводжується незначним і непостійним підвищенням фібринолітичної активності крові. Великі дози викликають, як правило, гальмування фібринолізу.

Гепарин знижує в'язкість крові, перешкоджає розвитку гемостазу. Він також здатний сорбуватися на поверхні ендотеліальних мембран і мембранах формених елементів крові, збільшуючи їх негативний заряд і перешкоджаючи адгезії і агрегації тромбоцитів, еритроцитів, лейкоцитів. Молекули препарату, що мають низьку спорідненість з антитромбіном III, викликають гальмування гіперплазії гладких м'язів, а також пригнічують активацію ліпопротеїнази, перешкоджаючи розвитку атеросклерозу. Гепарин має протиалергічний ефект: зв'язує деякі компоненти системи комплементу та, знижуючи її активність, перешкоджає кооперації лімфоцитів і утворенню імунглобулінів, зв'язує гістамін, серотонін. Пригнічує активність гіалуронидази. Надає слабку судиннодилатуючу дію.

У хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) гепарин (у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою) зменшує ризик розвитку гострих тромбозів коронарних артерій, гострого інфаркту міокарда (ГІМ) і раптової смерті. Знижує частоту повторних інфарктів і летальність хворих, що перенесли ІМ. У високих дозах ефективний при емболіях легеневих судин і венозному тромбозі, в малих – для профілактики венозних тромбоемболій, у т. ч. після хірургічних операцій.

Гепарин діє швидко, але відносно короткочасно. При в/в введенні згортання крові сповільнюється майже відразу, при внутрішньом'язовому (в/м) – через 15-30 хв, при підшкірному введенні – через 40-60 хв, після інгаляції максимальний ефект спостерігається через добу; тривалість антикоагуляційного ефекту складає відповідно 4-5 год, 6 год, 8 год, 1-2 тижні, терапевтичний ефект (запобігання тромбоутворенню) зберігається значно довше. Дефіцит антитромбіну III у плазмі або в місці тромбозу може обмежити антитромботичний ефект гепарину.

Дані, що стосуються властивості і особливостей застосування гепаринів, зведені в табл. 2.9.

Препарати НМГ відрізняються один від одного не тільки за молекулярною масою, але й нейтралізуючою активністю відносно чинника Ха і тромбіну (тобто чинника IIa), що заважає порівнянню їх антикоагулянтної активності. Доза НМГ часто виражається в умовних одиницях за співвідношенням активності проти факторів Ха і

Па. Тоді як у звичайного гепарину це співвідношення складає 1:1, у НМГ воно коливається від 4:1 до 2:1. Для міжнародного стандарту НМГ активність проти фактора Ха визначена в 168 ОД/мг, для активності проти фактора Па – в 68 ОД/мг, тобто співвідношення між ними складає 2,47:1 (табл. 2.10).

Таблиця 2.9

Властивості й особливості застосування гепаринів

Показник	Гепарин	
	Нефракційний	Низькомолекулярний
Молекулярна маса	15 000 дальтон	4000-6000 дальтон
Біодоступність	(25-30) %	(90-95) %
Період напіввиведення	1,5 год	3 год
Пов'язання з білками плазми, ендотелієм, макрофагами	Значно	Трохи
Відмінності в індивідуальній чутливості	Значно	Трохи
Інгибірування чинників Ха/Па	1/1	Близько 3/1
Ефективний шлях виведення	Лікування – постійно в/в Профілактика – п/ш 2-3 рази на добу	Лікування – п/ш 2 рази на добу Профілактика – п/ш 1-2 рази на добу
Лабораторний контроль підбору дози	Досягти збільшення АЧТЧ у 1,5-2,5 рази	У більшості випадків не потрібний
Контроль за безпекою лікування	Кількість тромбоцитів у крові	Кількість тромбоцитів у крові
Ускладнення	Синдром відміни, тромбоцитопенія, остеопороз	Рідко – тромбоцитопенія, синдром відміни

Таблиця 2.10

Порівняльна характеристика низькомолекулярних гепаринів

Препарат	Молекулярна маса, Д	Відношення активності факторів Ха і Па	ТІ/2, хв
Ардепарин	6200	2,0:1	200
Дальтепарин	5000	2,0:1	119-139
Надропарин	4500	3,2:1	132-162
Парнапарин	5000	2,4:1	-
Ревіпарин	4000	3,5:1	-
Сандопарин	6300	-	-
Тинзапарин	4850	1,9:1	111
Еноксапарин	4500	3,7:1	129-180

Примітка:

«-» – відомості в літературі відсутні.

Гірудин блокує усі ефекти тромбіну – не тільки перетворення фібриногену на фібрин, але й активацію факторів V, VIII і XIII. Він також гальмує індуковану тромбіном агрегацію тромбоцитів. Гірудин – селективний індуктор тромбіну, і в протилежність глікозаміногліканам не пригнічує активності інших серинових протеаз.

Після підшкірної (п/ш) ін'єкції гірудин швидко всмоктується у кров; подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) спостерігається вже через 30 хв, причому ступінь його залежить від введеної дози препарату. Через 30 хв АЧТЧ подовжується приблизно в 1,5 і 2 рази після п/ш введення гірудину в дозах 0,2 і 0,4 мг/кг відповідно, а максимальне подовження АЧТЧ відбувається між 3-ою і 4-ою годинами. Через 8 год АЧТЧ залишається подовженим, потім поступово нормалізується до 24-ої години. Бажаного подовження АЧТЧ у 1,7-1,9 разів у порівнянні з нормальними значеннями вдавалося досягти при п/ш введенні гірудину в дозі 0,3-0,5 мг/кг 2 або 3 рази на добу.

Для підтримки АЧТЧ на рівні в 1,5-2 рази вище за норму при в/в введенні гірудину швидкість його інфузії повинна складати 0,02-0,05 мг/кг на годину.

Показання до застосування

- Гостра тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) (лікування).
- Нестабільна стенокардія (лікування).
- Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок (профілактика та лікування).
- ГІМ (доповнення до тромболітичної терапії, профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих з високим ризиком).
- Балонна коронарна ангіопластика (профілактика реоклюзії у перші години або добу).
- Транзиторне порушення мозкового кровообігу (лікування у разі неефективності ацетилсаліцилової кислоти).
- Гострий тромбоемболічний інсульт кардіогенного походження (лікування, наприклад, хворого з фібриляцією передсердь або протезами клапанів серця).
- Інші артеріальні та венозні тромбози (лікування та профілактика).
- Фібриляція передсердь (у т. ч. яка супроводжується емболізацією).
- Дисеміноване внутрисудинне згортання (ДВЗ-синдром).
- Профілактика і терапія мікротромбоутворення та порушення мікроциркуляції.
- Тромбоз ниркових вен.
- Гемолітико-уремічний синдром.
- Вада митрального клапану (профілактика тромбоутворення).
- Гломерулонефрит, вовчаночний нефрит.
- Профілактика згортання крові під час операцій з використанням екстракорпоральних методів кровообігу, при проведенні гемодіалізу, гемосорбції, перитонеального діалізу, цитоферезу, форсованого діурезу, при промиванні венозних катетерів.

Протипоказання до призначення

- Відома підвищена чутливість до НМГ, похідним гепарину або компонентам препарату.

- Порушення у системі згортання, гіпокоагуляція, геморагічний діатез, наприклад, гемофілія, пурпура, тромбоцитопенія, підвищена проникність капілярів (за винятком ДВЗ-синдрому, не викликаного гепарином).
- Геморагічний інсульт, енцефаломаліяція, травми центральної нервової системи (ЦНС), гострі внутрічерепні кровотечі, аневризми артерій головного мозку, оперативні втручання на ЦНС, спінальна та епідуральна пункції.
- Офтальмологічні операції, крововиливу в склоподібне тіло, ретинопатія при цукровому діабеті.
- Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення, шлунково-кишкові кровотечі, рак органів черевної порожнини.
- Легеневі кровотечі, активний туберкульоз.
- Важкі захворювання печінки або підшлункової залози.
- Важкі захворювання нирок або ниркові кровотечі.
- Неконтрольована важка артеріальна гіпертензія (діастолічний тиск вище 105 мм рт. ст.).
- Бактерійний (септичний) ендокардит.
- Загрозливий аборт.
- Вагітність (I триместр).
- Симпатична блокада, одночасне застосування місцевої анестезії (при лікуванні гострого тромбозу глибоких вен).
- Гостро розвинута аневризма (випинання стінки) серця, венозні гангрені.

Дози та засоби застосування

Дози та засоби застосування повинні бути індивідуалізовані.

При ІМ рекомендується вже в умовах надання швидкої допомоги починати (за відсутності протипоказань) з введення гепарину в/в в дозі 15 000-20 000 ОД і продовжувати в лікарняних умовах мінімум 5-6 днів підшкіряне (п/ш) введення по 40 000 ОД на добу (по 5000-10 000 ОД кожні 4 год). Вводять препарат під контролем згортання крові, спостерігаючи, щоб його час був у 2-2,5 разів вищим за норму. За 1-2 дні до відміни добову дозу гепарину поступово знижують (на 5000-2500 ОД при кожній ін'єкції без збільшення інтервалів між введеннями). З 3-4-го дня лікування приєднують антагоністи вітаміну К (неодікумарин, фенілін, варфарин і ін.). Після відміни гепарину продовжують лікування антагоністами вітаміну К. Іноді переходять повністю на застосування антагоністів вітаміну К після 3-4 днів введення гепарину.

Гепарин може вводитися також у вигляді краплинних інфузій. При масивному тромбозі легеневої артерії зазвичай вводять краплинно в дозі 40 000-60 000 ОД протягом 4-6 год з подальшим в/м введенням по 40 000 ОД на добу.

При периферичних (особливо венозних) тромбозах вводять спочатку 20 000-30 000 ОД гепарину в/в, потім по 60 000-80 000 ОД на добу (під контролем за властивостями крові, що коагулюють). Застосування гепарину забезпечує поліпшення стану

за рахунок безпосередньої дії на тромб і розвитку колатерального кровообігу, обмеження подальшого розвитку тромбу й антиспастичної (що перешкоджає розвитку різкого звуження просвіту судин) дії.

Для профілактики тромбоемболічних ускладнень зазвичай вводять гепарин у п/ш жирову клітковину в дозі 5 000 ОД 1-2 рази на добу до та після проведених оперативних втручань. Дія його при одноразовому введенні продовжується 12-14 год.

При прямому переливанні крові донорові вводять в/в гепарин у дозі 7 500-10 000 ОД. Дію гепарину контролюють шляхом визначення часу згортання крові. Після його введення спостерігаються значне уповільнення рекальцифікації плазми (показника інтенсивності процесу згортання крові), пониження толерантності до гепарину, подовження тромбінового часу (показника інтенсивності процесу згортання крові), різке збільшення вільного гепарину (за рахунок введення антикоагулянта). Час згортання крові визначають протягом перших 7 діб лікування не рідше 1 разу на 2 дні, далі 1 раз на 3 дні. Використовуючи гепарин при оперативному лікуванні гострої венозної або артеріальної непрохідності (при тромбектомії), час згортання крові визначають у 1-й день післяопераційного періоду не рідше 2 разів, в 2-й і 3-й день – не рідше 1 рази на добу. При дробному введенні гепарину проби крові беруть перед черговою ін'єкцією препарату.

Адекватних і строго контрольованих досліджень безпеки застосування НМГ при вагітності та в період лактації не проводилося, тому при вагітності вони не рекомендуються. Протипоказані в першому триместрі вагітності, а також у вагітних з вадами митрального клапану. Можуть використовуватися тільки за рекомендацією лікаря для профілактики судинного тромбозу (обмежений досвід застосування).

Дослідження на лабораторних тваринах не показали тератогенного або фетотоксичного ефекту. Проте клінічні дані про проникнення НМГ через плацентарний бар'єр обмежені. Не можна виключити підвищений ризик абортів, а також розвитку ускладнень у ході лікування. НМГ не рекомендуються в період лактації або вимагають припинення вигодовування.

Побічні явища

З боку системи кровотворення та згортання: тромбоцитопенія 80 000-150 000/мкл (зазвичай зникає у процесі подальшої терапії), кровотеча різної локалізації (при застосуванні високих доз, наприклад, сечового міхура, рідше за крововилив в кору наднирків), можливі крововиливи в шкіру та слизові оболонки, гематоми в місці введення, оборотна еозинофілія. Повідомлялося про декілька випадків розвитку важкої імунної тромбоцитопенії < 80 000/мкл, що поєднується з артеріальним і/або венозним тромбозом або тромбоемболією (синдром білого тромбу). У важких випадках може розвинутися коагулопатія споживання (зниження рівня фібриногену). При затяжній важкій тромбоцитопенії (число тромбоцитів менше 50 000/мкл) і пов'язаних з нею геморагічних ускладненнях потрібна відміна НМГ.

З боку травної системи: нудота, блювота, підвищення активності печінкових трансаміназ.

З боку ендокринної системи: у пацієнтів з нирковою недостатністю або цукровим діабетом у результаті придушення синтезу альдостерону можливий розвиток вторинного гіпоальдостеронізму, що супроводжується метаболічним ацидозом і гіперкаліємією.

З боку лабораторних показників: підвищення змісту вільних жирних кислот; помилкове зниження рівня холестерину, помилкове підвищення змісту цукру в крові та помилкові результати бромсульфалеїнової проби; підвищення величини ТЗ/Т4.

Алергічні реакції: загальні та місцеві прояви алергічних реакцій: кропивниця, свербіння, ядуха, бронхоспазм, риніт, слъозотеча, підвищення температури тіла, болі в кінцівках, рідко – анафілактичний шок.

Місцеві реакції: на місці ін'єкції, особливо при порушенні техніки введення, можливі місцеві дрібні крововиливи, підшкірні гематоми, хворобливість; в окремих випадках – некрози в місці введення (при цьому слід негайно припинити введення препарату).

Інші: головний біль, артеріальна гіпотонія або гіпертонія, алопеція, остеопороз.

При важких кровотечах для нейтралізації антикоагулянтного ефекту гепарину можна використовувати в/в введення протаміна сульфату. Вважається, що 1 мг протаміна сульфат зв'язує 100 ОД гепарину. Відповідно після в/в введення 5 000 ОД гепарину потрібно ввести 50 мг протаміну. В розрахунок слід взяти тільки гепарин, введений у передуючі 3-4 год, оскільки період напіввиведення гепарину рівний приблизно 60 хв. Хворому, який отримував інфузію гепарину зі швидкістю 1 250 ОД/год, потрібно приблизно 30 мг протаміну. Протамін слід вводити повільно (за 1-3 хв), оскільки він може викликати гіпотензію і брадикардію. Для підтвердження нейтралізації гепарину доцільно використовувати визначення АЧТЧ.

Запобіжні засоби й особливі вказівки

НМГ є взаємозамінними, їх вводять відповідно до інструкції. Вони відрізняються за способом виробництва, молекулярною вагою і активністю. У зв'язку з цим не рекомендується в ході лікування замінювати один препарат іншим. Слід застосовувати під ретельним контролем лікаря. Не можна вводити внутрішньом'язово (зважаючи на небезпеку розвитку гематом)!

Потрібна велика обережність у таких випадках:

- гіпокоагуляційні стани, геморагії, потенційний ризик кровотечі;
- виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі;
- порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом;
- оперативні втручання або недавня травма на мозку;
- неконтрольована артеріальна гіпертензія (в ході лікування необхідно проводити моніторинг артеріального тиску (АТ));

- тромбоз церебральних судин;
- захворювання нирок, печінки, підшлункової залози з порушенням функцій;
- втручання в області передміхурової залози;
- внутрішньом'язові ін'єкції, спинномозкова пункція, спинномозкова/ епідуральна анестезія, пункція органів (слід утримуватися від проведення цих маніпуляцій);
- цукровий діабет;
- гіпертонічна або діабетична ретинопатія;
- одночасне використання з пероральними антикоагулянтами;
- неврологічні або офтальмологічні операції;
- ранній післяопераційний період;
- жінки від 60 років (ризик розвитку кровотечі на фоні гепарину збільшується);
- протягом 36 год після пологів.

Пацієнтам похилого віку препарати гепарину призначають у менших дозах. При виникненні профузних кровотеч профілактика за допомогою НМГ повинна бути припинена та виконані дослідження показників згортаючої системи крові, які нормалізуються після відміни гепарину.

Прийом пероральних антикоагулянтів та інгібіторів агрегації тромбоцитів повинен бути припинений не пізніше, ніж за 5 днів до операції, оскільки ці препарати можуть збільшувати ризик інтраопераційних і/або післяопераційних кровотеч.

З обережністю призначають при тромбоцитопенії і дефектах тромбоцитів. Ризик тромбоцитопенії обумовлює необхідність регулярного контролю числа тромбоцитів у периферичній крові (після першої і четвертої доби лікування і далі двічі на тиждень). Слід враховувати можливість виникнення імунно-алергічної тромбоцитопенії, яка виявляється між 5-21 днем. При зниженні числа тромбоцитів на 30-50 % від початкової величини, при прогресії початкового тромбозу в ході терапії, при розвитку нового тромбозу або ДВЗ-синдрома слід негайно відмінити НМГ і призначити відповідну терапію. У разі розвитку імунно-алергічної тромбоцитопенії пацієнт повинен бути інформований про те, що надалі йому протипоказана будь-яка гепаринотерапія (в т. ч. НМГ, оскільки є перехресна підвищена чутливість). За необхідності продовження антикоагулянтної терапії у хворих з вищезгаданими ефектами слід призначати рефлюдан (лепірудин, рекомбінантний гірудин). При підозрі на можливість розвитку реакцій підвищеної чутливості рекомендується ввести пробну дозу 500 МО препарату. Введення гепарину можна продовжувати через 20-30 хв тільки за відсутності реакції на пробне введення.

Під час лікування потрібне визначення анти-Ха активності за допомогою антиХа-аналізу з використанням хромогенного білкового субстрату (щоб уникнути передозування і кровотеч). При рівні активності пригнічення фактору Ха більше 1,5 МО/мл різко збільшується ризик кровотечі. Якщо цей показник знаходиться в межах 0,2-0,4 МО/мл – сумнівно, що НМГ є причиною кровотечі. Основні тести на згор-

тання крові, такі як АЧТЧ, не використовуються для контролю антикоагулянтної дії. Підвищення дози НМГ з метою збільшення АЧТЧ може привести до передозування і кровотеч.

Ущільнення, що виникли в місцях ін'єкцій, зникають через декілька днів. У випадках, коли потрібний точний контроль антикоагулянтної терапії, наприклад, при операціях з штучними клапанами серця, рекомендується профілактика тромбозів за допомогою цільного гепарину і одночасного контролю системи АЧТЧ або тромбінового часу.

Основні недоліки гепарину як антикоагулянта перед НМГ

- Відсутність достовірного прямого зв'язку між величиною дози та вираженістю ефекту.
- Необхідність частих повторних визначень показників гемостазу.
- Відсутність клінічно значущої дії на тромбін, пов'язаний з тромбом.
- Залежність ефекту від активності антитромбіну III у плазмі крові.
- Можливість розвитку післяопераційних кровотеч.
- Реакції підвищеної чутливості, в яких гепарин грає роль алергену.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Гепарин може витіснити фенітоїн, хінідин, пропранолол, бензодіазепіни та білірубін з їх зв'язку з білками плазми.

При одночасному застосуванні з базисними препаратами, наприклад, з трициклічними антидепресантами, в результаті пов'язання препаратів один з одним можливе спільне зниження ефективності.

НМГ сумісний з ізотонічним розчином натрію хлориду (9 мг/мл) або ізотонічним розчином глюкози (50 мг/мл). Не допускається набирати інші лікарські речовини в шприц з НМГ (дигідроерготамін – утворюються солі та осад).

Необхідний ретельний лікарський контроль при одночасному застосуванні медикаментів, що підвищують рівень калію в сироватці крові.

Підсилюють гіпокоагуляцію пероральні антикоагулянти, антагоністи вітаміну К, фібринолітики і антиагрегантні препарати (наприклад, дікумарол, ацетилсаліцилова кислота, діпіридабол, тіклопідин) – можливий розвиток геморагічних ускладнень. Як мінімум за 5 днів перед операцією їх необхідно відмінити. Якщо такої комбінації не вдається уникнути, НМГ слід застосовувати під ретельним контролем за показниками згортання крові.

Декстран, фенілбутазон, індометацин, сульфінпіразон, пробенецид, системні кортикостероїди та цитостатики, етакринова кислота (в/в введення), пеніцилін (в/в введення) можуть потенціювати дію гепарину.

Одночасне використання з аскорбіновою кислотою, антигістамінними препаратами, серцевими глікозидами (дігосин), нікотиновою кислотою, тетрацикліновими антибіотиками, нітрогліцерином (в/в) може призводити до зниження дії НМГ.

Нові напрями у фармакології препаратів групи гепарину

З 2003 р. активно обговорюються нові антитромботичні препарати, які поділяють на три категорії. До першої відносяться такі, що діють на етапі запуску каскаду коагуляції, – препарати, що взаємодіють з комплексом тканинного фактора/фактора VIIa або його компонентами, – інгібітор шляху тканинного чинника (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), і рекомбінантний антикоагулянтний білок нематод c2 (recombinant nematode anticoagulant protein з 2, rNAPc2). До другої відносять такі, що діють на пізніших етапах згортання крові, а саме інгібітори факторів IX, X, XI або їх кофакторів – препарати, що діють на активований фактор X, – пентасахариди фондапаринукс та ідрапаринукс, що інгібують фактор X за допомогою антитромбіна III, а також DX9065a, прямий інгібітор фактора X. До останньої категорії віднесені інгібітори тромбіну (ксимелагатран).

У даний час активно впроваджуються в клінічну практику ксимелагатран, пентасахариди фондапаринукс та ідрапаринукс.

Новий клас антикоагулянтів – специфічні (прямі) антагоністи тромбіну. Їх потенційні переваги перед гепарином: селективна блокада тромбіну, відсутність активуючої дії на тромбоцити, а також відсутність залежності ефекту від рівня АТ III. Представники першого покоління прямих антагоністів тромбіну (гірудин, гирулог) за даними рандомізованих досліджень не виявили відчутних переваг перед гепарином при лікуванні ГІМ. Можуть бути корисні, коли гепарин викликає тромбоцитопенію.

Ксимелагатран

Основним механізмом дії препарату є пряме інгібування тромбіну. Це пероральні проліки, що мають активний метаболіт мелагатран. Переваги в прямому інгібуванні тромбіну, що дозволяє препарату інактивувати як вільний, так і пов'язаний з фібрином тромбін. Відсутні харчові або лікарські взаємодії, що звільняє хворого та лікаря від необхідності частого контролю рівня антикоагуляції і частой зміни дози. Препарат має швидкий початок дії, яка виключає необхідність у супутньому парентеральному введенні антикоагулянтів на початку лікування. Забезпечує певну безпеку лікування відносно кровотеч.

Препарат швидко абсорбується з шлунково-кишкового тракту, володіє біодоступністю 20 %, пік концентрації ксимелагатрана в крові визначається через 30 хв і мелагатрана через 2 год. Пов'язання з білками плазми складає 15 %. Період напівжиття дорівнює 3 год у добровольців і 4-6 год у літніх. Виводиться нирками, не метаболізується системою цитохрому P450. Основною областю впровадження є лікування та профілактика тромбоемболій. Спроба продовжити профілактику рецидиву тромбозів ксимелагатраном хворих після венозних тромбоемболій була зроблена в дослідженні THRIVE III.

Фондапаринукс

Механізм дії фондапаринукса та потужного препарату тієї ж групи ідрапаринукса – специфічне інгібування фактора Xa за допомогою антитромбіна III. Фонда-

паринукс та ідрапаринукс мають 100 % біодоступність при п/ш введенні, не метаболізуються та виводяться в основному з сечею, мають лінійний дозозалежний фармакокінетичний профіль. У крові пік концентрації досягається через 1-3 год. Період напівжиття фондапаринукса складає 13,5 год. Не помічено значного пов'язання препаратів з іншими білками крові або ендотелію. Фондапаринукс вводиться 1 раз на день, ідрапаринукс – один раз в тиждень.

Порівняльна ефективність і безпека фондапаринукса в лікуванні хворих на вторинні тромбоемболії оцінена в дослідженнях групи MATISSE (ефективність і безпека лікування фондопаринуксом і гепарину у хворих на гостру ТЕЛА, підтверджену при скануванні легенів).

Ідрапаринукс має великий період напіввиведення, що дозволяє вводити його один раз на тиждень. Дана особливість робить препарат перспективним у клінічній практиці (доведено в рандомізованому відкритому дослідженні PERSIST, де порівнювали ідрапаринукс і варфарин у профілактиці рецидивів венозних тромбоемболій), оскільки дозволяє значно спростити лікування хворих.

Інші нові засоби

Створений рекомбінантний людський розчинний **тромбомодулін** отримав назву **ART-123**. Функцією тромбомодуліну як природного антикоагулянта є активація протеїну C, що веде до інактивації чинника Va і комплексу протромбінази зі зменшенням утворення тромбіну. ART-123 успішно інгібував тромбоутворення на моделі тварин. У дослідженні 1 фази цього препарату оцінювали фармакокінетику, фармакодинаміку та безпеку ART-123. При підшкірному введенні різних одноразових доз біодоступність ART-123 склала 66-67 % і період напівжиття в плазмі – 49,0-74,3 год. До 50 % препарату, введенного внутрішньовенно, виводиться нирками. Ефективна концентрація в крові зберігається до 6 днів після одноразової дози в 0,45 мг/кг ваги тіла і 12 днів після двох доз по 0,30 мг/кг ваги тіла, введених п/ш з інтервалом в 5 днів. Важких побічних явищ при введенні ART-123 не помічено. ART-123 добре переноситься і має тривалий період напівжиття. Препарат рекомендований для подальшого вивчення в клінічних дослідженнях другої і третьої фази в профілактиці тромбозів і тромбоемболій у вигляді одноразової п/ш дози 0,45 мг/кг або двох доз 0,3 мг/кг з інтервалом в 5 діб.

Тести для контролю

1. У пацієнта за останню добу почастишали напади стенокардії, збільшилася в 3 рази добова доза нітратів. Які препарати необхідно додатково призначити хворому, якщо він отримує метопролол, АСК, нітрати?
 - А. Дипіридамо́л.
 - В. Каптопри́л.
 - С. Фраксипа́рин.
 - Д. Ра́міпри́л.
 - Е. Неодікума́рин.

2. До клініки доставлена хвора 59 років зі скаргами на болі ангінозного типу тривалістю більше 1 год, задуха, положення в ліжку напівсидячи. Об-но: ЧД – 24 за 1 хв, в легенях вологі дрібнопузирчасті хрипи в нижніх відділах. АТ – 110/60 мм рт.ст., пульс 92 за 1 хв, тони серця приглушені. На ЕКГ: підйом сегменту ST на 3 мм у відведеннях V1-V4. Який метод лікування найбільш доцільний у даному випадку?
- А. Призначення низькомолекулярних гепаринів.
 - В. Вживання бета-симпатоміметиків.
 - С. Вживання дігосина з еуфіліном.
 - Д. Призначення антагоністів кальцію.
 - Е. Призначення ІАПФ.
3. Які два з перерахованих препаратів слід призначити хворому у ранній післяопераційний період після аорто-коронарного шунтування для профілактики тромбоутворення?
- А. Фенілін + лізіноприл.
 - В. Лізіноприл +дігосин.
 - С. Метопролол +амлодипін.
 - Д. Еноксапарин+метопролола тартрат.
 - Е. Еуфілін + еноксапарин.

B01AC. Антиагреганти

Антиагреганти – група лікарських засобів, що впливають на згортання крові шляхом запобігання агрегації клітинних елементів крові (еритроцитів, тромбоцитів) і руйнування таких агрегатів.

Історична довідка

Вперше ацетилсаліцилова кислота (АСК) синтезована Чарльзом Фредеріком Герхардтом у 1853 р.

10 серпня 1897 р. Артур Ейхенгрін, що працював у лабораторіях «Bayer» у Вуппертале, перший раз отримав зразки АСК для медичного застосування. Спочатку був відомий лише жарознижуючий ефект АСК, далі виявлено її болезаспокійливу та протизапальну властивості. У перші роки АСК продавалася як порошок, а з 1904 р. в формі пігулок.

У 1953 р. Калган опублікував перше повідомлення про застосування АСК для профілактики та лікування ішемічної хвороби серця (ІХС).

Блокатор АДФ-рецепторів клопідогрель був відкритий компанією Санофі-Сінте-лабо і дозволений до продажу в Європейському Союзі в 1998 р., а в США – в 1997 р.

У 1983 р. розроблені антагоністи Пв/ІІа глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів для лікування хворих на тромбастенію Гланцмана. Останніми роками вони широко використовуються в лікуванні пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) без підйому ST (у поєднанні з гепаринами або АСК), для профілактики тромбозу та реоклюзії у зв'язку з проведенням черезшкіряних втручань (ЧШВ).

Класифікації антиагрегантів

АТС класифікація

В: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ ТА ГЕМОПОЕЗ

B01A Антитромботичні засоби

B01AC Антиагреганти

B01AC04 Клопідогрель

B01AC05 Тиклопідин

B01AC06 Кислота ацетилсаліцилова

B01AC07 Дипіридамол

B01AC56 Кислота ацетилсаліцилова, комбінації

Класифікація антиагрегантів у залежності від мішені

- Еритроцитарні та тромбоцитарні антиагреганти: пентоксифілін, алпростадил, клопідогрель.
- Тромбоцитарні антиагреганти: ацетилсаліцилова кислота, дипіридамол, тиклопідин, ксантинола нікотінат.

Класифікація антиагрегантів залежно від механізму дії

- Інгібітори метаболізму арахідонової кислоти:
 - інгібітори циклооксигенази:
 - АСК, індобуфен, трифлузал;
 - блокатори тромбоксана:
 - пікотамід, рідогрел, вапіпрост.
- Препарати, що збільшують вміст цАМФ в тромбоцитах:
 - інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ) тромбоцитів:
 - дипіридамо́л, трифлузал;
 - стимулятори аденілатциклази:
 - ілопрост.
- Блокатори АДФ-рецепторів (тієнопірідіни):
 - тиклопідин; клопідогрель.
- Антагоністи Пв/Ша глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів:
 - абциксимаб; ептифібатид, тирофібан, ламіфібан.

Фармакокінетика

Блокатори АДФ-рецепторів (клопідогрель, тиклопідин)

Клопідогрель

Біодоступність висока, максимальна концентрація в плазмі створюється через 1 год. Клопідогрель відноситься до проліків, його метаболіт володіє активністю після біотрансформації у печінці. Період напіввиведення складає 8 год. Екскретується з сечею та фекаліями.

Тиклопідин

Біодоступність складає 80-90 % (збільшується після прийому їжі). Максимальна концентрація в плазмі досягає через 2 год. Період напіввиведення після прийому першої дози складає 12-13 год і збільшується до 4-5 днів при регулярному прийомі. Концентрація в плазмі створюється на 2-3-му тижні лікування. Метаболізм відбувається в печінці, екскреція метаболітів здійснюється з сечею, частково в незмінному вигляді виділяється з жовчю.

Інгібітори циклооксигенази – АСК

Біодоступність АСК при прийомі всередину складає 50-68 %, максимальна концентрація в плазмі створюється через 15-25 хв (4-6 год для кишковорозчинних форм із сповільненим вивільненням). При всмоктуванні АСК частково метаболізується в печінці та кишківнику з утворенням саліцилової кислоти – слабкішого антиагреганта. В ургентній ситуації для підвищення біодоступності та прискорення ефекту першу пігулку АСК розжовують у роті, що забезпечує всмоктування в системний кровотік, оминувши печінку. Період напіввиведення АСК складає 15-20 хв, саліцилової кислоти – 2-3 год. Екскреція АСК відбувається у вигляді вільної саліцилової кислоти через нирки.

Інгібітори ФДЕ тромбоцитів – дипіридамол

Швидко всмоктується з шлунку (велика частина) та тонкої кишки (незначна кількість). Майже повністю зв'язується з білками плазми. C_{\max} – протягом 1 год після прийому. $T_{1/2}$ – 20-30 хв. Накопичується в першу чергу в серці та еритроцитах. Метаболізується печінкою шляхом пов'язання з глюкуроновою кислотою, виводиться з жовчю у вигляді моноглюкуроніда.

Фармакодинаміка

Блокатори АДФ-рецепторів (клопідогрель, тиклопідин).

Препарати селективно та незворотно інгібують зв'язування аденозиндіфосфата (АДФ) з його рецепторами на поверхні тромбоцитів, блокують активацію тромбоцитів і пригнічують їх агрегацію.

Через 2 год після прийому всередину разової дози клопідогреля спостерігається статистично значуще та залежне від дози гальмування агрегації тромбоцитів (пригнічення агрегації на 40 %). Максимальний ефект (60 % пригнічень агрегації) спостерігається на 4-7 добу постійного прийому підтримуючої дози препарату та зберігається впродовж 7-10 днів.

При повторному застосуванні ефект посилюється, стабільний стан досягається через 3-7 днів лікування (до 60 % інгібування). Агрегація тромбоцитів і час кровотечі повертаються до початкового рівня у міру оновлення тромбоцитів, що в середньому складає 7 днів після припинення прийому препарату.

Після прийому всередину в дозі 75 мг препарат швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Концентрація препарату в плазмі крові через 2 год після прийому незначна (0,025 мкг/л) у зв'язку зі швидкою біотрансформацією в печінці.

Активний метаболіт клопідогрелю (тіолове похідне) утворюється шляхом його окислення в 2-оксо-клопідогрель з подальшим гідролізом. Окислювальний етап регулюється в першу чергу ізоферментами цитохрому P450 2B6 і 3A4 та у меншій мірі – 1A1, 1A2 й 2C19. Активний тіольний метаболіт швидко та незворотно зв'язується з рецепторами тромбоцитів, при цьому в плазмі крові його не виявляють. Максимальна концентрація метаболіта в плазмі крові (близько 3 мг/л після повторного перорального прийому в дозі 75 мг) відбувається через 1 год після прийому препарату.

Клопідогрель та основний циркулюючий метаболіт зворотно зв'язуються з білками плазми крові. Після прийому препарату всередину близько 50 % прийнятої дози виділяється з сечею і 46 % – з калом. Період напіввиведення основного метаболіту складає 8 год.

Дія тиклопідину починається повільно, через 2 дні після прийому препарату в дозі 250 мг 2 рази на добу, пік ефекту доводиться на 3-6 день лікування, а тривалість дії досягає 4-10 діб. Терапевтичний ефект зберігається ще не менше 1 тижня після його відміни, тому і не є засобом «першої лінії» для лікування ГКС.

Після одноразового прийому всередину в терапевтичній дозі тиклопідин швидко і майже повністю всмоктується, біодоступність препарату наголошується при його прийомі після їжі. Ефект гальмування агрегації тромбоцитів не залежить від рівня препарату в плазмі крові. Близько 98 % тиклопідина оборотно зв'язується з білками плазми крові.

Тиклопідин швидко метаболізується в організмі з утворенням одного активного метаболіта. Виводиться переважно з сечею (50-60 %) та жовчю (23-30 %). Період напіввиведення – 30-50 год.

Інгібітори циклооксигенази – АСК

АСК інгібірує циклооксигеназу в тканинах і тромбоцитах, що викликає блокаду утворення тромбосана А₂, одного з головних індукторів агрегації тромбоцитів. Блокада циклооксигенази тромбоцитів носить незворотній характер і зберігається протягом усього життя пластинок (впродовж 7-10 днів), що зумовлює значну тривалість ефекту та після виведення ліків з організму. У дозах понад 300 мг/добу АСК гальмує продукцію ендотелієм антиагреганта та вазоділататора простагліцину, що служить однією з додаткових підстав до використання її нижчих доз (75-160 мг/добу) в якості антитромбоцитарного засобу. Дози АСК до 75 мг менш ефективні, а дози від 160 мг/добу підвищують загрозу кровотеч.

Дія АСК починається вже через 5 хв після прийому всередину і досягає максимуму через 30-60 хв, залишаючись стабільним впродовж наступних 24 год. Для відновлення функціонального стану тромбоцитів потрібно не менше 72 год після одноразового прийому малих доз АСК. АСК знижує частоту випадків ГКС і смерті від серцево-судинних причин у хворих на нестабільну стенокардію. При продовженні прийому АСК після стабілізації стану хворих досягається віддалений профілактичний ефект.

Інгібітори ФДЕ тромбоцитів – дипіридамол

Препарат знижує опір коронарних артерій на рівні дрібних гілок та артеріол, збільшує число колатералей та колатеральний кровотік; підвищує концентрацію аденозину та синтез аденозинтрифосфату (АТФ) у міокарді, покращує його скоротність, зменшує загальний периферичний опір судин (ЗПОС), гальмує агрегацію тромбоцитів (покращує мікроциркуляцію, попереджає артеріальний тромбоз), нормалізує венозний відтік; зменшує опір мозкових судин, коригує плацентарний кровотік; при загрозі прееклампсії попереджає дистрофічні зміни у плаценті, усуває гіпоксію тканин плоду, сприяє накопиченню в них глікогену; надає модулюючу дію на функціональну активність системи інтерферону, підвищує неспецифічну противірусну резистентність до вірусних інфекцій.

Показання до застосування

- Лікування і профілактика плацентарної недостатності при ускладненій вагітності (дипіридабол).
- Як індуктор інтерферону й імуномодулятор для профілактики та лікування грипу, гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) (АСК, дипіридабол).
- Лікування ГКС.
- Вторинна профілактика інфаркт міокарда (ІМ), тромбозів периферичних артерій.
- Профілактика тромбозу та реоклюзії після черезшкіряного втручання (ЧШВ), після аорто-коронарного шунтування (АКШ).
- Профілактика тромбозу та реоклюзії після пластики периферичних артерій.
- Профілактика тромбоемболій при постійній формі фібриляції передсердь.
- Після протезування клапанів серця.
- При транзиторній церебральній ішемії, дісциркуляторній енцефалопатії.
- Профілактика повторного інсульту.
- Захворюваннях периферичних судин.

Особливості застосування антиагрегантів при ГКС

- **Клопідогрель:** якщо раніше пацієнт не приймав клопідогрель, перша доза складає 300 мг (4 табл.) всередину одноразово (доза навантаження), далі щоденна підтримуюча доза – 75 мг (1 пігулка) один раз на добу незалежно від прийому їжі на протязі від 1 до 9 міс. Якщо пацієнтові планують виконання АКШ (але не ЧШВ), клопідогрель не призначають або відміняють за 5, краще за 7 днів, до операції для попередження небезпечних кровотеч.
- **Тиклопідин:** по 250 мг 2 рази на день після їжі. При нирковій недостатності дозу зменшують. Поєднання тиклопідина з АСК вимагає великої обережності через високий ризик кровотеч. У перших 3 міс. лікування раз на 2 тижні виконують аналіз крові з підрахунком формених елементів і тромбоцитів.
- **АСК:** одноразова добова доза АСК показана при всіх клінічних станах, коли антитромбоцитарна профілактика має сприятливий профіль користь/ризик; якщо пацієнт до надходження не приймав, першу дозу ліків (325-500 мг) йому слід розжувати в роті (використовують звичайний, а не кишковорозчинний аспірин).

Доказові дані підтримують застосування АСК для тривалої профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих з високим ризиком у добовій дозі 75-100 мг (можна використовувати кишковорозчинні форми) один раз на добу після їжі. У ситуаціях, коли необхідний негайний антитромботичний ефект (ГКС або гострий ішемічний інсульт), необхідно ввести дозу навантаження 160 мг.

- **Дипіридамо́л:** комбінацію низьких доз АСК і дипіридамола (200 мг 2 рази на добу) розглядають як прийнятну для стартової терапії у пацієнтів з некардіо-емболічними церебральними ішемічними подіями, проте підстав для рекомендації цієї комбінації пацієнтам з ІХС нема.

Протипоказання

- Індивідуальна непереносимість.
- Активна кровотеча.
- Ерозивно-виразкові процеси у ШКТ або інші джерела кровотечі з ШКТ або сечових шляхів.
- Схильність до кровотеч.
- ГІМ, стенозуючий атеросклероз коронарних артерій, декомпенсована серцева недостатність, гіпотензія (важкі форми), аритмія (**для дипіридамо́лу**).
- Важка алергія у вигляді нападів бронхоспазму (в т. ч. бронхіальна астма, що поєднується з риносинусопатією, – «аспіринова астма»).
- Гемофілія і тромбоцитопенія; активна кровотеча, в т. ч. крововиливу в сітківку;
- Важка неконтрольована артеріальна гіпертензія (АГ).
- Важка ниркова та печінкова недостатність.
- Геморагічний діатез.
- Гематологічні порушення: нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія; шлунково-кишкова кровотеча, внутрішньочерепний крововилив (та вказівки на них в анамнезі).
- Вік до 18 років.
- Вагітність і годування грудьми.
- Гіперчутливість до препарату.

Побічні ефекти

- Диспепсія та діарея.
- Шлунково-кишкові кровотечі.
- Ерозивно-виразкові поразки езофагогастроуденальної зони.
- Внутрішньочерепні крововиливи, нейтропенії (в основному, в перші 2 тижні лікування).
- Алергічні реакції (шкірний висип).
- Бронхоспазм.
- Гострий напад подагри через порушення екскреції уратів.
- Шум у голові, запаморочення, головний біль.
- Скороминуща гіперемія обличчя.
- Біль у ділянці серця.
- Тахі- або брадікардія.

Лікарські взаємодії

Підвищення ризику кровотеч при призначенні АСК з непрямыми антикоагулянтами, нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ); ослаблення дії гіпотензивних і сечогінних засобів; потенціювання дії гіпоглікемічних засобів.

Послаблюють ефект дипіридамола похідні ксантіну (наприклад, кофеїн), антациди; підсилюють – пероральні непрямі антикоагулянти, бета-лактамі антибіотики (пеніцилін, цефалоспорин), тетрациклін, хлорамфенікол. Дипіридамол підвищує гіпотензивну дію антигіпертензивних засобів, послаблює антихолінергічні властивості інгібіторів холінестерази. Гепарин підвищує ризик розвитку геморагічних ускладнень.

Запобіжні засоби

Слід уникати вживання натуральної кави та чаю (можливе послаблення ефекту) при прийомі дипіридамола.

Інші антиагреганти

До нової групи антиагрегантів відносять блокатори глікопротеїнових рецепторів Пб/Ша. Абциксимаб, тирофібан і ептифібатид – представники групи антагоністів глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів тромбоцитів. Пб/Ша-рецептори (альфа_{IIb}бета₃-інтегрини) розташовані на поверхні кров'яних пластинок. У результаті активації тромбоцитів конфігурація цих рецепторів змінюється та підвищує їх здібність до фіксації фібриногену та інших адгезивних білків. Пов'язання молекул фібриногену з Пб/Ша рецепторами різних тромбоцитів приводить до їх агрегації.

Фармакокінетика

Абциксимаб швидко та достатньо міцно з'єднується з глікопротеїнами Пб/Ша на поверхні тромбоцитів. Після внутрішньовенного (в/в) введення болюсу близько 2/3 лікарської речовини в найближчі декілька хвилин зв'язуються з глікопротеїнами Пб/Ша. При цьому $T_{1/2}$ складає близько 30 хв, і для підтримки постійної концентрації препарату в крові необхідна в/в інфузія. Після її закінчення концентрація абциксимабу знижується протягом 6 год. Молекули абциксимаба, що знаходяться в зв'язаному стані, здатні переходити на глікопротеїни Пб/Ша нових тромбоцитів, що надходять у циркуляцію. Тому антитромбоцитарна активність препарату зберігається достатньо довго – до 70 % рецепторів тромбоцитів залишаються неактивними через 12 год після в/в введення і невеликої кількості абциксимаба, пов'язаного з тромбоцитами, виявляється згодом принаймні 14 діб.

Тирофібан і ептифібатид є конкурентними антагоністами глікопротеїнів Пб/Ша на поверхні тромбоцитів, міцного зв'язку з ними не утворюють, і антитромботична дія цих засобів швидко зникає після зменшення їх концентрації у плазмі крові. Макси-

мальна концентрація досягається швидко. Ступінь пов'язання з білками 25 %. Період напіввиведення 2,5 год. Екскреція ліків приблизно на 50 % здійснюється з сечею.

Фармакодинаміка

Абциксимаб – Fab-фрагмент химерних людських-мишачих моноклональних антитіл 7Е3, він володіє високою спорідненістю з ІІb/ІІІa глікопротеїновими рецепторами тромбоцитів і зв'язується з ними на тривалий час (до 10-14 днів). Агрегація тромбоцитів порушується на її кінцевому етапі в результаті блокади більше 80 % рецепторів. Після припинення введення препарату відбувається поступове (протягом 1-2 доби) відновлення агрегаційної здатності кров'яних пластинок.

Абциксимаб – неспецифічний ліганд, він також блокує рецептори вітронектину ендотеліоцитів, які залучені в міграцію ендотеліальних і гладком'язових клітин, а також рецептори Mac-1 на активованих моноцитах і нейтрофілах. Проте клінічне значення цих ефектів поки не ясне. Наявність антитіл до абциксимабу або до його комплексу з рецептором тромбоцитів може бути причиною анафілаксії і небезпечної тромбоцитопенії.

Доведена здатність препарату істотно покращувати прогноз у пацієнтів, ЧШВ, що піддалися, в першу чергу, у хворих з ГКС, а також у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Ефективність абциксимаба при консервативному лікуванні ГКС не доведена (на відміну від ептіфібаіда і тирофібана). Досліджуються можливості комбінації препарату та інших антагоністів глікопротеїнових ІІb/ІІІa рецепторів з тромболітиками при лікуванні ГКС з підйомом ST.

Ептіфібаід – блокатор глікопротеїнових ІІb/ІІІa рецепторів тромбоцитів з класу RGD-миметиків. Принципово механізм дії схожий на абциксимаб, проте ептіфібаід володіє селективністю у відношенні до ІІb/ІІІa рецепторів.

Дія ептіфібаіду настає відразу ж після в/в введення в дозі 180 мкг/кг. Пригнічення агрегації носить зворотний характер. Через 4 год після припинення в/в інфузії в дозі 2 мкг/кг/хв функція тромбоцитів досягає більше 50 % початкового рівня. На відміну від абциксимабу препарат, ймовірно, ефективний при консервативному лікуванні ГКС.

Порівняльна характеристика блокаторів глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa наведена в табл. 2.11.

Показання до застосування

- Профілактика тромбозу та реоклюзії у зв'язку з проведенням ЧШВ (у т. ч. з установкою стента) у пацієнтів з ГКС (з підйомом і без підйому сегменту ST), у пацієнтів з групи високого ризику.
- ГКС без підйому ST (у поєднанні з АСК, нефракційованого гепарину (НФГ) або низькомолекулярного гепарину (НМГ), а також можливо з тиклопідином) для запобігання тромбоутворення.

- При лікуванні хворих на ДВЗ-синдром (у комбінації з гепарином), при інфекційному токсикозі, септицемії (шок) – для **дипіридамолу**.
- При обезводненні; у хворих з протезами клапанів серця; при проведенні гемодіалізу – для **дипіридамолу**.

Таблиця 2.11

Порівняльна характеристика блокаторів глікопротеїнових рецепторів Пб/Ша

Препарат	Тип препарату	Молекулярна вага, дальтон	Період напіввиведення з плазми	50 % нормалізація ф-ції тромбоцитів (після припинення введення)
Абциксимаб	Антитіло	50 000	Короткий (хв)	12 год
Ептифібатид	Пептид 800	800	Тривалий (2-3 год)	4 год
Тирофібан	Непептидний препарат	500	Тривалий (2-3 год)	4 год

Застосування при ГКС

Абциксимаб вводять в/в болюсно (за 10-60 хв до ЧШВ) у дозі 0,25 мг/кг, потім 0,125 мкг/кг/хв (макс 10 мкг/хв) протягом 12-24 год.

Ептифібатид вводять в/в струменево болюсом в дозі 180 мкг/кг протягом 1-2 хв, потім крапельно – в дозі 2 мкг/кг/хв (при рівні сироваткового креатиніна до 2 мг/дл), у дозі 1 мкг/кг/хв (при рівні креатиніна 2-4 мг/дл) протягом 72 год або до виписки. За необхідності час лікування можна збільшити до 96 год максимально. Якщо планують ЧШВ, ептифібатид починають вводити безпосередньо перед операцією і продовжують не менше 12 год. Активований час згортання крові необхідно контролювати на рівні 200-300 с.

Запобіжні засоби

Абциксимаб необхідно набирати у шприц через фільтр 0,2-0,22 мікрон з низьким рівнем скріплення білків для зменшення імовірності розвитку тромбоцитопенії через наявність білкових домішок. Не рекомендується застосовувати абциксимаб після ангіопластики, якщо після операції вводився декстран. Контроль коагуляції здійснюють початково, кожні 15-30 хв протягом ангіопластики і кожні 12 год до видалення катетерів. Оцінюють показники: активований час згортання крові (на рівні 300-350 с), зміст гемоглобіну, гематокрит, число тромбоцитів.

Протипоказання

- Внутрішня кровотеча; кровотеча з ШКТ в анамнезі (протягом останніх 6 тижнів).
- Порушення мозкового кровообігу (в т. ч. в анамнезі в межах 2 років або за наявності значних резидуальних неврологічних проявів).
- Внутрішньочерепне новоутворення.
- Попередні порушення коагуляції (геморагічний діатез, тромбоцитопенія

< 100 г 109/л.

- Лікування непрямыми антикоагулянтами протягом 7 і більше днів).
- Обширна хірургічна операція або важка травма в попередні 1,5 міс.
- Важка артеріальна гіпертензія.
- Васкуліти.
- Вік до 18 років.
- Вагітність і годування грудьми.
- Великі хірургічні втручання протягом останніх 6 тижнів.
- Залежність від гемодіалізу у зв'язку з нирковою недостатністю.
- Одночасне застосування іншого інгібітора Пб/Ша рецепторів тромбоцитів для парентерального введення.
- Гіперчутливість до препарату.

Побічні ефекти

- Кровотечі (в т. ч. внутрішньочерепні, зачеревні).
- Брадикардія, АВ-блокада, гіпотензія.
- Диспепсія (нудота, блювота).
- Сплутання свідомості, порушення зору.
- Гіперімунні реакції (тромбоцитопенія, анемія, лейкоцитоз, плевральний випіт, пневмоніт, шкіряний висип, анафілактичний шок).

Ризик кровотеч підвищений у осіб старше 70 років і масою тіла менше 70 кг. Лікування важких кровотеч передбачає переливання тромбоцитарної маси.

Нові блокатори рецепторів тромбоцитів GP IIb/IIIa, що випускаються у формах для прийому всередину (ксемілофібан, фрадафібан і ін.), істотно розширюють можливості застосування лікарських засобів цієї групи з профілактичною метою.

Нові напрями у фармакології антиагрегантних препаратів

Рідогрель – комбінований інгібітор тромбоксан А₂-синтетази та антагоніст рецепторів до тромбоксану А₂/ендопироксиду простагландину пройшов випробування в дослідженні RAPT (Ridogrel Versus Aspirin Patency Trial – Рідогрель проти аспірину у відкритті коронарних артерій) у порівнянні з АСК у хворих на ГІМ, яким вводили стрептокіназу. Рідогрель не поліпшив розкриття коронарних судин за даними ангіографії, але при ретроспективному аналізі відзначено зниження частоти нових виниклих ішемічних нападів.

Тербогрель – інший препарат цієї групи, що є активним при пероральному застосуванні інгібітором тромбоксан А₂-синтетази та антагоністом рецепторів до тромбоксану А₂. У доклінічних дослідженнях показав здатність попереджати розвиток тромбозів. У пацієнтів з первинною легеневою гіпертензією тербогрель знижував зміст метаболітів тромбоксана на 98 %. У великої кількості пацієнтів його прийом

супроводжувався різким болем у нижніх кінцівках, що обмежувало клінічне застосування.

На сьогодні не вдалося перевершити АСК у її пригнічуючій дії на тромбоксан А₂. Певні клінічні перспективи можуть мати інші модифікації АСК, наприклад, як похідні, що сприяють вивільненню окису азоту. В експерименті АСК, що вивільняє окис азоту, знижувала частоту рестенозів порівняно з традиційною формою АСК.

Кангрелор і AZD6140

У стадії клінічного вивчення знаходяться два зворотні антагоністи рецепторів P2Y₁₂: *кангрелор і AZD6140*. Їх хімічна структура істотно відрізняється від структури засобів, які незворотно блокують рецептор P2Y₁₂.

Кангрелор вводиться в/в. Для прояву антитромбоцитарної активності не потрібне додаткове перетворення кангрелора. Його дія на тромбоцити настає швидко (практично негайно) і також швидко припиняється. Проведені окремі випробування показали, що у хворих, які підлягають ЧШВ, ефекти кангрелора подібні до ефектів інгібітора глікопротеїнів IIb/IIIa абциксімаба.

Порівняння ефективності кангрелора та клопідогреля здійснюється в CHAMPION-PCI – великому рандомізованому випробуванні у хворих на ГКС, яким потрібне виконання ЧШВ. У випробуванні вивчаються переважно гострі ефекти вживаних ліків, оскільки складеною первинною кінцевою крапкою є події (смерть, інфаркт міокарда або реваскуляризація через ішемію), події у перші 48 год.

AZD6140 – перший засіб для прийому всередину, що зворотно пригнічує функцію тромбоцитів (перший «зворотній антитромбоцитарний агент»). *AZD6140* впливає безпосередньо на рецептор P2Y₁₂, і не вимагає попереднього метаболічного активування. Дія настає швидко, пік пригнічення індукованої агрегації тромбоцитів досягається через 2-4 год після прийому.

Антагоністи рецепторів, що активуються протеазами

Могутнім стимулятором тромбоцитів є тромбін. Його утворення відбувається на поверхні активованих тромбоцитів після взаємодії тканинного чинника з чинниками згортання плазми крові. Дія тромбіна на тромбоцит частково здійснюється через 2 зчеплених з G-протеїном (G-protein coupled) специфічних рецептора, таких, що активуються протеазами (protease-activated receptors) – PAR1 і PAR4. PAR1 – рецептор з високою афіністю – є основним об'єктом дії тромбіну на тромбоцит. PAR4 зв'язує тромбін менш ефективно і доповнює дію PAR1 на пізніших стадіях активації тромбоциту.

Створені та випробовуються у якості антитромбоцитарних терапевтичних засобів антагоністи як PAR1, так і PAR4. Вивчається можливість одночасної дії на PAR1 і PAR4, яка імовірно дозволить досягти ефективнішого інгібування, викликаного тромбіном активування тромбоцитів, ніж вплив тільки на один з цих рецепторів.

У даний час проходять клінічні випробування двох антагоністів PAR1 – E5555 і SCH530348. Вивчаються безпека та переносимість E5555 у хворих із ГКС без підйому

сегменту ST, а також його дія на маркери запалення. SCH530348 порівнюється зі стандартним лікуванням (АСК, клопідогрель) у багатоцентровому рандомізованому великому випробуванні TRA•CER також на хворих із ГКС з підйомом сегменту ST. У випробуванні буде оцінена здатність SCH530348 попереджати судинні події протягом не менш ніж 1 року лікування.

Антагоністи адгезії тромбоцитів

Адгезія тромбоцитів визнана первинним етапом тромбогенезу, важлива як для виникнення атеросклерозного процесу, так і для його прогресу. Створюються засоби, здатні впливати на адгезію тромбоцитів, перешкоджаючи їх взаємодії з субендотеліальними компонентами пошкодженої судинної стінки. Вивчається інгібітор колагену **C1qTNF-зв'язаний протеїн-1**, який інгібує агрегацію тромбоцитів, блокуючи здатність чинника Віллебранда зв'язуватися з колагеном, таким чином перериваючи адгезію і тромбогенез.

Інша речовина, що вивчається, – **DZ-697b** – здатна селективно інгібувати агрегацію тромбоцитів, викликану колагеном або чинником Віллебранда у людини *ex vivo*. У експерименті на тваринах вона справляла більшу від АСК антитромбоцитарну й антитромботичну дію з меншим ризиком кровотечі.

До втручань, потенційно здатних гальмувати адгезію тромбоцитів, відноситься і застосування **моноклональних антитіл** проти чинника Віллебранда і глікопротеїнів Ib і VI.

Тести для контролю

1. Викладач 54 років скаржиться на нападоподібні болі за грудиною тривалістю до 20 хв. Стан погіршився 2 доби тому, напередодні переніс ГРЗ. Тони серця приглушені, акцент II тону над аортою. АТ = 180/100 мм рт. ст., пульс – 80 за хв. Живіт м'який, печінка біля краю реберної дуги. На ЕКГ у динаміці негативний зубець Т в V2- V5. Який препарат вибору вважається обов'язковим для лікування на догоспітальному етапі?
А. Ацетилсаліцилова кислота.
В. Актилізе.
С. Ніфедипін.
D. Триметазидин.
Е. Дигоксин.
2. Хворий Н., 45 років, 3 місяці тому переніс крупновогнещевий інфаркт міокарда; скарг не пред'являє. Об'єктивно: АТ 150/90 мм рт. ст. ЧСС – 92 за хв. Тони серця приглушені. Печінка біля краю реберної дуги, периферичних набряків немає. На ЕКГ: рубцеві зміни в ділянці задньої стінки лівого шлуночка. Супутньої патології немає. Яку комбінацію ліків можна призначити для найбільш ефективної профілактики повторного інфаркту міокарда?
А. Дипіридамо́л + нітрогліцерин.
В. Тиклопідин + нітрогліцерин.
С. Ацетилсаліцилова кислота + метопролола тартрат.
D. Дипіридамо́л + триметазидин.

3. Який з наведених нижче антитромбоцитарних препаратів Ви призначите пацієнтові на гострий інфаркт міокарда та алергією на АСК в анамнезі?
- А. Фенілін.
 - В. Клопідогрель.
 - С. Тиклопідин.
 - Д. Пентоксифілін.
 - Е. Дипіридамо́л.

B01AD. Ферменти

Антитромботичні засоби, ферменти – клас лікарських засобів, руйнуючих фібрин нещодавно утвореного тромбу; активатори плазміногену, що переводять неактивний білок плазміноген крові в активний фермент плазмін з лізисом фібрину та руйнуванням тромбу.

Історична довідка

Перші передумови антитромботичної терапії у 1933 р. описав Тіллет В. С. У 1938 р. встановлено виділення бета-гемолітичним стрептококом групи А ферменту стрептокінази і у 1940 р. описано механізм його дії.

Клінічні застосування тромболітичних препаратів при гострому інфаркті міокарда (ГІМ) були зроблені в 1958 р. Джоном Флетчером. Є. І. Чазов, Г. В. Андреєнко у 1961 р., В. М. Панченко у 1964 р., Л. І. Олейнікова в 1965 р. опублікували результати спостережень, які показали, що введення фібринолізину хворим на ГІМ зменшує об'єм поразки міокарда і сприяє швидшому відновленню електрокардіограми (ЕКГ) зі зменшенням смертності серед пацієнтів.

У 1976 р. Чазов Є. І. та ін. здійснили успішне введення фібринолізину в коронарну артерію при ГІМ, а також опублікували статтю про внутрішньокоронарний лізис тромбу за допомогою «Стрептази».

У 1977 р. виділено одноланцюговий профермент урокіназу, який отримав назву проурокінази. З 1978 р. застосовується технологія рекомбінантної ДНК, у тому числі для отримання рекомбінантного тканинного активатора плазміногену – РТАП та тканинного активатора плазміногену – ТАП.

У 1985 р. розпочато комерційне виробництво рекомбінантного ДНК-похідного тканинного активатора плазміногену (РТАП).

У 1986 р. Ван де Верф зробив перше повідомлення про застосування проурокінази (саруплази) у людини.

З початку 90-х років тромболітична терапія увійшла до переліку обов'язкових заходів при ГІМ.

Класифікації ферментів

АТС класифікація

В: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ ТА ГЕМОПОЕЗ

B01A Антитромботичні засоби

B01AD Ферменти

B01AD01 Стрептокіназа

B01AD02 Альтеплаза

B01AD04 Урокіназа

B01AD11 Тенектеплаза
B01A005 Фібринолізин

Класифікація антитромботичних ферментів залежно від механізму дії

- Прямої дії:
 - фібринолізин.
- Непрямої дії:
 - стрептокіназа;
 - урокіназа.

Класифікація антитромботичних ферментів за поколіннями

- Ферменти I покоління – фібриннеспецифічні (фібриноліз і фібриногеноліз).
- Ферменти II покоління – фібринспецифічні (володіють високою тропністю до фібрину тромбу і викликають тільки фібриноліз).

До I покоління відносяться стрептокіназа (стрептаза, стрептоліаза, стрептодеказа) – продукт життєдіяльності бета-гемолітичного стрептокока та урокінази, що отримується з сечі.

До II покоління відносяться:

- ацетильований плазміноген-стрептокіназний активований комплекс (1:1) (АПСАК, аністреплаза), що представляє собою стрептокіназу, оточену на людському плазміногені, який в свою чергу служить провідником до фібрину тромба;
- альтеплаза – рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (РТАП, отримують з культури клітин меланоми людини);
- проурокіназа (утворюється в нирках).

Фармакокінетика

Стрептокіназа

Максимальний фібринолітичний ефект спостерігається через 45 хв. $T_{1/2}$ складає 23 хв. Після закінчення інфузії ефект зберігається протягом декількох годин, подовження тромбінового часу зберігається до 24 год унаслідок одночасного зниження фібриногену і збільшення числа циркулюючих продуктів деградації фібрину і фібриногену. Стрептокіназа активує не тільки тканинний фібриноліз (дія спрямована на розчинення тромбу), але й системний фібриноліз (розщеплення фібриногену крові), у зв'язку з цим може розвинути кровотеча (унаслідок гіпофібриногенемії). Найбільш ефективна при свіжих згустках фібрину (до ретракції). При інтракоронарному введенні тромболізіс наступає через 1 год. Стрептокіназа біотрансформується в печінці шляхом гідролізу; виводиться в невеликій кількості нирками. При захворюваннях печінки кліренс сповільнений, ниркова недостатність не впливає на кліренс.

Альтеплаза

Препарат швидко виводиться з кровоносного русла і метаболізується печінкою (кліренс з плазми крові 550-680 мл/хв). Відповідний період напіввиведення складає 4-5 хв (через 20 хв менше 10 % початкової концентрації препарату залишається в плазмі крові). Вміст залишкової кількості речовини в глибоких тканинних структурах складає 40-хвилинний період напіввиведення препарату.

Урокіназа

Препарат метаболізується в печінці. Неактивні продукти деградації виводяться із жовчю та сечею. $T_{1/2}$ урокінази – близько 10-20 хв. Клінічно час дії залежить від тривалості впливу активованого плазміну. Зниження рівня плазміногену та фібриногену, а також підвищення вмісту продуктів розпаду фібрину та фібриногену, яке викликане введенням урокінази, зберігається протягом 12-24 год після закінчення інфузії.

Тенектеплаза

Препарат виводиться з крові після зв'язання зі специфічними рецепторами печінки і метаболізується з утворенням пептидних фрагментів. Зв'язування з рецепторами печінки менше, що забезпечує найтриваліший період напіввиведення. Після однократного внутрішньовенного (в/в) болюсного введення пацієнтам на ГІМ відзначають двофазну елімінацію антигену тенектеплази з плазми крові. Кліренс не залежить від дози (в межах терапевтичних доз). Первинний період напіввиведення складає $24 \pm 5,5$ хв. Термінальний період напіввиведення складає 129 ± 87 хв, кліренс з плазми крові – 119 ± 49 мл/хв. При підвищеній масі тіла спостерігається помірне збільшення показника кліренсу плазми, із збільшенням віку відзначається зменшення цього показника. У жінок показники кліренсу плазми зазвичай нижче, ніж у чоловіків, що може пояснюватися нижчою масою тіла у жінок.

Фармакокінетика **фібринолізину** не вивчалася.

Порівняльна характеристика найбільш поширених антитромботичних ферментів представлена в табл. 2.12.

Таблиця 2.12

Порівняльна характеристика найбільш поширених антитромботичних ферментів

Препарат	Фібрин-специфічність	Метаболізм	$T_{1/2}$, хв	Антигенність	Спосіб введення
Стрептокіназа	-	Печінка	18-23	+	В/в інфузія
Альтеплаза (рекомбінантний тканинний активатор плазміногену)	++	Печінка	3-8	-	В/в болюс+ інфузія
Урокіназа	-	Печінка	14-20	-	В/в інфузія
Тенектеплаза	+++	Печінка	18-20	-	В/в болюс

Фармакодинаміка

Результуючою дією препаратів I покоління є фібриноліз і фібриногеноліз, що приводить до підвищеної кровоточивості.

Особливістю ферментів II покоління є висока тромбофібриноспецифічність. Якщо всі фібринолітики розташувати у ряду зниження тромбоспецифічності, він буде наступним: ТАП > проурокиназа > АПСАК > стрептокиназа > урокиназа. Системна дія (фібриногемоліз) практично відсутня. Механізм дії прямий (відразу взаємодіють з плазміногеном) і за ефективністю вони перевершують фібринолітики I покоління: реперфузія спостерігається в середньому в 75-80 % проти 40-50 % для препаратів I покоління.

Стрептокиназа

Препарат має фібринолітичну активність, що обумовлено здатністю взаємодіяти з плазміногеном крові. Комплекс стрептокинази з плазміногеном здатний викликати лізис фібрину в згустках крові, інактивувати фібриноген, а також чинники V і VII згортання крові, розчиняти тромби, діючи як на їх поверхні, так і зсередини.

Стрептокиназа – це стрептококовий білок з антигенними властивостями, тому можлива її нейтралізація в організмі відповідними антитілами.

При в/в інфузії знижує артеріальний тиск (АТ) і загальний периферичний опір судин (ЗПОС) з подальшим зменшенням хвилинного об'єму крові (ХОК), у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) покращує функцію лівого шлуночку (ЛШ). Зменшує число тромботичних ускладнень при захворюваннях серцево-судинної системи (ССС) і смертельних результатів від тромбоемболії легеневої артерії.

Альтеплаза

Рекомбінантний людський активатор плазміногену тканинного типу, глікопротеїн, який перетворює плазміноген безпосередньо в плазмін. При в/в введенні знаходиться в кровообігу в неактивному вигляді до тих пір, поки не зв'язується з фібрином, після чого стимулює перетворення плазміногену в плазмін, який розчиняє згустки фібрину.

У зв'язку з відносною фібриноспецифічністю альтеплаза в дозі 100 мг викликає зниження рівня циркулюючого фібриногену приблизно на 60 % протягом 4 год. Цей рівень зазвичай відновлюється більш ніж на 80 % через 24 год. Плазміноген і альфа-2-антиплазмін знижуються відповідно на 20 і 35 % через 4 год; через 24 год їх рівень знову зростає до 80 %. Тільки у декількох пацієнтів відзначали значне і тривале зниження рівня циркулюючого фібриногену.

Урокиназа

Протеолітичний фермент з амінокислотою серіном як активний центр (серинова протеаза). Фермент здатний проникати в тромб і як прямий активатор плазміногену перетворювати плазміноген на плазмін за допомогою гідролізу аргинін-валінового зв'язку. Плазмін руйнує фібрин, внаслідок чого відбувається розчинення тромбу (на відміну від дії антикоагулянтів, які лише інгібують утворення тромбу). Активність

урокинази призводить до дозозалежного зниження рівнів плазміногену і фібрину, а також збільшує рівні продуктів розпаду фібрину і фібриногену, що обумовлює антикоагулянтний ефект і підсилює ефект гепарину.

Тенектеплаза

Рекомбінантний фібринспецифічний активатор плазміногену, отриманий з природного тканинного активатора плазміногену (ТАП) шляхом модифікації структури білка в трьох місцях. Зв'язується з компонентами фібринового тромбу і вибірково перетворює пов'язаний з тромбом плазміноген на плазмін, який розщеплює фібринову основу тромбу. В порівнянні з нативним ТАП тенектеплаза має велику фібриноспецифічність і більшу стійкість до інактивації під впливом ендогенного інгібітора (РА-1).

Після призначення відзначають дозозалежне поглинання альфа-2-антиплазміна з подальшим підвищенням рівня системного плазміну, що не впливає на ефект від активації плазміногену. Понижену концентрацію фібриногену (менше 15 %) і плазміногену (менше 25 %) відзначають у пацієнтів, які отримували тенектеплазу в максимальній дозі (10 000 одиниць дії (ОД)). Утворення антитіл до тенектеплази не відзначається (за період 30 днів).

Фібринолізин

Компонент крові людини, яку отримують при ферментативній активації трипсином профібринолізину плазми крові людини. Активність визначають біологічним шляхом за здатністю лізувати свіжий стандартний згусток фібрину впродовж 30 хв при температурі 37 °С.

За характером дії фібринолізин може розглядатися як тканинна протеїназа (тканинний протеолітичний фермент). Механізм дії пов'язаний з його здатністю розщеплювати нитки фібрину (діє як протеолітичний фермент). Найбільший ефект досягається при ранньому застосуванні при патологічних процесах, які супроводжуються випаданням згустків фібрину і утворенням тромбів.

У зв'язку з вказаними властивостями, фібринолізин застосовують для лікування захворювань, що супроводжуються внутрішньосудинним випаданням згустків фібрину і утворенням тромбів.

Показання до застосування

- Масивна тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) з важкими розладами гемодинаміки давністю до 5-7 днів.
- Тромбоз магістральних артерій при неможливості екстреного хірургічного лікування (тромбоз центральної артерії і вени сітківки, тромбоз артеріовенозних шунтів) давністю до 3 днів (для стрептокінази й урокінази).
- ГІМ з підйомом сегменту ST на ЕКГ давністю не більше 6 год.
- Важкий проксимальний тромбоз глибоких вен.
- Нестабільна стенокардія.

Протипоказання до призначення

Абсолютні протипоказання:

- гостро розвинена аневризма серця;
- легеневі кровотечі, активний туберкульоз;
- нещодавно перенесена операція або біопсія (не менше 2 тижнів), травма або хірургічне втручання;
- гостра внутрішня кровотеча;
- нещодавня (до 10 днів) серйозна кровотеча з шлунково-кишкового тракту або сечостатевого шляхів;
- нещодавня (протягом 10 днів) обширна операція, травма з можливим пошкодженням внутрішніх органів (наприклад, після серцево-легеневої реанімації) або біопсія внутрішніх органів;
- нещодавня (протягом 2 місяців) травма або операція на головному або спинному мозку;
- неконтрольована артеріальна гіпертензія (АТ вище 200/120 мм рт. ст.);
- геморагічний діатез, включаючи тромбоцитопенію (число тромбоцитів менше 100 000 в 1 мм³);
- виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (у фазі загострення і 1 місяць після рубцювання); рак органів черевної порожнини;
- геморагічний інсульт в анамнезі, залишкові явища після перенесеного інсульту;
- підозра на аневризму аорти, що розширюється;
- алергічна реакція на тромболітичний препарат (за необхідності повторного введення стрептокінази або АПСАК).

Відносні протипоказання:

- у разі отримання супутньої пероральної антикоагулянтної терапії (міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) 1,3);
- важка артеріальна гіпертензія (АГ, АТ 180/110 мм рт. ст. або вище);
- захворювання, що поєднуються з підвищеним ризиком розвитку кровотечі, включаючи важкі захворювання печінки або нирок;
- судинне захворювання головного мозку;
- травма головного мозку, операція на головному або спинному мозку;
- кровотеча з шлунково-кишкового тракту або сечостатевого шляхів в анамнезі;
- тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок;
- наявність тромбу в порожнинах серця;
- гострий перикардит або інфекційний ендокардит;
- діабетична геморагічна ретинопатія;
- обширні опіки;
- вагітність;

- переломи кісток;
- попередня терапія стрептокіназою або АПСАК (особливо в перших 4-9 місяців), якщо передбачається повторне введення цих препаратів (інші тромболітичні препарати не протипоказані).

Дози та способи застосування

Антитромботичні ферменти можуть призначатися в/в системно і локально (інтракоронарно).

Стрептокіназу вводять коротким (при ГІМ) і тривалим (при периферичних артеріальних тромбозах) курсом. Останнім часом для зменшення геморагічних ускладнень застосовують короткий курс. Короткий курс: спочатку вводять повільною інфузією протягом 30 хв 100-250 тис. ОД (початкова доза) в комбінації з преднізолоном у дозі 30 мг. Далі інфузійне введення продовжують протягом 1-3 год до сумарної дози приблизно 1,5-2 млн ОД під контролем ЕКГ.

Тривалий курс: початкова доза – 100-250 тис. ОД поволі за 30 хв; далі протягом 16-20 по 100 тис./год, сумарна доза приблизно 2 млн ОД. При внутрішньокоронарному введенні: початкова доза 20 тис. ОД, що підтримує, – 2-4 тис. в 1 хв (30-90 хв).

При тромбозі периферичних артерій або вен для короткочасного лізису – в початковій дозі 250 тис. міжнародних одиниць (МО) в/в краплинно за 30 хв, а потім підтримуючі дози по 1,5 млн МО кожну годину протягом 6 год, максимальна доза за цикл – 9 млн МО. Можливе повторення 6-годинне введення наступного дня, яке проводиться не пізніше 5 дня з моменту здійснення першого курсу. У разі тривалого тромболізису – 250 тис. МО в/в краплинно протягом 30 хв, потім по 1 млн МО/год у вигляді інфузії тривалістю від 12 год до 3-5 днів (не більше). За необхідності – продовження терапії після перерви і з можливою заміною на інший гомологічний тромболітик.

При тромбозі коронарних судин – 1,5 млн МО протягом 60 хв з подальшим введенням гепарину в дозі 1 тис. МО/год. Ефект контролюють, визначаючи тромбіновий або частковий тромбoplastиновий час. Для довготривалого лізису при тромбозі периферичних судин вводять 250 тис. МО протягом 30 хв. Підтримуюча доза складає 100 тис. МО/год. При цьому досягається 2-4-кратне збільшення тромбінового часу через 6-8 год після початку лізису. Концентрація фібриногену в плазмі не повинна бути нижче за 1 г/л. Якщо через декілька годин тромбіновий час зростає більш ніж в 4 рази, підтримуюча доза повинна бути зменшена в 2 рази і застосовуватися до тих пір, поки показник тромбінового часу знов не стабілізується у вищезгаданому інтервалі.

Для лізису внутрішньокоронарного тромбу вводять інтракоронарно, за допомогою катетера 20 тис. МО, потім 2-4 тис. МО/хв, загальна доза – 140 тис. МО, протягом 30-40 хв або по 250-300 тис. МО протягом 30-60 хв. Введення не припиняють раніше ніж через 1 год, хоча реканалізація може розвинути швидше. Дітям – 1-10 тис. МО/кг протягом 20-30 хв, з подальшим тривалим вливанням по 1 тис. МО/кг/год.

Введення припиняють, коли спостерігається значна кровотеча в місці введення. Для профілактики ретромбозу призначають гепарин. Тривалість лікування не повинна перевищувати 5 днів.

Хворим на *гострий, підгострий, хронічний периферичний тромбоз і тромбоемболію* вводять по 1-2 тис. МО з інтервалами 3-5 хв. Тривалість і кількість залежать від локалізації і глибини оклюзії судини, максимально – 120 тис. МО за 3 год. Можливе одночасне проведення ангіопластики.

Альтеплаза

Альтеплазу слід вводити якомога раніше після виникнення симптомів тромбозу. Короткий курс: сумарна доза ТАП – 100 мг; вводять протягом 3 год. За 1 год вводять 10 мг болюсом в/в і 50 мг в/в краплинно; у подальші 2 год – по 20 мг/год в/в краплинно. Тривалий курс продовжується 6 год. Протягом години вводять 6 мг болюсом в/в і 54 мг и в/в краплинно; протягом 2-ої години – 20 мг в/в краплинно, подальші 4 год – зі швидкістю 5 мг/год в/в.

Інфаркт міокарда:

- 90-хвилинний (прискорений) режим введення для хворих на ІМ, лікування яких почали протягом 6 год після виникнення симптомів: 15 мг в/в болюсно, 50 мг у вигляді інфузії впродовж 30 хв, потім інфузія 35 мг впродовж 60 хв для досягнення максимальної дози 100 мг. Для пацієнтів з масою тіла менше 65 кг загальну дозу слід розраховувати щодо маси тіла: 15 мг в/в болюсно і 0,75 мг/кг маси тіла впродовж 30 хв (максимум 50 мг), потім інфузія 0,5 мг/кг впродовж 60 хв (максимум 35 мг);
- 3-годинний режим введення для пацієнтів, лікування яких почали впродовж 6-12 год після виникнення симптомів: 10 мг в/в болюсно, 50 мг у вигляді в/в краплинної інфузії впродовж першої години, наступні 2 год – інфузія по 10 мг кожні 30 хв до досягнення максимальної дози 100 мг впродовж 3 год.

Для пацієнтів з масою тіла 65 кг загальна доза не повинна перевищувати 1,5 мг/кг.

Максимально допустима доза альтеплази при гострому інфаркті міокарда складає 100 мг.

Допоміжна терапія – супутня антитромботична терапія рекомендується міжнародними рекомендаціями, що діють, щодо лікування пацієнтів на ІМ з елевацією сегменту ST.

Тромбоемболія легеневої артерії

Загальну дозу 100 мг слід ввести впродовж 2 год. Найбільш поширений досвід застосування в такому режимі: 10 мг в/в струменево впродовж 1-2 хв, 90 мг у вигляді в/в краплинної інфузії впродовж 2 год. Для пацієнтів з масою тіла 65 кг загальна доза не повинна перевищувати 1,5 мг/кг. *Допоміжна терапія* – після застосування альтеплази слід почати (або продовжити) лікування гепарином, якщо значення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) менше подвійної верхньої межі

норми. Інфузію слід регулювати відповідно АЧТВ впродовж 50-70 з (у 1,5-2,5 рази більше початкового рівня).

Ішемічний інсульт

Доза, що рекомендується, складає 0,9 мг/кг (максимум 90 мг) і вводиться інфузійно краплинно впродовж 60 хв. 10 % загальної дози спочатку призначають в/в струменево. Терапію слід почати якомога раніше впродовж перших 3 год після виникнення симптомів. *Допоміжна терапія* – безпека та ефективність цього режиму з супутнім застосуванням гепарину й ацетилсаліцилової кислоти (АСК) в перші 24 год після виникнення симптомів у достатній мірі не досліджені. Тому в перші 24 год після терапії альтеплазою при ішемічному інсульті слід уникати призначення АСК або гепарину в/в. Якщо гепарин необхідно застосовувати за іншими показаннями (наприклад, запобігання тромбозу глибоких вен), його доза не повинна перевищувати 10000 МО на добу підшкіряно (п/ш).

Урокіназа

Препарат вводиться в/в краплинно або струменево, дозу підбирають індивідуально. Збільшення тромбінового часу в 3-5 разів по відношенню до норми вважається оптимальним для досягнення адекватного ефекту. Контролюються стандартні параметри згортання крові з метою вибору на їх основі дозування.

Внутрішньоартеріальне (в/а) і в/в крапельне, місцеве (внутрішньоочне, внутрішньоплевральне, внутрішньокоронарне) введення. Активну речовину розводять безпосередньо перед вживанням у 0,9 % розчині NaCl або 5 % розчині декстрази. Терапію поєднують з постійною в/в інфузією гепарину під контролем АЧТЧ.

Тромбоз глибоких вен: початкова доза – 4 400 МО/кг, для пацієнтів з підвищеним ризиком – 150 000 МО протягом 10-20 хв; підтримуюча доза – 100 000 МО/год, для пацієнтів з підвищеним ризиком – 40 000-60 000 МО протягом 2-3 днів. Якщо бажаного ефекту не вдається досягти через 72 год, доза може бути збільшена.

Важка легенева емболія: початкова доза – 4 400 МО/кг протягом 10-20 хв; підтримуюча доза – 4 400 МО/кг/год протягом 12 год. Якщо бажаного ефекту не вдається досягти через 24 год, доза може бути збільшена.

Окклюзія периферичних судин: 4 000 МО/хв (240 000 МО/год) вводиться інфузійно в інтраартеріальний катетер в перші 2-4 год, або до відновлення антероградного потоку крові (прохідності), потім – 1 000-2 000 МО/хв. Інфузія повинна бути припинена після завершення лізису тромбу, якщо артеріографія показує відсутність подальшого прогресу, або після закінчення 48 год після початку інфузії.

Блокування фібриновими згустками гемодіалітичних шунтів: для застосування з метою лізису тромбів в артеріовенозних шунтах препарат розчиняють у 2-3 мл фізіологічного розчину для отримання розчину з концентрацією від 5 000 до 25 000 МО/мл. Розчин вводять в обидві гілки артеріовенозного шунта. У разі потреби введення повторюють через 30-45 хв. Загальний час застосування препарату не повинен перевищувати 2 год.

Для попередження повторного утворення згустків після застосування урокінази необхідно почати лікування гепарином і пероральними антикоагулянтами в звичайних дозах з контролем стандартних параметрів коагулограми.

Тромбоемболія легеневої артерії: початкова доза – 4 тис. МО/кг протягом 15 хв, підтримуюча доза – 4 тис. МО/кг, протягом 12-24 год. Регіонарне введення в дозі 0,03-1 млн МО, розведений в 50 мл 0,9 % розчину NaCl, протягом від 5 хв до 2 год, проводять з використанням ангиографічного катетера.

Артеріальний і венозний тромбоз, артеріальна тромбоемболія: початкова доза – 1,5 тис. МО/кг, протягом 30-60 хв, підтримуюча доза – 1-2 тис. МО/кг/год, яка при застосуванні протягом 24 год не викликає генералізованого протеолізу, але забезпечує фібриноліз на рівні тромбу; лікування у поєднанні з гепаринотерапією триває до дезоблітерації тромбу.

При інфаркті міокарда і при важкій тромбоемболії легеневої артерії – 15 тис. МО/кг у вигляді єдиної ін'єкції тривалістю 10 хв. Інтракоронарно вводять спільно з профібринолізином (плазміногеном). Місцеві інстиляції: при тромбозі шунтів, кровотечі в передній камері ока – 5-30 тис. МО. При гемофтальмі: розчин, що містить 5-25 тис. МО у 0,3-0,5 мл бідистильованої води, вводять у склоподібне тіло.

При гифемі (крововиливи в передню камеру ока): 5-25 тис. МО розводять у 2 мл стерильної бідистильованої води і вводять у склоподібне тіло (після аспірації еквівалентного йому об'єму).

При тромбозі артеріовенозного шунта: 5-25 тис. МО розводять у 0,9 % розчині NaCl, вводять безпосередньо в тромбований шунт і залишають в ньому на 1-2 год. Після припинення терапії – в/в краплинно, гепарин 5-10 тис. ОД з інтервалом 12 год, під контролем тромбінового часу.

Тенектеплаза

Доза тенектеплази розраховується залежно від маси тіла, максимальна доза не повинна перевищувати 10 тис. ОД (50 мг тенектеплази). Необхідна доза вводиться шляхом швидкої одноразової в/в ін'єкції протягом 5-10 секунд.

Встановлений раніше катетер для в/в введення тільки 0,9 % розчину натрію хлориду може бути використаний для введення тенектеплази.

Об'єм розчину для введення необхідної дози: 6 мл (6 тис. ОД або 30 мг тенектеплази) – при масі тіла менше 60 кг, 7 мл – при масі тіла 60-70 кг (7 тис. ОД або 35 мг), 8 мл (8 тис. ОД або 40 мг) – при масі тіла 70-80 кг, 9 мл (9 тис. ОД або 45 мг) – при масі тіла 80-90 кг, 1 мл (10 тис. ОД або 50 мг) – при масі тіла більше 90 кг. Встановлений раніше катетер для в/в введення тільки 0,9 % розчину NaCl, може бути використаний для введення тенектеплази. Для ефективності терапії тенектеплазою необхідне застосування АСК і гепарину (доза визначається залежно від ваги). Початкова доза, що рекомендується, АСК для прийому всередину складає 150-325 мг/добу.

Фібринолізин

Вводять в/в краплинно. Фібринолізин, що знаходиться в сухому вигляді у флаконі, розчиняють у стерильному ізотонічному розчині натрію хлориду з розрахунку 100-160 ОД препарату в 1 мл. Розчини готують безпосередньо перед застосуванням, оскільки при стоянні (в умовах кімнатної температури) вони втрачають активність. До розчину фібринолізину додають гепарин з розрахунку 10 тис. ОД на кожні 20 тис. ОД фібринолізину, і суміш вводять у вену з початковою швидкістю 10-15 крапель на хвилину. При гарній переносимості швидкість введення збільшують до 15-20 крапель на хвилину. Добова доза фібринолізину складає зазвичай 20-40 тис. ОД; тривалість введення 3-4 год (5-8 тис. ОД на год). Після закінчення введення фібринолізину з гепарином продовжують вводити гепарин по 40-60 тис. ОД на добу в/в або внутрішньом'язово (в/м) протягом 2-3 діб; потім дозу гепарину поступово зменшують і переходять на прийом всередину антагоністів вітаміну К.

Застосовувати фібринолізин слід під контролем показників згортаючої системи крові. Відразу ж після закінчення введення фібринолізину визначають вміст протромбіну (який повинен знизитися до 40-30 %), час загального згортання крові (яке повинне збільшитися не більше ніж в 2 рази), а також вміст фібриногену в плазмі (який повинен зменшуватися, але не нижче за 1 г/л).

Побічні ефекти

Можливе виникнення кровотечі будь-якої локалізації або порожнини тіла.

Типи кровотеч, пов'язаних з тромболітичною терапією, можуть бути розділені на дві основні категорії:

- поверхневі кровотечі, зазвичай у місці ін'єкції;
- внутрішні кровотечі будь-якої локалізації або порожнини тіла.

З внутрішньочерепним крововиливом можуть бути пов'язані такі неврологічні симптоми, як сонливість, афазія, геміпарез, судоми.

Порушення з боку імунної системи (1/1000, $\leq 1/100$): анафілактоїдні реакції (включаючи шкірний висип, кропив'янку, бронхоспазм, набряк гортані) – для препаратів, що містять стрептокіназу.

Порушення з боку ЦНС (1/1 000, $\leq 1/100$): внутрішньочерепний крововилив (наприклад, крововилив у мозок, внутрішньочерепна гематома, геморагічний інсульт, геморагічна трансформація інсульту, субарахноїдальний крововилив).

Порушення зору ($\leq 1/10\ 000$): внутрішньоочний крововилив.

Кардіологічні порушення (1/10): реперфузійні аритмії (асистолія, прискорена ідіовентрикулярна аритмія, екстрасистолія, фібриляція передсердь, передсердно-шлуночкова блокада (від I стадії до повної), брадикардія, тахікардія, шлуночкова екстрасистолія, шлуночкова фібриляція, шлуночкова тахікардія). Реперфузійні аритмії можуть привести до припинення серцевої діяльності із загрозою для життя, тому в разі виникнення потребують традиційної антиаритмічної терапії; (1/10 000, $\leq 1/1\ 000$):

гемоперікард. Гіпотензія (для стрептокінази); ретромбози (особливо висока частота при використанні ТАП – 24-48 %, для стрептокінази й урокінази складає не більше 15-20 %).

Судинні порушення (1/1 000, $\leq 1/100$): емболія (тромботична емболія – для препаратів, що містять стрептокіназу). Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення (1/100, $\leq 1/10$): епістаксис; (1/1 000, $\leq 1/100$): легенева кровотеча.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (1/100, $\leq 1/10$): кровотеча в ШКТ (наприклад, шлункова, виразкова, ректальна кровотеча, гематемезис, мелена, кровотеча з ротової порожнини), нудота, блювота; (1/1 000, $\leq 1/100$): кровотеча в ретроперитонеальний простір (наприклад, ретроперитонеальна гематома).

Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин (1/100, $\leq 1/10$): екхімоз.

Порушення з боку сечовивідної системи (1/100, $\leq 1/10$): урогенітальна кровотеча (наприклад, гематурія, кровотеча з сечостатевих органів).

Загальні порушення і реакції в місці введення (1/10): поверхнева кровотеча, зазвичай з пункції або пошкодженої судини.

При клінічному обстеженні (1/10): зниження АТ; (1/100, $\leq 1/10$): підвищення температури тіла.

Порушення, отруєння і процедурні ускладнення ($\leq 1/10\ 000$): жирова емболія (емболізація кристалами холестерину), що може привести до відповідних наслідків у пов'язаних з нею органах.

Хірургічні та медичні процедури: (1/100, $\leq 1/10$): необхідність переливання цільної крові.

Особливі вказівки до застосування

Лікування антитромботичними ферментами необхідно проводити під ретельним контролем системи згортання крові. Слід дотримуватися особливої обережності при призначенні пацієнтам у віці старше 70 років.

При передозуванні рекомендовано введення інгібіторів фібринолізу (непрямого типу дії): епсилон-амінокапронова кислота, контрикал, транексамова кислота.

При виникненні ретромбозів рекомендується введення ТАП. Препарати стрептокінази вводити повторно протипоказано у зв'язку з утворенням антитіл.

У разі виникнення серйозної кровотечі слід пам'ятати про можливість призначення протаміну. В окремих випадках, коли перераховані заходи консервативного лікування є неефективними, може бути показане раціональне введення трансфузійних препаратів. Трансфузійне введення кріопреципиту, свіжозамороженої плазми і тромбоцитів може бути призначено відповідно до клінічних і лабораторних показників, які визначаються окремо після кожного введення. Інфузію кріопреципиту бажано проводити до досягнення концентрації фібриногену близько 1 г/л. Можливе застосування антифібринолітичних засобів.

Коронарний тромболізис може супроводжуватися виникненням аритмії, яка пов'язана з реперфузією.

Застосування тенектеплази може супроводжуватися збільшенням ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з тромбозом лівих відділів серця, в т. ч. при стенозі мітрального клапану або фібриляції передсердь. Утворення антитіл до молекули тенектеплази після лікування не виявлене, проте досвід повторного застосування тенектеплази відсутній.

Фібринолізин є білком і має антигенні властивості. Тому при введенні можуть розвинутиися неспецифічні реакції на білок: гіперемія обличчя, біль по ходу вени, в яку вводять розчин, біль за грудиною і в животі, озноб, підвищення температури тіла, кропивниця та інші. Для зняття явищ зменшують швидкість введення, а при більш вираженій реакції і зовсім припиняють його. Застосовують також антигістамінні препарати.

Вагітність і лактація

Стрептокіназу протипоказано вводити в першому триместрі вагітності.

Клінічний досвід застосування альтеплази при вагітності обмежений. У експериментальних дослідженнях показано, що альтеплаза не проникає через плацентарний бар'єр у щурів; негативного впливу на плід не виявлено.

Урокіназа – при вагітності концентрація антиурокіназних тіл поступово збільшується до пологів, роблячи лікування неефективним.

Досвід застосування тенектеплази у вагітних жінок відсутній. Немає даних про виведення тенектеплази з грудним молоком.

Фібринолізин – досвід застосування препарату у вагітних і у жінок в період лактації відсутній.

Слід співвідносити ступінь можливого ризику та передбачуваної користі при призначенні препарату у разі розвитку ГІМ під час вагітності та лактації.

Взаємодія антитромботичних ферментів з іншими лікарськими засобами

Антикоагулянти – посилення ризику геморагічних ускладнень; зменшення ризику ретромбозу.

Гіпотензивні засоби – посилення артеріальної гіпотензії при поєднанні зі стрептокіназою.

Цефалоспорини (цефамандол, цефоперазон, цефотетан) – посилення гіпотромбемії і збільшення ризику геморагічних ускладнень.

Кортикостероїди, нестероїдні протизапальні засоби, етакринова кислота – ульцерогенність, збільшення ризику кровотеч із ШКТ.

Антиагреганти – профілактика ретромбозів, збільшення ризику геморагічних ускладнень.

Тести для контролю

1. Чоловік 48 років пред'являє скарги на сильний біль пекучого характеру за грудиною, який віддає у ліву руку. Біль з'явився 3 год тому після психоемоційної напруги. Об-но: у легенях дихання везикулярне, ЧД = 18/хв. Тони серця приглушені, ЧСС=ПС= 86 за 1 хв, АТ 130/80 мм рт. ст. На ЕКГ у грудних відведеннях підйом сегменту ST на 3-4 мм над ізолінією, високі зубці Т. Діагностовано інфаркт міокарда. Який напрям у лікуванні є найбільш актуальним у цей час?
А. Антикоагулянтна терапія.
В. Аорто-коронарне шунтування.
С. Тромболітична терапія.
D. Балонна ангіопластика.
Е. Лікування антиагрегантними препаратами.
2. У лікарню доставлена хвора 59 років зі скаргами на болі ангінозного типу тривалістю більше 1 год, ядуха, положення у ліжку напівсидячи. Об-но: ЧД = 24 за хв, ЧСС = Пс = 92 за хв, у легенях вологі дрібнопузирчасті хрипи в нижніх відділах. АТ – 110/60 мм рт. ст., пульс 92 за 1 хв, тони серця приглушені. На ЕКГ: підйом сегмента ST на 5 мм у відведеннях V1-V4. Який метод лікування найбільш доцільний у цьому випадку?
А. Призначення тромболітичних препаратів.
В. Застосування бета-симпатомиметиків.
С. Застосування дигоксина з еуфіліном.
D. Призначення антагоністів кальцію.
3. Чоловік 45 років поступив до БІТ із приводу загрудинного болю й задишки. Біль почався 4 год тому. Діагностовано інфаркт міокарда. Об'єктивно: шкіра волога, над легенями в нижніх відділах вологі незв'язні хрипи. Артеріальний тиск 110/70 мм рт. ст., пульс – 72 уд/хв. На електрокардіограмі – підйом ST до 8 мм в V1-V 4-відведеннях, депресія ST в II, III, aVF. Який препарат є найбільш ефективним для поновлення коронарного кровотоку?
А. Гепарин.
В. Аспірин.
С. Тиклопідин.
D. Еноксапарин.
Е. Стрептокіназа.

В03. АНТИАНЕМІЧНІ ЗАСОБИ

В03А. ПРЕПАРАТИ ЗАЛІЗА

Фізіологічна роль заліза в організмі людини

Основною функцією заліза в організмі є перенесення кисню і участь в окислювально-відновних процесах (за допомогою десятків залізовмісних ферментів). Залізо входить до складу гемоглобіну, міоглобіну, цитохромів. Окрім еритроцитів, багато заліза знаходиться у клітинах мозку. Залізо грає важливу роль у процесах виділення енергії, у ферментативних реакціях, у забезпеченні імунних функцій, у метаболізмі холестерину.

В організм людини залізо поступає аліментарним шляхом. Харчові продукти тваринного походження містять залізо у найлегше засвоюваній формі. Деякі рослинні продукти також багаті на залізо, проте його засвоєння організмом відбувається важче. Вважається, що організм засвоює до 35 % «тваринного» заліза. Більше всього заліза в яловичині, яловичій печінці, рибі (тунець), гарбузі, устрицях, вівсяній крупі, какао, горосі, листовій зелені, пивних дріжджах, інжирі та родзинках.

В організмі дорослої людини міститься близько 3-5 г заліза; 2/3 його входить до складу гемоглобіну. Оптимальна інтенсивність надходження заліза в організм людини складає 10-20 мг/добу. Дефіцит заліза може розвинутиися, якщо надходження в організм буде менше 1 мг/добу. Поріг токсичності заліза для людини складає 200 мг/добу.

Класифікації препаратів заліза

АТС класифікація

В: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ ТА ГЕМОПОЕЗ

В03 Антианемічні засоби

В03А Препарати заліза

В02АА Заліза 2 + препарати для перорального призначення

В03АА02 Заліза фумарат

В03АА03 Заліза глюконат

В03АА07 Заліза сульфат

В03АВ Заліза 3 + препарати для перорального призначення

В03АВ05 Заліза поліізомальтозат

В03АВ09 Заліза протеїнсукцинілат

В03АС Заліза 3 + препарати для парентерального призначення

В03АС01 Декстриферон

В03АС02 Заліза оксиду сахаринат

В03АС06 Заліза 3 гідроксид декстран

В03АД Препарати заліза у комбінації з фолієвою кислотою

В03АД02 Заліза фумарат у комбінації з фолієвою кислотою

В03АД04 Декстриферон

B03AE Препарати заліза у комбінації з іншими препаратами

B03AE01 Препарати заліза у комбінації з вітаміном B12 і фолієвою кислотою

B03AE03 Препарати заліза у комбінації з полівітамінами

B02AE10 Препарати заліза у комбінації з іншими препаратами

Класифікація за хімічною структурою

У клінічній практиці використовують також *класифікацію препаратів заліза за хімічною структурою*:

- Солі заліза (двовалентного – частіше, і тривалентного – дуже рідко):
 - сульфат (ферроплекс, феррокаль, ферроградумет, тардиферон, сорбіфер);
 - глюконат (ферронал);
 - хлорид (гемофер);
 - фумарат (хеферол);
 - аскорбінат;
 - лактат.
- Комплекси тривалентного заліза з білками та сахарами (комплекс полімальтози з гідроокисом заліза – мальтофер, ферлатум, феррум лек).
- Комбіновані препарати:
 - з солями міді та марганцю – тотема;
 - з фолієвою кислотою – гіно-тардиферон, ферро-фольгамма;
 - з аскорбіновою кислотою – сорбіфер-дурулес, ферроплекс.

Класифікація за способом введення препаратів заліза

- Препарати заліза для перорального прийому.
- Препарати заліза для парентерального введення (комплекс декстрана з гідроксидом заліза (III)).

Фармакокінетика

Обмін заліза в організмі людини включає наступні процеси:

1. Всмоктування у кишківнику

Залізо абсорбується переважно у дванадцятипалій і проксимальних відділах тонкої кишки. У кишківнику людини із їжі всмоктується приблизно 1-2 мг заліза на добу. Ступінь абсорбції заліза залежить як від його кількості у споживаній їжі, так і від біодоступності.

2. Транспорт до тканин (трансферин)

Обмін заліза між тканинними депо здійснюється специфічним переносником – плазматичним білком трансферином, який є ІЗ-глобуліном, що синтезується в печінці. У нормі концентрація трансферина в плазмі складає 250 мг/дл, що дозволяє плазмі зв'язувати 250-400 мг заліза на 100 мл. Це так звана загальна залізовв'язуюча здатність сироватки (ЗЗЗС). У нормі трансферин насичений залізом на 20-45 %.

3. Утилізація тканинами (міоглобін, гем, негемові ферменти)

Чим вище насичення трансферина залізом, тим вище утилізація заліза тканинами.

4. Депонування (феритин, гемосидерин)

У молекулі феритину залізо локалізується усередині протеїнової оболонки (апоферитин), яка може поглинати Fe^{2+} і окисляти його до Fe^{3+} . Синтез апоферитина стимулюється залізом. У нормі концентрація феритину в сироватці тісно корелює з його запасами у депо, при цьому концентрація феритину, рівна 1 мкг/л, відповідає 10 мкг заліза в депо. Гемосидерин є деградованою формою феритину, в якій молекула втрачає частину протеїнової оболонки і денатурується. Більша частина депонованого заліза знаходиться у вигляді феритину, проте, по мірі збільшення його кількості збільшується його частина у вигляді гемосидерина.

5. Екскреція і втрати

Фізіологічні втрати заліза з сечею, потом, калом, шкірою, волоссям, нігтями не залежать від статі та складають 1-2 мг/добу; у жінок з метрорагіями – 2-3 мг/добу. Додаткова потреба у залізі для чоловіків складає 10 мг, для жінок – 20 мг, у період вагітності, пологів, лактації добова потреба – до 30 мг.

Ефекти застосування препаратів заліза

Ефекти застосування препаратів заліза оцінюються за показниками гемограми:

- ретикулоцитоз (максимальний – у перший тиждень) – показник стимуляції залізом еритроїдного ростка червоного кісткового мозку;
- збільшення кількості еритроцитів;
- підвищення рівня гемоглобіну крові;
- збільшення кольорового показника крові.

Показання до застосування

- Залізодефіцитна анемія (ЗДА):
 - Зниження заліза сироватки крові менше 14,3 мкмоль/л;
 - Зниження гемоглобіну менш 100 г/л;
 - Еритроцитів менш $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$.
- Гострі та хронічні важкі інфекційні захворювання (велика витрата заліза на нейтралізацію токсинів, фіксацію заліза в області запалення, фагоцитоз заліза).

Особливості застосування

Існує два показники при виборі дози (табл. 2.13) препарату: загальний вміст солі заліза та вміст вільного заліза. Наприклад, гемостимулін містить 240 мг солі заліза, а вільного заліза – лише 50 мг; ферроплекс – 50 мг солі, вільного заліза – 10 мг. Річ у тому, що при призначенні препаратів заліза доза розраховується не за сольовим складом, а за вмістом вільного заліза.

Препарати заліза для ентерального використання

Сіль заліза	Моно-препарати	Доза, мг	Комплексні препарати		
			Назва	Склад	Доза заліза, мг
Сульфат заліза	Феро-градумет	80	Фероплекс	+ вітамін С	10
	Гемофер пролонгатум	105	Сорбіфер дурулес		100
			Актиферин (капсули, краплі, сироп)	+ серин	35
			Ферумаксин (сироп)		26,9/5 мл
			Тардиферон	+ вітамін С + мукопротеаза	80
			Гінотардиферон	+ вітамін С + мукопротеаза + фолієва кислота	80
			Фенотек	+ вітамін С + нікотинамід + вітаміни групи В + пантотенова кислота	150 мг FeSO ₄
			Фенюльс	+ вітамін С + нікотинамід + вітаміни групи В	45
Карбонат заліза			Глобіген (капсули)	+ фолієва кислота + В ₁₂ , Токоферол + натрію селеніт + цинку сульфат	100
Хлорид заліза	Гемофер (краплі)	45 г/мл			
Заліза амонійного цитрат			Гемоферон	+ фолієва кислота + В ₁₂	42 мг/5мл
			Ранферон-12 (еліксир)	+ фолієва кислота + В ₁₂ , спирт етиловий	42 мг/ 5 мл
Фумарат заліза			Ранферон-12 (капсули)	+ вітамін С, В ₁₂ + фолієва кислота + сульфат цинку	100
			Гемсінерал ТД	+ В ₁₂ + фолієва кислота	66 мг
			Глобірон Н (капсули)	+ фолієва кислота + В ₁₂ , +В ₆ + докузат натрію	100
Глюконат заліза			Тотема (ампули, per os)	+ міді глюконат + марганцю глюконат	50
Гідроокис заліза полі-мальтозний комплекс	Глобірон Глобіген Мальтофер	сироп 10 г/мл	Биофер Мальтофер-фол	+ фолієва кислота	100
	Мальтофер краплі	50 г/мл			

Мінімальна добова доза вільного заліза повинна складати не менше 100 мг. Оптимальною добовою дозою є 150-200 мг. Якщо оптимальна доза добре перено-

ситься, можна збільшити її до 300-400 мг (максимальна пероральна доза). Подальше збільшення дози до позитивного ефекту не приводить, оскільки всмоктування не збільшується. Терапевтичний діапазон доз заліза складає 100-400 мг. Вибір залежить від індивідуальної переносимості заліза, тяжкості анемії. Зазвичай добова доза ділиться на 3-4 прийоми. При призначенні високих доз (більше 200 мг) доцільно ділити їх на 6-8 прийомів, оскільки вважається, що переносимість високих доз поліпшується при дробовому прийомі. Щоб поліпшити переносимість і поліпшити всмоктування препаратів заліза, за годину до прийому препаратів заліза рекомендується приймати панкреатин, фестал і інші ферментні препарати. Якщо при прийомі заліза до їжі з'являються диспепсичні розлади, його можна призначати через 2 год після їжі.

Лікування залізодефіцитних анемій завжди починають із перорального прийому заліза. Тільки при особливих показаннях переводять на парентеральний прийом. Результати лікування оцінюють по зміні вмісту ретикулоцитів. Вважається, що ретикулоцитарний криз з'являється на 3-7 добу від початку лікування препаратами заліза. Вміст ретикулоцитів може при цьому зростати до 10-20 проміле. Максимальна ретикулоцитарна реакція настає на 7-10 добу від початку лікування. Приріст гемоглобіну починається з 5 доби при правильному лікуванні. Відсутність приросту протягом цього періоду не свідчить про погане засвоєння. Нормальним вважається приріст гемоглобіну 1 % на добу, або на 0,15 г на добу. Відновлення нормального рівня гемоглобіну при правильному лікуванні повинне відбутися до 3-6 тижня від його початку, а повна нормалізація відбувається на 2-3 місяць. Відновлення запасу заліза настає на 4-6 місяць від початку лікування, і курс лікування залізодефіцитної анемії повинен складати не менше 4-6 місяців.

Якщо протягом місяця гемоглобін не має тенденції до відновлення, треба проаналізувати всю тактику лікування і зробити висновки.

Після проведення курсу лікування препаратами заліза рекомендують для закріплення ефекту повторювати курси 2-3 рази через півроку. В цілому, процес лікування анемії складає близько 2 років.

Протипоказання до призначення препаратів заліза

Абсолютні протипоказання:

- Будь-яка алергічна реакція на прийом препаратів заліза (слабкість, лихоманка, артралгія, сип, збільшення лімфовузлів).
- Підвищений вміст заліза в організмі (гемолітична анемія, гемохроматоз).
- Порушення засвоєння заліза – псевдозалізодефіцит (апластична анемія унаслідок отруєння свинцем, гіпотиреоз, природжена аномалія конституції та ін.).
- Анемії, викликані дефіцитом вітаміну В₁₂ (анемія Адіссона-Бірмера).
- Гемобластози.

Відносні протипоказання:

- Захворювання ШКТ (виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, виразковий коліт, ентерит).
- Хронічні захворювання печінки та нирок.
- Хронічні запальні захворювання.

Можлива побічна дія та симптоми передозування

Алергічні реакції.

Ускладнення, пов'язані з прийомом препаратів заліза, найчастіше пов'язані з передозуванням і діляться на:

– ***Гострі:***

▫ Пов'язані з ентеральним прийомом:

- диспепсичні розлади (нудота, блювота, закрепи);
- колаптоїдні стани (зміна проникності тканин при введенні великих доз заліза);
- коматозні стани та смерть (особливо у дітей);
- некроз слизової оболонки кишківника при одноразовому призначенні великих доз заліза перорально;
- ацидоз;
- ураження печінки.

▫ Пов'язані з парентеральним прийомом:

- алергічні реакції, що зазвичай виникають на тлі лікування парентеральними препаратами заліза: найчастіше лихоманка, флебіти, лімфаденіт, проте можливі генералізовані реакції, аж до анафілактичного шоку; ці побічні реакції відзначаються, головним чином, при використанні декстрана заліза; сахарат заліза не викликає анафілактичні реакції (DIAR – декстран-індукуючі анафілактичні реакції), оскільки не містить декстрана;
- болі за грудиною (масивне надходження заліза в органи кровотворення);
- почервоніння шиї і обличчя;
- депігментація шкіри – при тривалому застосуванні;
- АВ-блокада.

– ***Хронічні:*** виникають при тривалому надмірному введенні заліза – гемохроматоз, відкладення заліза в органах і тканинах, перш за все у печінці та підшлунковій залозі (фіброз, діабет).

При перших ознаках гострого або хронічного отруєння препаратами заліза необхідно припинити введення препарату, а також призначити засоби, які виводять залізо, – катацин кальцію, дісферал, дефероксамін.

Взаємодія з іншими речовинами та лікарськими препаратами

Абсорбцію заліза гальмують: таніни, які містяться у чаї, карбонати, оксалати, фосфати, етілендіамінтетрауксусна кислота (використовується як консервант). Такий самий ефект при одночасному прийомі викликають препарати: магнію, кальцію, гідроокиси алюмінію (антацид – знижує секрецію шлункового соку, який необхідний для всмоктування заліза), а також антибіотики деяких груп: тетрациклін, левоміцетини та D – пеніциламін (утворюють комплексні сполуки, які зменшують всмоктування і антибіотиків і заліза).

Аскорбінова, лимонна, янтарна, яблучна кислоти, фруктоза, цистеїн, сорбіт, нікотинамід підсилюють всмоктування заліза.

Тести для контролю

1. У чоловіка 60 років, який протягом 10 років хворіє на геморой, розвилась хронічна постгеморагічна анемія. Який препарат найбільш доцільно призначити хворому?
А. Вітамін B₁₂.
В. Токоферол ацетат.
С. Феррумлек.
D. Десферол.
Е. Ферроплекс.
2. У хворого 65 років, якому 9 років тому була проведена субтотальна резекція шлунка з приводу виразкової хвороби, виявлена залізодефіцитна анемія: еритроцити – $3,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 58 г/л, КП – 0,6. Який із препаратів необхідно рекомендувати у даному випадку?
А. Тардиферон.
В. Аскофер.
С. Ферум-лек.
D. Фероплекс.
Е. Гемофер.
3. Жінка 26 років скаржиться за загальну слабкість, підвищену ламкість нігтів, випадіння волосся. Об'єктивно: пульс 94 уд/хв, АД – 110/70 мм рт. ст.; шкіра бліда. У крові: гемоглобін – 90 г/л, еритроцити – $3,5 \times 10^{12}/л$, КП – 0,7, ШОЕ – 20 мм/год. Залізо сироватки – 8,7 мкмоль/л. Яке лікування доцільно призначити хворій?
А. Препарати заліза per os.
В. Препарати заліза парентерально.
С. Вітамін B₁₂ в/м.
D. Переливання крові.
Е. Переливання еритроцитарної маси.

В03В. ПРЕПАРАТИ ВІТАМІНУ В₁₂ І ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ

Вітамін В₁₂ (цианокобаламін) – перше природне з'єднання, у складі якого був виявлений кобальт. Це розчинний у воді вітамін, активний у дуже малих дозах, практично повністю надходить в організм людини з їжею. У природі синтезується тільки мікроорганізмами.

Вітамін В₁₂ необхідний для функціонування всіх клітин людського організму. Він активно бере участь у жировому та вуглеводному обміні при тісній взаємодії з вітаміном С, фолієвою і пантотеновою кислотами. Вітамін В₁₂ необхідний для функціонування нервової системи, утворення епітеліальних клітин, позитивно впливає на жировий обмін у печінці (попереджає її жирову інфільтрацію), запускає синтез ДНК і РНК, необхідний для кровотворення, синтезу еритроцитів, функціонування імунної системи, бере участь у обміні заліза.

Ще однією з основних функцій Вітамін В₁₂ є участь у синтезі метіоніну та холіну, які забезпечують синтез норадреналіну, серотоніну, ацетилхоліну і здатність людини отримувати позитивні емоції, зберігати пам'ять, концентрацію уваги, рівновагу. Без вітаміну В₁₂ клітини не можуть утримувати фолієву кислоту, що приводить до психічних і нервових розладів. Бере участь у синтезі білкових і жирових структур захисного мієлінового шару, формуванні кісток, що особливо важливо у періоди росту організму і у жінок клімактеричного віку при гормонально обумовленій втраті кісткової маси.

Вітамін В₁₂ вперше синтезовано у 1955 р.

Фолієва кислота – фолацин, водорозчинний фолат, вітамін В₉. Має протианемічну дію, що запобігає внутрішньоутробним аномаліям плоду, підвищує розумову і фізичну працездатність, поновлює структуру нервової тканини, стимулює вироблення соляної кислоти, зміцнюючи кишкову стінку, а також ноотропну, антидепресантну, антиатеросклерозну та ін. дію. Фолієва кислота необхідна для нормального перебігу процесів зростання, розвитку, проліферації тканин і ембріогенезу. У організмі перетворюється у тетрагідрофолієву кислоту, необхідну для дозрівання мегалобластів і їх трансформації у нормобласти. Її похідні беруть участь в утворенні коферментів у ферментативних реакціях при обміні амінокислот (серину, гліцину, гістидину), при синтезі метіоніну, пуринових і піримідинових основ. Займає важливе місце у синтезі нуклеїнових кислот. Грає ключову роль в утворенні адреналіну, катаболізмі нікотинової кислоти і т. ін.

Отримана з листя шпінату у 1941 р. і вперше синтезована у 1946 р.

АТС класифікація

В: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ ТА ГЕМОПОЕЗ

В03 Антианемічні засоби

В03В Препарати вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти

В03ВВ Фолієва кислота та її похідні

В03ВВ01 Кислота фолієва

Фармакокінетика

Цианкобаламін – «зовнішній фактор Касла», всмоктується у тонкому кишківнику після взаємодії у шлунку з «внутрішнім фактором Касла» – глікопротеїном з молекулярною вагою близько 50 000, який секретується клітинами слизової оболонки шлунка. Він бере участь у всіх етапах асиміляції цианкобаламіну. Для засвоєння цианкобаламін звільняється від зв'язку з білком, у з'єднанні з яким він знаходиться в харчових продуктах. Внутрішній фактор роз'єднує комплекс білка з вітаміном і сам з'єднується з ним. Комплекс, що знову утворився, переміщається в клубову кишку. Його всмоктування відбувається в *три етапи*:

I. Адсорбція вітаміну на поверхні епітелію кишки, завдяки рецепторному механізму.

II. Проникнення в кишковий епітеліоцит шляхом піноцитозу або за допомогою переносника.

III. Переміщення з кишкового епітеліоциту в портальний кровообіг дифузією.

Всмоктування великих доз вітаміну В₁₂ здійснюється за допомогою дифузії незалежно від внутрішнього фактора, цей процес може частково відбуватися не тільки у кишці, але і в ротовій порожнині.

Після всмоктування вітамін В₁₂ транспортується в тканини у комплексі з плазмним глікопротеїном – транскобаламіном II. Надлишок депонується у печінці. З печінки він виводиться з жовчю в кишківник (до 3-7 мкг на добу), де знову всмоктується (ентерогепатична циркуляція). За добу всмоктується близько 20-25 % вітаміну, що надходить з їжею.

Після прийому всередину фолієва кислота, також з'єднується у шлунку з внутрішнім фактором Касла, і всмоктується у верхньому відділі дванадцятипалої кишки. Майже повністю зв'язується з білками плазми. Піддається активуванню у печінці під впливом ферменту дигідрофолатредуктази, при цьому перетворюючись на тетрагідрофолієву кислоту. Максимальна концентрація у крові досягається через 30-60 хв. Екскретується нирками як у незміненому вигляді, так і у вигляді метаболітів.

Фармакодинаміка

Вітамін В₁₂ має метаболічну та гемопоетичну дію, а також високу біологічну активність. Нормалізує ферментативні процеси, для яких необхідні коферментні форми цианкобаламіну: відновлення фолієвої кислоти, перенесення метильних і одно-

вуглецевих фрагментів, перетворення метилмалонової кислоти на янтарну.

При відновленні недоліку вітаміну нормалізується кровоутворення – дозрівання еритроцитів. Сприяє накопиченню в еритроцитах з'єднань, що містять сульфгідрильні групи, що збільшує їх толерантність до гемолізу. Активує систему згортання крові, у високих дозах викликає підвищення тромбoplastичної активності та активності протромбіну. Знижує концентрацію холестерину в крові. Сприятливо впливає на функцію печінки і нервової системи. Підвищує здатність тканин до регенерації.

Після прийому фолієва кислота відновлюється до тетрагідрофолієвої, нормалізує дозрівання мегалобластів і утворення нормобластів. Стимулює еритропоез, бере участь у синтезі амінокислот (у т. ч. гліцину, метионіну), нуклеїнових кислот, пуринів, піримідинів, в обміні холіну, гістидину.

Ефекти терапії препаратами вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти оцінюються, у першу чергу, за розгорненим клінічним аналізом крові та біохімічними показниками.

Показання до застосування та дози

Показання до застосування вітаміну B_{12} :

- Мегалобластичні анемії (перніціозна, агастральна, глютенічна ентеропатія) – по 100-200 мкг/добу через день.
- Хвороба Крона, дифілоботріоз, резекція клубової кишки, хвороби оперованого шлунка – по 100-200 мкг/добу через день.
- Анемії: залізодефіцитна, постгеморагічна, апластична, анемія унаслідок інтоксикації – 30-100 мкг 2-3 рази на тиждень.
- Поліневрити; бічний аміотрофічний склероз; енцефаломієліт; розсіяний склероз та ін. – по 400-500 мкг/добу; в перший тиждень – щодня, потім з інтервалами між введеннями до 5-7 днів (одночасно призначають фолієву кислоту), або ендоліумбально – по 15-30 мкг з поступовим збільшенням дози до 200-250 мкг на введення.
- Псоріаз, фотодерматоз, герпетичний дерматит, нейродерміт.
- Травми кістково-суглобового апарату – 200-400 мкг через день протягом 40-45 днів.
- Гострі та хронічні гепатити; цироз печінки – 30-60 мкг/добу або 100 мкг через день протягом 25-40 днів.
- Хронічний гастрит з ахлоргідрією; хронічний ентерит з синдромом малабсорбції; хронічний панкреатит з секреторною недостатністю – по 100-200 мкг/добу через день.
- Променева хвороба – по 60-100 мкг щодня протягом 20-30 днів.

Показання до застосування фолієвої кислоти:

- Мегалобластна (макроцитарна) анемія.
- Спру.
- Лікарська та радіаційна анемія і лейкопенія.

- Пострезекційна анемія.
- Хронічний гастроентерит.
- Туберкульоз кишківника.
- Вагітність, період лактації.
- Недостатність фолієвої кислоти.

Дозування визначається за характером захворювань і видом терапії. Добова потреба у фолієвій кислоті складає для дітей 1-6 міс. – 25 мкг, 6-12 міс. – 35 мкг, 1-3 роки – 50 мкг, 4-6 років – 75 мкг, 7-10 років – 100 мкг, 11-14 років – 150 мкг, 15 років і старше – 200 мкг, для вагітних – 400 мкг, під час лактації – 260-280 мкг.

З лікувальною метою фолієву кислоту призначають всередину по 5 мг 1 раз на добу. Курс лікування 20-30 днів.

Особливості застосування

Дефіцит вітаміну B₁₂ необхідно підтвердити діагностично до призначення препарату, оскільки він може маскувати недолік фолієвої кислоти. У період лікування потрібно контролювати показники периферичної крові: на 5-8 день лікування визначається число ретикулоцитів. Кількість еритроцитів, гемоглобін і кольоровий показник необхідно контролювати протягом 1 міс. 1-2 рази на тиждень, а далі – 2-4 рази на місяць. Ремісія досягається при підвищенні кількості еритроцитів до показників 4-4,5 млн/мкл, досягши нормальних розмірів еритроцитів, зникненні анізо- та поїкілоцитозу, нормалізації числа ретикулоцитів після ретикулоцитарного кризу. Після досягнення гематологічної ремісії контроль периферичної крові проводиться не рідше 1 разу на 4-6 міс.

Для профілактики гіповітамінозу B₉ рекомендується збалансоване харчування. Продукти, багаті вітаміном B₉ – зелені овочі (салат, шпинат, помідори, морква), свіжа печінка, боби, буряк, яйця, сири, горіхи, злаки. Фолієву кислоту не застосовують для лікування B₁₂-дефіцитної (перніціозної), нормоцитарної та апластичної анемії, а також анемії рефрактерної до терапії. При перніціозній (B₁₂-дефіцитній) анемії фолієва кислота, покращуючи гематологічні показники, маскує неврологічні ускладнення. Поки не виключена перніціозна анемія, призначення фолієвої кислоти у дозах, що перевищують 0,4 мг/добу, не рекомендується (виключення – вагітність і період лактації).

Також слід мати на увазі, що пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі, потребують підвищеної кількості фолієвої кислоти.

При застосуванні великих доз фолієвої кислоти, а також терапії протягом тривалого періоду, можливе зниження концентрації вітаміну B₁₂.

Протипоказання до призначення

Протипоказання до призначення вітаміну B₁₂:

- Гіперчутливість.
- Тромбоемболія, еритремія, еритроцитоз, схильність до утворення тромбів.

- Вагітність (є окремі вказівки про можливу тератогенну дію вітамінів групи В у високих дозах).
- Період лактації – можливе застосування з обережністю.
- Стенокардія.
- Доброякісні та злоякісні новоутворення, що супроводжуються мегалобластною анемією і дефіцитом вітаміну В₁₂.

Протипоказання до призначення фолієвої кислоти:

- Гіперчутливість.
- Перніціозна анемія.

Побічні дії та симптоми передозування

Є думка про онкологічну небезпеку тривалого застосування вітаміну В₁₂. Під впливом вітаміну відбувається посилення мітозів. Проте сучасні доказові дослідження показали не тільки безпеку, але і необхідність застосування вітаміну В₁₂ при пухлинах, що протікають на тлі його дефіциту. Застосування вітаміну В₁₂ у хворих 3 і 4 стадією онкологічного захворювання на тлі низьких концентрацій вітаміну в крові приводило до поліпшення якості життя хворих і не стимулювало метастазування і росту пухлини. Вітаміни групи В, у тому числі і В₁₂ входять до комплексної підтримуючої терапії при хіміотерапії.

Вітамін В₁₂ відноситься до лікарських препаратів, при прийомі яких можливий розвиток анафілактичного шоку. Шокогенність вітаміну В₁₂ складає близько 0,76 % – такий відсоток слід розглядати як високий. Така ж частота шоку спостерігається при застосуванні відомих з погляду алергії ліків (левоміцетин, стрептоцид, ампіцилін, тубазид).

При передозуванні вітаміну може виникнути набряк легенів, хронічна серцева недостатність, тромбоз периферичних судин. Зустрічаються кропив'янка, рідко – анафілактичний шок.

Передозування вітаміну можливе при використанні не тільки монопрепаратів, але і при безконтрольному використанні полівітамінних комплексів з високими дозами вітаміну. Вітамін В₁₂ – єдиний водорозчинний вітамін, що має здібність до акумуляції. Тому так важливо звертати увагу на дозу вітаміну В₁₂ у складі вітамінних і вітамінно-мінеральних комплексів.

Можлива побічна дія фолієвої кислоти проявляється в алергічних реакціях, проте їх інтенсивність і частота менші, ніж у вітаміну В₁₂. Вірогідне виникнення бронхоспазму, короточасної лихоманки, шкірного висипу, еритеми, шкірного свербіння.

При появі будь-якої з указаних ознак необхідно негайно припинити прийом препарату.

Взаємодія з іншими речовинами та лікарськими препаратами

Вітамін B₁₂ фармацевтично несумісний з солями важких металів (інактивація ціанокобаламіну), аскорбіновою кислотою, тіаміну бромідом, піридоксином, рибофлавіном (оскільки в молекулі ціанокобаламіну міститься іон кобальту, що руйнує решту вітамінів).

Аміноглікозиди, саліцилати, протиепілептичні засоби, колхіцин, препарати K⁺ знижують абсорбцію вітаміну B₁₂. Він підсилює розвиток алергічних реакцій, викликаних тіаміном. Хлорамфенікол знижує його гемопоетичну відповідь.

Вітамін B₁₂ не можна поєднувати з препаратами, що підвищують згортання крові.

Фолієва кислота знижує ефект фенітоїну (потрібно збільшення його дози).

Анальгетики (тривала терапія), протисудомні препарати (у т. ч. фенітоїн і карбамазепін), естроген, пероральні контрацептиви збільшують потребу у фолієвій кислоті.

Антациди (у т. ч. препарати Ca²⁺, Al³⁺ і Mg²⁺), холестірамін, сульфонаміни (у т. ч. сульфасалазин) знижують абсорбцію фолієвої кислоти у кишківнику. Метотрексат, піриметамін, триамтерен, триметоприм пригнічують дигідрофолатредуктазу і знижують ефект фолієвої кислоти (замість неї пацієнтам, що застосовують ці препарати, слід призначати кальцію фолінат). Відносно препаратів Zn²⁺ однозначна інформація відсутня: одні дослідження показують, що фолати пригнічують абсорбцію Zn²⁺, інші ці дані спростовують.

Тести для контролю

1. Хвора 50 років скаржиться на слабкість, головокружіння, важкість у верхній половині живота, парестезії у пальцях рук і ніг. Об'єктивно: жовтизна шкіри, язик малинового кольору, гладкий; гепатомегалія. У крові: гемоглобін 90 г/л; еритроцити 2,3x10¹²/л; ретикулоцити 0,2 %; кольоровий показник – 1,2; макроцитоз; тільця Жолі, кільця Кобета. Який метод лікування буде найдоцільнішим?
А. Препарати заліза.
В. Переливання крові.
С. Преднізолон.
D. Вітамін B₁₂.
Е. Дисферол.
2. Хвора 62 років надійшла в комі. У крові: гемоглобін – 28 г/л еритроцити – 0,7x10¹²/л, КП – 1,1; макроцитоз, ретикулоцити – 0,2 %, виражений анізо- та поїкілоцитоз; лейкопенія, тромбоцитопенія. У кістковому мозку: мегалобластний тип кровотворення. Назвіть препарат для базисної терапії хвороби:
А. Ціанкобаламін.
В. Преднізолон.
С. Ферромплекс.
D. Феррум-ЛЕК.
Е. Вітамін B₆.

3. При лікуванні яких станів НЕ рекомендують використовувати фолієву кислоту?
- A. Пострезекційна анемія.
 - B. В₁₂-дефіцитній анемії.
 - C. Хронічний гастроентерит.
 - D. Туберкульоз кишківника.
 - E. Вагітність, період лактації.

В03Х. ІНШІ АНТИАНЕМІЧНІ ПРЕПАРАТИ (ЕРИТРОПОЕТИН)

Фізіологічна роль еритропоетину в організмі людини, еритропоетин як лікарський засіб

Еритропоетин є фізіологічним стимулятором еритропоезу. Він активує мітоз і дозрівання еритроцитів з клітин-попередників еритроцитарного ряду. Секреція еритропоетину нирками у нормі посилюється при крововтраті, різних анемічних станах, ішемії нирок, гіпоксичних станах і під впливом глюкокортикоїдів, що служить одним з механізмів швидкого підвищення рівня гемоглобіну та кисню і забезпечує здатність крові при стресових станах.

Еритропоетин викликає посилене споживання кістковим мозком заліза, міді, вітаміну В₁₂ і фолатів, що призводить до зниження їх рівня у плазмі крові, а також зниження рівня транспортних білків – феритину і транскобаламіну.

Еритропоетин підвищує системний артеріальний тиск. Він також збільшує в'язкість крові за рахунок збільшення співвідношення еритроцитарної маси до плазми крові.

Рекомбінантний людський еритропоетин, синтезований у 1989 р. генно-інженерним шляхом, має сприятливу фармакологічну дію на еритропоез, насамперед при анеміях зі зменшенням продукції ендogenous еритропоетину. Препарат, на жаль, має побічні прояви, які обмежують його практичне застосування.

АТС класифікація

В: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ ТА ГЕМОПОЕЗ

В03 Антианемічні засоби

В03Х Інші антианемічні препарати

В03ХА Інші антианемічні препарати

В03ХА01 Еритропоетин

Фармакокінетика

Після підшкірного введення концентрація еритропоетину в крові наростає поволі. Максимального рівня вона досягає протягом 12-24 год (при внутрішньовенному введенні – 15 хв). Біодоступність після підшкірного введення близько 25 %; при підшкірному введенні – близько 45 % від біодоступності при внутрішньовенному введенні. Період піввиведення (T_{1/2}) при підшкірному введенні – 12-28 год, внутрішньовенному введенні – 4-12 год. При повторних ін'єкціях не акумулюється.

Ефекти застосування еритропоетину

Еритропоетин стимулює проліферацію і диференціювання еритроїдних клітин у зрілі еритроцити. Він діє на пізні попередники еритроцитів, є чинником терміналь-

ного диференціювання еритроїдних клітин (на рівні бурст-створюючої еритроїдної одиниці, колоніє-утворюючої еритроїдної одиниці, далі на рівні проеритробласту, еритробласту і ретикулоциту). Чутливість цих клітин до еритропоєтину пропорційна ступеню їх зрілості. Еритропоєтин збільшує число еритроцитів, ретикулоцитів, активує синтез гема, збільшує гематокрит і вміст гемоглобіну в крові. Він відновлює фізіологічний еритропоєз, при цьому не впливаючи на лейкопоєз.

Ефекти застосування еритропоєтину у хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН):

- усунення анемії, яка викликана недостатністю еритропоєтину;
- поліпшення роботи серцевого м'яза;
- відновлення працездатності;
- поліпшення апетиту і сну;
- збільшення потенції;
- вихід із депресії;
- уникнення переливання крові та пов'язаних з ним ускладнень: вірусні інфекції (ВІЛ-інфекція, гепатити В і С); трансфузійні реакції;
- не пригнічує ендогенний синтез еритропоєтину;
- нормалізує артеріальний тиск при артеріальній гіпотензії;
- покращує гемостаз (скорочує час кровотечі, нормалізує згортання крові).

Показання до застосування

- *Анемія* – у пацієнтів на хронічну ниркову недостатність (ХНН).
- *Анемія* – після трансплантації нирок.
- *Анемія* – при мієлобластозах.
- *Анемія* – на тлі хіміо- і променевої терапії у онкологічних хворих.
- *Анемія* – у новонароджених і недоношених дітей.
- *Анемія* – ЕПО-залежна (у т. ч. при ревматоїдному артриті та немієлоїдних пухлинах).
- *Анемія* – при ВІЛ-інфекції, яка викликана застосуванням зідовудину.
- *Анемія* – унаслідок радіаційних уражень.
- Підготовка до розширених хірургічних втручань з метою зменшення об'ємів переливної крові; збільшення об'єму крові, призначеної для ауотрансфузії.

Особливості застосування

Препарати еритропоєтину вводять внутрішньовенно і підшкірно. Лікування переважно проводити у стаціонарних умовах. Ефективність терапії залежить від адекватно підібраної схеми лікування. Метою терапії є досягнення рівнів гематокриту 30-35 % і гемоглобіну 110-125 г/л. Контроль показників проводиться щотижня.

Дозу еритропоєтину можна збільшувати не частіше, ніж 1 раз на 14-30 днів. Незалежно від способу введення максимальна доза не повинна перевищувати

900 МО/кг/тиждень (300 МО/кг три рази на тиждень). Після досягнення оптимального рівня гемоглобіну та гематокриту слід зменшити дозу приблизно на 50 % і далі індивідуально підбирати підтримуючі дози. В період підтримуючої терапії рекомендується підшкірний спосіб введення.

Для успішної терапії еритропоетином слід усунути недолік заліза, фолієвої кислоти і вітаміну В₁₂, що розвиваються частіше за все через 2 місяці після початку лікування. Також необхідний контроль за рівнем артеріального тиску; можливе використання антигіпертензивних препаратів.

При ХНН початкова доза складає 20-50 МО/кг 3 рази на тиждень або 10 МО/кг 7 разів на тиждень. При недостатньому збільшенні гематокриту дозу можна збільшити на 20-40 МО на місяць. Тривалість внутрішньовенного введення – не менше 2 хв. Хворим, які знаходяться на гемодіалізі, еритропоетин вводять внутрішньовенно через артеріовенозну фістулу відразу після сеансу гемодіалізу. Підтримуючу дозу підбирають для кожного пацієнта індивідуально, з інтервалом мінімум у 2 тижні. Як правило, підтримуюча доза складає 30-60 МО/кг 3 рази на тиждень.

Алгоритм ведення пацієнтів, що знаходяться на лікуванні еритропоетином:

- Є відповідь на терапію еритропоетином:
 - знижена відповідь на еритропоетин: підвищення гематокриту менше 0,5 % за 2 тижні – збільшити разову дозу на 25 МО/кг; максимальна доза – 300 МО/кг 3 рази на тиждень;
 - підвищення гематокриту на 0,5 – 2 % за 2 тижні – корекції дози не вимагає;
 - підвищена відповідь на еритропоетин: підвищення гематокриту більше 2 % за 2 тижні – зменшити разову дозу в 1,5 рази.
- Немає відповіді на терапію еритропоетином: гематокрит залишається низьким або знижується – треба проаналізувати причини резистентності до терапії.

Для профілактики анемії у недоношених новонароджених введення еритропоетину повинно початися якомога раніше, переважно з 3-го дня життя, по 250 МО/кг 3 рази на тиждень, впродовж 6 тижнів. Ефект у недоношених новонароджених, яким вже проводили гемотрансфузії, дещо менший, ніж у тих, яким гемотрансфузії не проводилися.

При анеміях, пов'язаних з хіміо- або радіотерапією пухлин, перед початком лікування рекомендується провести визначення рівня ендogenous еритропоетину. При концентрації еритропоетину менше 200 МО/мл, початкова доза складає 150 МО/кг. За відсутності ефекту можливе збільшення дози до 300 МО/кг через 8 тижнів після початку лікування. Подальше збільшення дози не доцільне. Не рекомендується призначати пацієнтам з умістом ендogenous еритропоетину в сироватці більше 200 МО/мл.

При анемії, яка викликана застосуванням зідовудину у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, еритропоетин у дозі 100 МО/кг 3 рази на тиждень є ефективним за умови, що рівень ендogenous еритропоетину в сироватці складає менше 500 МО/мл, а доза

зідовудину – менше 4,2 г на тиждень.

При лікуванні *анемії, пов'язаної з ревматоїдним артритом*, початкова доза еритропоетину складає 50-75 МО/кг 3 рази на тиждень. За відсутності ефекту через 4 тижні лікування рекомендується збільшення дози до 150-200 МО/кг 3 рази на тиждень.

При *підготовці до розширених хірургічних втручань (з метою зменшення об'ємів переливної крові)* еритропоетин вводять у дозі 100-300 МО/кг через день за 10 днів до хірургічного втручання, потім через 4-6 днів після операції. Протягом перших 2 тижнів дозу не змінюють, оцінюючи співвідношення доза/відповідь. Після цього доза може бути зменшена або збільшена.

Еритропоетин не рекомендується вводити разом з розчинами інших лікарських засобів.

Протипоказання

Абсолютні протипоказання:

- гіперчутливість до компонентів препарату;
- нестабільна стенокардія;
- неконтрольована артеріальна гіпертензія;
- залізодефіцитні стани.

Відносні протипоказання:

- схильність до підвищення артеріального тиску;
- інфаркт міокарда, інсульт або тромбоемболії в анамнезі;
- облітеруючі захворювання периферичних судин;
- тромбоцитоз;
- серповидно-клітинна анемія;
- нефросклероз;
- хронічна печінкова недостатність;
- епілепсія, у т. ч. в анамнезі;
- злоякісні новоутворення;
- вагітність і годування грудьми (тільки під спостереженням, у низьких дозах);
- дитячий вік.

Можливі побічні дії і симптоми передозування

При застосуванні еритропоетину можливі головний біль, астенія, запаморочення, артралгії, нудота, блювота, діарея, набряки, судоми, гіперемія шкіри, грипоподібна симптоматика, реакції у місці ін'єкції.

Артеріальна гіпертензія, гіпертонічний криз з явищами енцефалопатії (головний біль, сплутана свідомість, сенсорно-рухові порушення), тахікардія, стенокардія. Для контролю за рівнем артеріального тиску призначають антигіпертензивні препарати або знижують дозу еритропоетину.

Застосування еритропоетину може привести до розвитку синдрому підвищеної в'язкості крові (гостра енцефалопатія, зниження ефективності гемодіалізу). Для уникнення тромбоутворення під час гемодіалізу в діалізаторі слід збільшити дозу гепарину.

Алергічні реакції: висипка, кропив'янка, анафілактичний шок.

Можливий розвиток гіперкаліємії, гіперфосфатемії (корегуються призначенням відповідної дієти), підвищення рівня креатиніну і сечовини крові (необхідне збільшення часу діалізу).

Терапевтичний діапазон доз еритропоетину широкий і навіть при високих концентраціях у сироватці симптомів інтоксикації майже не спостерігається. При їх виникненні спостерігається: підвищення гематокриту, рівня гемоглобіну, в'язкості крові, еритроцитоз, артеріальна гіпертензія, тромбоз.

Лікування передозування: тимчасово відмінюють еритропоетин (до нормалізації гематокриту), профілактика надмірної гідратації, веносекція, антигіпертензивна і антикоагуляційна терапія.

Взаємодія з іншими речовинами та лікарськими препаратами

Еритропоетин можна застосовувати у комплексній терапії у поєднанні з іншими лікарськими препаратами, але не слід вводити в одному розчині з ними.

При одночасному застосуванні гіпотензивних засобів дозу еритропоетину підбирають з обережністю.

Ефект еритропоетину підсилюють препарати заліза, фолієва кислота, вітамін В₁₂.

При одночасній терапії кортикостероїдами (преднізолон, дексаметазон, метилпреднізолон, бетаметазон та ін.) або імунодепресантами можливе зниження ефекту еритропоетину.

Тести для контролю

1. Зниження ефекту еритропоетину може виникнути при комбінованій терапії з:
 - А. Препаратами заліза.
 - В. Фолієвою кислотою.
 - С. Вітаміном В₁₂.
 - Д. Кортикостероїдами.
 - Е. Бісопрололом.
2. Підсилення ефекту еритропоетину викликають усі препарати, окрім:
 - А. Препаратів заліза.
 - В. Фолієвої кислоти.
 - С. Кортикостероїдів.
 - Д. Вітаміну В₁₂.
3. Який зі станів не відноситься до протипоказань до призначення еритропоетину?
 - А. Гіперчутливість до компонентів препарату.
 - В. Хронічна ниркова недостатність.
 - С. Нестабільна стенокардія.
 - Д. Неконтрольована артеріальна гіпертензія.
 - Е. Залізодефіцитні стани.

С: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

С01. ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЯ

С01А. СЕРЦЕВІ ГЛІКОЗИДИ

Історична довідка

Застосування серцевих глікозидів має давню історію. Багато народів застосовували рослини, що містять серцеві глікозиди, для лікування захворювань серця та інших органів. Наприкінці XVIII століття англійський ботанік, фізіолог і практичний лікар Уайтерінг виявив сечогінний ефект наперстянки. У 1824 р. французький дослідник Ройер виділив із листя наперстянки речовину, яку помилково прийняв за алкалоїд і назвав дигіталіном.

У 1865 р. Е. П. Пелікан уперше описав дію строфанта на серце.

Багато років препарати, отримані з наперстянки, африканської багаторічної ліани, конвалії травневої, горицвіту весняного та інших рослин, застосовувались у кардіологічній практиці.

Сьогодні область застосування серцевих глікозидів значно звузилась у зв'язку з високою частотою побічних ефектів, а також винаходом ефективніших препаратів.

Із численних серцевих глікозидів лише дігосин довів ефективність і зайняв свою фармакотерапевтичне місце.

Класифікації серцевих глікозидів

АТС класифікація

С: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

С01 Препарати для лікування захворювань серця

С01А Серцеві глікозиди

С01АА Глікозиди наперстянки

С01АА04 Дигітоксин

С01АА05 Дігосин

С01АА06 Ланатозид Ц

С01АС Глікозиди строфанта

С01АС01 Строфантин

С01АХ Інші серцеві глікозиди

Класифікація за походженням

– Препарати наперстянки:

- Дігосин.
- Дигітоксин.
- Лантозид.
- Метилдігосин.

- Препарати конвалії, горицвіту, жовтушника та морської цибулі:
 - Коргліконт.
 - Адонізид.
 - Кардіовалент.
 - Мепросциларин.
- Препарати строфанта:
 - Строфантин.
- Нестеродні (неглікоїдні) кардіотонічні засоби:
 - Добутамін.
 - Амринон.

Класифікація за фізико-хімічними властивостями

За фізико-хімічними властивостями серцеві глікозиди поділяються за кількістю полярних (кетонівих і спиртних) у молекулі груп аглікона:

- Полярні глікозиди (строфантин, корглікон) містять від чотирьох до п'яти таких груп.
- Відносно полярні (дігосин, целанід) – по 2-3 групи.
- Неполярні (дигітоксин) – не більше однієї групи.

Чим більше полярність молекули, тим більше її розчинність у воді і тим менше – у ліпідах. Препарати першої групи, основними представниками якої є строфантин і корглікон, мало розчинні у ліпідах, що обумовлює погане всмоктування у ШКТ, тому для них переважне парентеральне введення. Дигітоксин (3 група) розчиняється у ліпідах і найбільш ефективний при ентеральному введенні. Відносно полярні препарати займають проміжне положення, ефективні як при парентеральному застосуванні, так і при введенні *per os*.

Класифікація за фармакокінетичними властивостями

- Препарати швидкої дії і низької здібності до кумуляції (строфантин, корглікон).
- Препарати середньої тривалості ефекту та помірної здібності до кумуляції (дігосин, целанід, адонізид, метилдігосин).
- Препарати з тривалою дією і великою здібністю до кумуляції (дигітоксин).

Оскільки найбільшу ефективність довів дігосин і лише він вказаний у сучасних рекомендаціях, далі описується даний препарат.

Фармакокінетика

Дігосин вводиться в організм як ентеральним, так і парентеральним шляхом. Всмоктуваність із кишківника складає 30 %. У плазмі крові препарат зв'язується з альбуміном плазми і циркулює у кровотоці у вільному стані. Зв'язана фракція глікозидів у тканини не надходить, але її вміст може знижуватися при зменшенні вмісту білка

плазми крові (захворювання печінки, нирок) за наявності у крові ендogenous (вільні жирні кислоти) і екзогенних (бутадіон, сульфаніламід та ін.) речовин.

Дігосин погано проникає у сполучну тканину, тому його концентрація в крові підвищена у осіб з ожирінням, а також літніх людей (доза повинна бути меншою).

Вільна фракція дігосина поступає майже в усі тканини, але особливо у міокард, печінку, нирки, скелетні м'язи, головний мозок. Основна спрямованість дії дігосину пояснюється високою чутливістю тканин серця до цього препарату.

Кардіотропний ефект настає услід за створенням у міокарді необхідних концентрацій дігосина. Швидкість розвитку ефекту залежить як від легкості проникнення діючої речовини через клітинні мембрани, так і від зв'язування з білками плазми крові. Він розвивається через 30-40 хв при внутрішньовенному введенні і через 1,5-2 год після прийому всередину. Дігосин має помірну здатність зв'язування з білками і середню тривалість дії, що визначається швидкістю елімінації його з організму. За добу виводиться 30-33 % дігосина, і велика частина залишається у організмі, що є причиною накопичення при повторних прийомах. Дігосин має помірну здібність до кумуляції.

У кишківнику дігосин зв'язується адсорбуючими, в'язучими, антацидними засобами. Максимальна біодоступність спостерігається при зниженій моториці кишківника і мінімальна – при гіперацидних станах і набряку його слизових оболонок.

Фармакодинаміка

Дігосин відноситься до групи серцевих глікозидів і має вибірковий вплив на серце, який обумовлений присутністю у молекулі безсахаристої частини – аглікона. Дігосин блокує транспортну Na^+/K^+ -АТФазу, унаслідок чого збільшується вміст Na^+ у кардіоміоциті, що приводить до відкриття Ca -каналів і входження Ca^{2+} у клітину. Це, у свою чергу, приводить до інгібування тропонінового комплексу та пригнічення впливу на взаємодію актина та міозина. Систола стає коротшою і енергетично економнішою, тонус міокарда зростає. Препарат збільшує рефрактерність АВ-вузла, що призводить до зниження ЧСС, подовження діастолі, покращення серцевої і системної гемодинаміки. Дігосин проявляє помірну діуретичну дію.

Ефекти дігосина

I. Позитивна інотропна дія

Під впливом дігосина систола серця стає сильнішою зі збільшенням ударного об'єму. При цьому не збільшується споживання міокардом кисню і не виснажуються його можливості, чим підвищується коефіцієнт корисної дії серця. На ЕКГ позитивний інотропний ефект проявляється збільшенням вольтажу та скороченням комплексу QRS.

II. Негативна хронотропна дія

Проявляється зменшенням ЧСС, механізм якого багатоплановий. Перш за все, він є наслідком позитивного інотропного ефекту – під дією збільшеного серцевого ви-

киду сильніше збуджуються барорецептори дуги аорти і сонної артерії. Імпульси з цих рецепторів поступають в центр блукаючого нерва, активність якого підвищується. У результаті ритм серцевих скорочень сповільнюється. Механізм діастолічної дії пов'язаний із виходом іонів кальцію із цитоплазми кардіоміоциту за допомогою «кальцієвого насоса» (кальцій-магнієвої -АТФ-ази) у саркоплазматичний ретикулум і видаленні за межі клітини іонів натрію і кальцію за допомогою обмінного механізму в її мембрані.

При використанні терапевтичних доз дігоксина посилені систематичні скорочення міокарда змінюються достатніми періодами «відпочинку» (діастоли), сприяючими відновленню енергоресурсів у кардіоміоцитах. Подовження діастоли створює сприятливі умови для відпочинку, кровопостачання, яке здійснюється тільки протягом періоду діастоли, і живлення міокарда, для більш повного відновлення його енергоресурсів (АТФ, креатинфосфату, глікогену). На ЕКГ подовження діастоли проявляється збільшенням інтервалу РР.

III. Негативна дромотропна дія

Пов'язана з прямим пригнічуючим впливом на провідну систему серця і тонізуючим впливом на блукаючий нерв, унаслідок чого уповільнюється проведення збудження по провідній системі міокарда. Уповільнення провідності відбувається впродовж усієї провідної системи, але найбільш виражене на рівні АВ-вузла. Завдяки цьому подовжується рефрактерний період АВ-вузла і синусового вузла. У токсичних дозах серцеві глікозиди викликають передсердно-шлуночкову блокаду. На ЕКГ уповільнення проведення збудження проявляється подовженням інтервалу РР.

IV. Негативна батмотропна дія

У терапевтичних дозах дігоксин знижує збудливість водіїв ритму провідної системи серця, що в основному пов'язане з активністю блукаючого нерва. Токсичні дози, навпаки, підвищують збудливість міокарда (позитивна батмотропна дія) з виникненням додаткових (гетеротопних) вогнищ збудження у міокарді та екстрасистолій.

У здорової людини під впливом терапевтичних доз дігоксина вищеназваних змін не буває (завдяки компенсаторним реакціям), оскільки вони проявляються лише при серцевій недостатності.

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

Терапевтичні ефекти дігоксина:

- зменшення венозного застою та набряків;
- відновлення порушених функцій внутрішніх органів (печінки, ШКТ, нирок та ін.);
- посилення діурезу в результаті зменшення реабсорбції натрію і втратою калію з сечею;
- зменшення об'єму циркулюючої крові.

Основні показання дігосину:

- хронічна серцева недостатність (ХСН) II-IV функціональних класів (у складі комплексної терапії);
- тахісistolічна форма фібриляції передсердь (особливо у поєднанні з ХСН).

Особливості застосування

Рекомендована разова доза дігосина для дорослих всередину складає 0,00025 г (0,25 мг або 1 таблетка). При серцевій недостатності зазвичай прийом починають з підтримуючої дози 0,125-0,250 мг на добу.

У хворих тахісistolічною формою фібриляції передсердь на початку лікування можливе застосування вищих доз (0,375-0,500 мг на добу) з подальшим переходом на підтримуючу добову дозу 0,250 мг. Застосування підтримуючої добової дози вище 0,250 мг (що відповідає його концентрації у плазмі крові вище 1,2 мг /мл) у хворих з синусним ритмом не рекомендується.

При лікуванні дігосином хворий повинен знаходитись під постійним контролем лікаря. Для тривалої терапії оптимальну індивідуальну дозу препарату зазвичай підбирають впродовж 7-10 днів.

При нирковій недостатності дозу дігосина зменшують (при ШКФ нижче 50 мл/хв, слід призначати 25-75 % добової дози; при ШКФ нижче 10 мл/хв, – 10-25 % добової дози).

Дігосин здатний проникати через плаценту, тому застосування препарату при вагітності можливо тільки у разі, коли користь для матері перевищує ризик для плоду. Слід звертати увагу на те, що кліренс дігосина під час вагітності продовжується.

Протипоказання до призначення дігосина

Абсолютні: підвищена чутливість до дігосину, глікозидна інтоксикація, синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта (ВПВ), атріо-вентрикулярна (АВ)-блокада II ступеня, переміжна повна блокада.

Відносні: виражена брадикардія, АВ-блокада I ступеня, синдром слабкості синусового вузла (СССВ) без водія ритму, ізольований мітральний стеноз, гіпертрофічний субаортальний стеноз, гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, артеріо-венозний шунт, гіпоксія, серцева недостатність з порушенням функції діастолі (рестриктивна кардіоміопатія, амілоїдоз серця, констриктивний перикардит, тампонада серця), шлуночкова екстрасистолія і тахікардія, електролітні порушення (гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, гіпернатріємія), гіпотиреоз, алкалоз, міокардит, похилий вік, ниркова та печінкова недостатність, ожиріння.

Побічні дії дігосина

Серцево-судинна система: шлуночкова пароксизмальна тахікардія, шлуночкова екстрасистолія (часто політопна або алоритмія), вузлова тахікардія, синусова

брадикардія, синоатріальна блокада, фібриляція та тріпотіння передсердь, АВ-блокада.

Травна система: зниження апетиту, нудота, блювота, діарея, біль у животі, некроз кишківника.

Нервова система: порушення сну, головний біль, запаморочення, неврит, радикуліт, маніакально-депресивний синдром, парестезії.

Органи чуття: фарбування видимих предметів у жовто-зелений колір, мигтіння «мушок» перед очима, зниження гостроти зору, сприйняття предметів у зменшеному або збільшеному вигляді.

Зміни у крові: тромбоцитопенічна пурпура, носові кровотечі, петехії.

Інші: гіпокаліємія, гінекомастія, алергічні реакції.

Передозування

Серцеві прояви: поява синусової брадикардії, шлуночкових екстрасистол за типом бігемінії, передсердної тахікардії, фібриляції шлуночків, уповільнення АВ-провідності, АВ-блокади.

Позасерцеві симптоми: диспепсія (діарея, блювота або нудота, анорексія), ослаблення пам'яті, сонливість, головний біль, слабкість у м'язах, еректильна дисфункція, гінекомастія, психоз, неспокій, ейфорія, мигтіння «мушок» перед очима, ксантопсія, скотоми, зниження гостроти зору, мікро- і макропсія. У літньому віці можуть виникати сплутана свідомості, депресії.

Якщо симптоми мало виражені, необхідно зменшити дозу дігосина. У разі прогресування або виражених побічних ефектів роблять невелику перерву у прийомі дігосину (якщо прийом препарату повинен бути продовжений). Тривалість перерви залежить від вираженості симптомів інтоксикації дігосином.

Лікування гострого отруєння: призначають промивання шлунка водою з додаванням активованого вугілля або ентеросорбентів, надалі їх використовують перорально та призначають послаблюючі препарати (сульфат магнію, сульфат натрію – розчинити 15-30,0 г сольового проносного в 250 мл теплої води).

При розвитку аритмії напад можна зняти внутрішньовенною краплинною інфузією хлориду калію (2-2,4 г) з додаванням інсуліну (10 Од). Ці компоненти додають в 500 мл декстрази і вводять до досягнення концентрації калію в сироватці крові 3 мекв/л. Введення калію категорично протипоказано при порушенні АВ-провідності. Якщо антиаритмічний ефект не досягнутий, можна ввести внутрішньовенно фенітоїн у розрахунку 0,0005 г/кг ваги пацієнта, введення здійснювати з проміжком 1-2 год. При вираженій брадикардії показаний атропіну сульфат. Як антидот можна використовувати унітіол.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами

При одночасному прийомі з препаратами активованого вугілля, антацидами, в'язучими лікарськими засобами, каоліном, сульфасалазином, колестіраміном

(зв'язування у просвіті ШКТ); метоклопрамідом, прозеріном (посилення моторики ШКТ) вірогідне зниження біодоступності дігосина. Також можливе збільшення біодоступності: з антибіотиками широкого спектру дії, що пригнічують кишкову мікрофлору (зменшення руйнування у ШКТ).

Бета-адреноблокатори і верапаміл підсилюють негативну хронотропну дію і знижують силу інотропного ефекту. Хінідин, метілдопа, спіронолактон, аміодарон, верапаміл підвищують концентрацію препарату в крові унаслідок конкурентного зниження секреції проксимальними канальцями нирок. Знижують переносимість прийому дігосину глюкокортикостероїди (внаслідок розвитку гіпокаліємії), тiazидні діуретики (розвиток гіпокаліємії та гіперкальціємії), солі Ca^{2+} , особливо при в/в введенні. Бутадіон, ібупрофен, резерпін, рифампіцин, метоклопрамід, калійзберігаючі діуретики перешкоджають розвитку гіпокаліємії і редукують ризик відносного передозування. Індуктори мікросомального окислення (барбітурати, фенілбутазон, фенітоїн, рифампіцин, протиепілептичні, пероральні контрацептиви) можуть стимулювати метаболізм дігосина (при їх відміні можлива дигіталісна інтоксикація). Сумісне призначення дігосина з симпатоміметиками підвищує ризик розвитку аритмій. Антихолінестеразні лікарські засоби збільшують вірогідність розвитку брадикардії.

Тести для контролю

1. Хворий 67 років, який страждає на ревматизм, недостатність мітрального клапану, раптово відчув напад серцебиття. При обстеженні виявлено тахісистолічну форму фібриляції передсердь і збільшення проявів серцевої недостатності, хрипи в нижніх ділянках легень. Який препарат найдоцільніше призначити?
А. Лідокаїн.
В. Ніфедипін.
С. Пропранолол.
D. Дігосин.
Е. Верапаміл.
2. Чоловік 76 років звернувся до лікаря зі скаргами на задишку, відсутність апетиту, набряки на гомілках. Три роки тому переніс інфаркт міокарда. На ЕКГ: фібриляція передсердь, ЧСС=110-125 уд/хв. Який із препаратів є найбільш доцільним у даному випадку?
А. Пропранолол.
В. Дігосин.
С. Верапаміл.
D. Коргликон.
Е. Строфантин К.
3. У процесі лікування хворому було призначено дігосин, але розвинулись симптоми дигіталісної інтоксикації: блювота, екстрасистолі, погіршення зору. Які з препаратів погіршать стан хворого і їх слід негайно відмінити?
А. Дифенін.
В. Унітіол.
С. Панангін.
D. Обзидан.
Е. Кальцію хлорид.

C01B. АНТИАРИТМІЧНІ ПРЕПАРАТИ I І ІІІ КЛАСУ

C01BA – C01BC. Антиаритмічні препарати I класу

Історична довідка

Антиаритмічні препарати (ААП) I класу (мембраностабілізуючі) – основна група лікарських засобів для лікування порушень серцевого ритму. Перший опис антиаритмічного ефекту хініну (попередника хінідину) належить Венкебаху (1875), хоча антиаритмічні властивості хініну відомі з середини XVIII століття. ААП Іс класу були популярні в 80-ті роки через ефективність при суправентрикулярних і шлуночкових аритміях, але після публікації результатів багатоцентрових досліджень, що продемонстрували підвищення летальності хворих на ішемічну хворобу серця на фоні успішного лікування порушень серцевого ритму цими препаратами в 3,6 рази, інтерес до них істотно знизився. Таке значне підвищення смертності було пов'язано з вираженим аритмогенним ефектом препаратів Іс класу, в основі якого полягало різке пригнічення внутрішньошлуночкового проведення, до розвитку блокад гілок пучка Гіса включно.

Класифікації ААП I класу

АТС класифікація

C: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

C01 Препарати для лікування захворювань серця

C01B Антиаритмічні препарати I та ІІІ класу

C01BA Антиаритмічні препарати Іа класу

C01BA02 Прокаїнамід

C01BA03 Дизопірамід

C01BA05 Аймалін

C01BA08 Праймалін

C01BB Антиаритмічні препарати Іb класу

C01BB01 Лідокаїн

C01BB02 Мексилетин

C01BC Антиаритмічні препарати Іс класу

C01BC03 Пропафенон

C01BC04 Флекаїнід

Класифікація ААП I класу

ААП I класу мають схожий механізм дії – селективну блокаду натрієвих каналів кардіоміоцитів. Незважаючи на це, вони відрізняються вираженістю впливу на потенціал дії (ПДК) та рефрактерний період кардіоміоцитів, що, за пропозицією Ваугана-Уільямса (1971), вдосконаленою Д. Гаррісон (1979), і стало основою їх

поділу на класи:

Ia – помірно подовжують ПДК та рефрактерний період;

Ib – не впливають на ПДК або вкорочують його;

Ic – не впливають на рефрактерний період і сповільнюють проведення.

Неодноразово робилися спроби доповнити і переглянути цю класифікацію, створити нову на основі теоретичних розробок, даних експериментальних і клінічних досліджень, практичного досвіду лікування аритмій. У 1990 р. на зборах провідних електрофізіологів у Сицилії обговорювалася нова систематика протиаритмічних препаратів, названа «Сицилійським гамбітом». Були систематизовані і подані у вигляді таблиці всі відомі дані про ААП, проте нової класифікації розроблено не було. Класифікація Ваугана-Уільямса залишається найбільш корисною та популярною класифікацією ААП.

ААП I класу також класифікують в залежності від їх здатності діяти на активовані (хінідин) або інактивовані (лідокан, мексилетин) канали. Препарати першої підгрупи збільшують тривалість ПДК, другої – зменшують.

Фармакокінетика

Основні фармакокінетичні параметри ААП представлені в табл. 2.14.

Таблиця 2.14

Фармакокінетичні параметри ААП I класу

Міжнародна непатентована назва (МНН)	Кількість активних метаболітів	Терапевтична концентрація в плазмі крові, мкг/мл	Біодоступність, %	Період напіввиведення, год	Зв'язування з білками, %	Виведення нирками, %
Хінідин	3	2-5	70-90	4-6	70-95	25
Прокаїнамід	1	4-10	75-85	2-7	15	40-60
Морацизін	14	—	38-50	0,7-4,1	1-2	—
Етацизін	—	0,5-0,2	40	2,0-2,5	—	—
Лідокаїн	3	2-6	20-30	1-3	50	5
Мексилетин	8	0,5-2,0	80-90	5-12	50	10
Фенітоїн	0	10-18	70-96	10-40	85-95	5-10
Пропафенон	1	—	20-40	4-5	90-95	20-40

Ряд препаратів (лідокан, прокаїнамід, морацизін, етацизін) має низьку біодоступність у зв'язку з вираженим ефектом першого проходження. Тому лідокан та прокаїнамід застосовують в основному парентерально, а доза морацизину та етацизину значно вище при прийомі перорально, ніж при введенні парентерально. Висока біодоступність характерна для хінідину, мексилетину, фенітоїну.

Їжа уповільнює всмоктування і тим самим зменшує швидкість наростання і максимальне значення концентрації хінідину в крові.

Багато препаратів (наприклад, прокаїнамід) більшою мірою виділяються з сечею, ніж з жовчю, тому при хронічній нирковій недостатності (ХНН) необхідна корекція їх

доз. При підвищенні або зниженні рН сечі значно змінюється швидкість виведення хінідину, що є основою: при рН нижче 6,0 середня концентрація хінідину у добовій сечі дорівнює 115,84 мкг/мл, при рН вище 7,5-13,8 мкг/мл.

Ia клас

Хінідин добре абсорбується з шлунково-кишкового тракту, на 70-80 % зв'язується з білками крові, метаболізується в печінці, виділяється у вигляді метаболітів (один з яких має антиаритмічну активність) нирками. Період напіввиведення становить приблизно 5-7 год. Ефект препарату розвивається через 30 хв, максимум дії настає через 2-3 год, тривалість дії становить 6-8 год. Існують пролонговані форми хінідину з періодом напіввиведення близько 10 год, кратність прийому – 2 рази на добу. Хінідин більш ефективний при порушеннях передсердного ритму, що пояснюється його виборчим впливом на рефрактерний період тканини передсердь, який збільшується на 50 %, тоді як рефрактерний період шлуночків зростає всього на 10 %.

Прокаїнамід утворює метаболіт М-ацетілновокаїнамід, що має виражену антиаритмічну активність та метаболізуються в 2-3 рази довше прокаїнаміду. Препарат застосовують як перорально, так і парентерально (в/в, в/м). Із шлунково-кишкового тракту всмоктується на 75-95 % протягом 15-30 хв, з білками плазми зв'язується лише на 15-20 %, в печінці близько 25-40 % препарату перетворюється на активний метаболіт N-ацетілпрокаїнамід, який, як незмінений новокаїнамід (50-60 %), виводиться нирками. Період напіввиведення прокаїнаміду і його активного метаболіту становить 3-6 год. Максимальний ефект прокаїнаміду при пероральному введенні розвивається через 60-90 хв, при в/м – через 15-60 хв, при в/в – негайно, тривалість ефекту становить 3-4 год.

Дизопірамід застосовують як перорально, так і в/в. Препарат швидко і практично повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, зв'язується з білками плазми на 50 %, метаболізується в печінці, виводиться нирками в незміненому вигляді (50 %), в якості метаболітів (30 %) і з жовчю (близько 15-20 %), період напіввиведення коливається в діапазоні 5-7 год. Максимальний ефект препарату при пероральному введенні розвивається через 30-90 хв, при в/в – через 3-5 хв, тривалість ефекту становить 5-6 год.

Ib клас

У мексилетину налічується 8 метаболітів, 2 з них мають антиаритмічну активність. При пероральному прийомі всмоктується приблизно 90 % препарату, з білками плазми зв'язується 60-75 % препарату.

Максимальний ефект розвивається через 2-3 год. Терапевтична концентрація мексилетину має дуже маленькі межі коливання (1-2 мкг/мл). Біотрансформується в печінці в неактивні метаболіти приблизно 85-90 % препарату. Виділяється переважно жовчю, лише 10 % в незміненому вигляді виводиться нирками, період напіввиведення становить 10-12 год, що обумовлює його прийом з більш тривалим інтервалом.

Лідокаїн має короткий період напіввиведення. У більшості випадків необхідно

приймати з інтервалом 6-8 год. Препарат зв'язується з білками плазми на 60-80 %, біотрансформується в печінці з утворенням активних метаболітів, виводиться нирками (10 % в незміненому вигляді), період напіввиведення становить близько півтори години. З недоліків лідокаїну також слід відзначити труднощі підтримки в крові оптимальної концентрації, що пов'язано з його швидким розпадом. Так, терапевтичний ефект препарату зберігається до 20 хв при в/в введенні і до 60-90 хв при в/м введенні.

Фенітоїн застосовується як перорально, так і парентерально. Абсорбується з шлунково-кишкового тракту дуже повільно, максимальна концентрація в крові спостерігається через 8-12 год. Препарат на 90 % зв'язується з білками плазми, біотрансформується в печінці до неактивних сполук, виводиться переважно з жовчю (період напіввиведення становить у середньому 24 год). Стійкий антиаритмічний ефект розвивається через 6-12 год.

Іс клас

Флекаїнід всмоктується з шлунково-кишкового тракту практично повністю, зв'язується з білками плазми на 40 %, 2/3 препарату метаболізується в печінці, 1/3 виводиться з сечею в незміненому вигляді, період напіввиведення коливається в межах 12-27 год. Максимальний ефект розвивається через 3 год після прийому, тривалість ефекту становить 24-48 год.

Пропафенон повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, однак його біодоступність становить усього 50 %. Зв'язуючись з білками плазми на 96-98 %, окислюється в печінці з утворенням активних метаболітів. Близько 40 % виводиться нирками, решта – кишківником, період напіввиведення становить 5-6 год. Максимальний ефект розвивається через 3 год після прийому, тривалість ефекту становить 4-10 год.

Морацизін застосовують перорально, в/в та в/м. Підшкірне введення не допускається. Добре всмоктується, однак біодоступність становить у середньому лише 40 %, зв'язується з білками приблизно 95 % препарату, метаболізується в печінці та виводиться з жовчю 60 %, з сечею – 40 %, період напіввиведення становить 1,5-3,5 год. Початок дії при пероральному прийомі – через 2 год, максимум – через 6 год, тривалість дії – 10-24 год, при в/в введенні ефект розвивається через декілька хвилин і триває 20 хв.

Фармакодинаміка

Більшість ААП І класу зменшує швидкість розвитку ПДК, не впливає на потенціал спокою, подовжує рефракторний період та пригнічує аномальну ектопічну активність. Основний механізм дії – селективне блокування натрієвих каналів, що призводить до зниження максимальної швидкості деполяризації і подовження рефрактерного періоду передсердь і шлуночків, несприйнятливості міокарда до ектопічних водіїв ритму або переривання хвилі re-entry. Альтерація кривої ПДК під впливом ААП І класу відображається зміною тривалості в більший або менший бік основних інтервалів ЕКГ. Ці дані представлені в табл. 2.15.

Вплив деяких ААП I класу на інтервали ЕКГ

МНН	Вплив на PQ	Вплив на QRS	Вплив на QT	Вплив на ST
Хінідин	++	++	++	–
Прокаїнамід	+	+++	++	–
Лідокаїн	0	–/0	–	0
Етацизін	+++	++	0	0

Примітка:

(+) помірне подовження; (++) виражене подовження; (+++) надмірне подовження; (–) помірне вкорочення; (–) виражене вкорочення; (0) не впливає.

Крім того, препарати I класу можуть зменшувати вхідний кальцієвий потік та вхідний калієвий потік, обумовлюючи місцевоанестезуючий ефект.

Багато ААП викликають зниження скоротливості, особливо при парентеральному введенні або передозуванні, а також у хворих на серцеву недостатність. До препаратів, що значно пригнічують скоротливість, можна віднести хінідин (при парентеральному введенні) і пропафенон. Лідокаїн і більшість препаратів Ib класу практично не впливають на скоротливість. Тому при наявності у хворого серцевої недостатності небезпечно застосовувати більшість препаратів Ia і Ic класів.

Ia клас

ААП Ia класу блокують повільний натрієвий потік у фазу 4 ПДК, що веде до зниження швидкості повільної деполяризації і пригнічення підвищеної автоматичної активності. Пригнічення ними швидкого натрієвого потоку у фазу 0 ПДК викликає зниження максимальної швидкості деполяризації і, як наслідок, уповільнення проведення імпульсу. Пригнічення даними засобами повільного вхідного натрієвого потоку і вихідного калієвого потоку в фазу 3 збільшує ефективний рефрактерний період і ПДК, що сприяє перериванню аритмій за механізмом re-entry. Зазначені ефекти можуть виявлятися на ЕКГ у вигляді подовження інтервалу PQ, комплексу QRS та продовження коригованого інтервалу QT. Хінідин і, особливо, дизопірамід мають виражену супутню холіноблокуючу активність, що може призводити, незважаючи на пригнічення фази спонтанної діастолічної деполяризації, до виникнення відносної синусової тахікардії. Незважаючи на антихолінергічні властивості, препарати Ia класу можуть зменшувати автоматизм за рахунок зниження швидкості повільної діастолічної деполяризації пейсмеркерних клітин. Препарати Ia класу збільшують частоту серцевих скорочень (ЧСС) внаслідок ваголітичної дії, а також рефлекторного підсилення симпатичного впливу у відповідь на зниження артеріального тиску (АТ). Загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) може знижуватися внаслідок прямої дії ААП Ia класу на гладком'язові клітини судин (хінідин, прокаїнамід) або значно підвищуватися (пропафенон). При застосуванні деяких препаратів (наприклад, прокаїнамиду, хінідину (альфа-блокуюча активність), етацизину, пропафенону) можливе зниження систолічного і діастолічного тиску, що пов'язано як зі зменшенням ЗПСО, так і з прямою негативною інотропною дією.

Ib клас

Механізм дії зводиться до блокування повільного вхідного натрієвого потоку в фазу 4 ПДК, пригнічення підвищеного автоматизму ектопічних ділянок у шлуночках. Посилюючи вихід калію з клітини в фазу 2 ПДК, вкорочують ефективний рефрактерний період, а також ПДК, і таким чином усуваючи функціональні блокади, переривають шлуночкові аритмії, що виникають за механізмом re-entry. Час взаємодії ААП класу Ib з натрієвими каналами складає менше 300 мс, тому вони незначно впливають на максимальну швидкість деполяризації. При нормальній ЧСС (60-90 уд/хв) дія препаратів класу Ib виявляється тільки після досягнення достатньо високої ЧСС. Дані ААП взаємодіють з натрієвими каналами в основному в фазі інактивації, а оскільки тривалість ПДК у міокарді передсердь і додаткових шляхах проведення набагато менше, ніж у міокарді шлуночків і провідної системи, то ААП, що діють під час інактивації, ефективні тільки при шлуночкових аритміях. Ib клас має вузький спектр дії і застосовується тільки при шлуночкових тахіаритміях з високою частотою або шлуночкової екстрасистолії з коротким інтервалом зчеплення. Використання препаратів цієї групи допускається навіть при аритміях, що супроводжуються помірними порушеннями функцій автоматизму, провідності, скоротливості, за наявності подовженого інтервалу QT, а також є вибором для лікування шлуночкових порушень ритму серця в гострій стадії інфаркту міокарда та при інтоксикації серцевими глікозидами.

Ic клас

Засоби класу Ic усувають автоматичну активність, пригнічуючи повільний вхідний натрієвий потік у фазу 4 ПДК, в той же час сильно пригнічують провідність шляхом блокування швидкого вхідного натрієвого потоку у фазу 0 ПДК. На ПДК кардіоміоцитів передсердь і шлуночків препарати класу Ic практично не впливають, однак збільшують його в атріовентрикулярному (АВ) вузлі та додаткових шляхах проведення. Час блокування натрієвих каналів становить понад 1500 мс, тому ефект препаратів проявляється навіть при нормальній ЧСС (60-90 уд/хв). При збільшенні ЧСС пригнічення вхідного натрієвого потоку посилюється, тому ААП класу Ic ефективні при будь-якій тахіаритмії і екстрасистолії з різним інтервалом зчеплення. Однак здатність цього класу значно пригнічувати провідність обмежує їх застосування, тому що можливі важкі аритмогенні реакції.

Показання і принципи використання

Ia клас

Препарати Ia класу можна застосовувати при надшлуночкових і шлуночкових аритміях різного генезу. Однак вони найбільш ефективні при лікуванні надшлуночкових аритмій. Основними показаннями для призначення Ia класу ААП є:

- фібриляція передсердь (ФП);
- пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія;
- пароксизмальна шлуночкова тахікардія;

- суправентрикулярна і шлуночкова екстрасистолія.

При пароксизмальних тахікардіях застосовувати цей клас ААП слід з обережністю, з огляду на їх холіноблокуючий ефект (у цих випадках можна поєднувати їх з препаратами інших класів). Холіноблокуюча активність визначає також необхідність обережного застосування препаратів Іа класу при лікуванні хворих з синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта.

Ів клас

Препарати Ів класу найбільш ефективні при шлуночкових аритміях. При шлуночковій екстрасистолії, яка пов'язана з інтоксикацією серцевими глікозидами, препаратом вибору є фенітоїн, застосування інших ААП до усунення симптомів інтоксикації неефективно та небезпечно. Для купірування шлуночкової екстрасистолії, що розвинулася внаслідок гострого інфаркту міокарда або оперативних втручань на серці, показаний лідокаїн.

Іс клас

Препарати Іс класу високоефективні при різних видах порушень серцевого ритму. Показаннями для їх призначення є:

- профілактика та купірування шлуночкової тахікардії;
- профілактика та купірування пароксизмальної надшлуночкової тахікардії;
- профілактика та купірування пароксизмальної ФП.

Не дивлячись на високу антиаритмічну ефективність, препарати Іс класу не запобігають фатальним шлуночковим пароксизмальним тахіаритміям і не збільшують тривалість життя пацієнтів.

Режим дозування ААП І класу представлений у табл. 2.16.

Побічна дія

Іа клас

Для препаратів Іа класу найбільш характерні диспепсичні розлади, наприклад, нудота, зниження апетиту (частіше при застосуванні хінідину, рідше – прокаїнамід, мексилетину). Можливий розвиток нейротоксичної дії (голівний біль, запаморочення, миготіння «мушок» перед очима), а також алергічних реакцій. Перед початком прийому хінідину слід провести пробу на переносимість у зв'язку з можливістю ідіосинкразії. Прокаїнамід може викликати синдром, що нагадує системний червоний вовчак і агранулоцитоз.

З боку серцево-судинної системи для препаратів Іа класу ААП характерні наступні побічні ефекти:

- пригнічення провідності;
- пригнічення скоротливості;
- аритмогенний ефект;
- гіпотензія (особливо при в/в введенні).

Режим дозування ААП І класу

МНН	Разова доза, г		Добова доза, г		Примітки
	середня	вища	середня	вища	
Хінідин перорально в/в	0,2-0,6	0,8	0,8-1,4 0,4	2,0-2,4 0,8	зі швидкістю до 25 мг/хв по 0,4 г кожні 2-4 год
в/м			2,0	2,4	
Прокаїнамід перорально в/в	0,5-1,0 0,1	1,2 0,15	3,0	4,0 3,0	до 50 мг/хв
Дизопірамід перорально в/в	0,1-0,4 0,15	0,5	0,4-0,8	1,6	до 30 мг/ хв
Лідокаїн в/в		3 мг/кг			1-1,5 мг/кг за 2-5 хв, потім 2 мг/хв кожні 3-4 год
в/м	0,4	0,6			
Мексилетин перорально в/в	0,2-0,4 0,25	0,6	0,60,8	1,2	до 50 мг/хв
Фенітоїн перорально	0,1-0,2	0,5		перші три дні 1,0, 0,5 і 0,4 відпов.	до 25 мг/хв
в/в	0,2-0,3				
Флекаїнід перорально	0,05 зі збільше- нням на 0,1 г кожні 4 доби			0,3	
Пропафенон перорально в/в	0,15-0,3	0,45 0,75	0,45-0,6	0,9	+ 20 мл фіз. р-ну, 10-20 мг/хв
Морацизін перорально в/м	0,6-0,8 0,05-0,15	0,9			+ 10 мл фіз. р-ну, 5 хв

Крім цього, застосування препаратів Іа класу може супроводжуватися:

- ваголітичною дією (нудота, блювота, закрепи, затримка сечі, порушення зору);
- нейротоксичними ефектами (головний біль, запаморочення);
- алергічними реакціями.

Ів клас

З боку серцево-судинної системи на фоні терапевтичних доз побічні дії зустрічаються рідко. Можливий розвиток гіпотензії, головного болю, запаморочення, сонливості, рідко – судомного синдрому. Лідокаїну властиве зниження скоротливості міока-

рда, фенітоїну – гіперплазія ясен та гіпертрихоз, порушення кровотворення.

Ic клас

Побічні дії препаратів Ic класу аналогічні таким препаратам класів Ia та Ib, часто розвиваються аритмогенні реакції. Пропафенон як бета-адреноблокатор викликає брадикардію та бронхоспазм. Основними кардіальними побічними ефектами пропафенону є брадіаритмія (0,8 %), шлуночкова тахікардія (1 %), серцева недостатність (0,1 %).

Протипоказання

Протипоказання до призначення ААП I класу: серцева недостатність II Б-III стадії, кардіогенний шок, колапс, АВ-блокада II ступеня, аритмії, пов'язані з інтоксикацією серцевими глікозидами.

Ia клас

Протипоказаннями для призначення ААП Ia класу є:

- важкі ураження провідної системи серця (сино-атріальна (СА) блокада II-III ступеня, АВ-блокада II-III ступеня, виражена внутрішньошлуночкова блокада);
- важка серцева недостатність;
- тяжкі захворювання печінки, нирок.

Ib клас

Протипоказанням до прийому ААП Ib класу є індивідуальна непереносимість.

Ic клас

ААП Ic класу не призначають хворим з порушенням внутрішньошлуночкової провідності ($QRS > 120$ мс) або органічною патологією міокарда. Необхідно обережно призначати ці препарати при синдромах слабкості синусового вузла, Вольфа-Паркінсона-Уайта.

Взаємодія ААП I класу з іншими лікарськими засобами

Слід уникати одночасного призначення ААП, що відносяться до одного класу.

Комбінації препаратів Ia класу з бета-адреноблокаторами широко використовуються, особливо для купірування та профілактики ФП або пароксизмальної надшлуночкової тахікардії, у тому числі й у хворих з синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта. Ефективні також комбінації бета-адреноблокаторів з препаратами Ib класу.

Потенційно небезпечним слід визнати поєднання хінідину з аміодароном через однонаправленість дії на електричну активність мембрани кардіоміоцитів. У той же час поєднання мексилетину з аміодароном високоефективно.

Тести для контролю

1. Для купірування шлуночкової екстрасистолії, що розвинулася внаслідок гострого інфаркту міокарда або оперативних втручань на серці, показаний:
А. Лідокаїн.

- В. Фенітоїн.
 - С. Етацизін.
 - Д. Прокаїнамід.
 - Е. Жодний з вищеперерахованих.
2. Найбільш виражене подовження комплексу QRS ЕКГ спостерігається на фоні прийому:
- А. Фенітоїну.
 - В. Хінідину.
 - С. Лідокаїну.
 - Д. Прокаїнаміду.
 - Е. Пропафенону.
3. Що з нижчеперерахованного не є характерним побічним ефектом препаратів Іа класу?
- А. Пригнічення провідності.
 - В. Пригнічення скоротливості.
 - С. Бронхоспазм.
 - Д. Аритмогенний ефект.
 - Е. Головний біль, запаморочення.

C01BD. Антиаритмічні препарати III класу

Історична довідка

Аміодарон синтезований бельгійською компанією Labaz у 1961 р. як анти-ангінальний препарат. Через декілька років на підставі інформації про подовження ним фази реполяризації потенціалу дії (ПДК) аргентинський терапевт Мауріко Розенбаум почав застосовувати його для лікування пацієнтів з суправентрикулярними і шлуночковими аритміями з вираженим позитивним ефектом. Аміодарон як високо-ефективний антиаритмічний препарат (ААП) без побічних ефектів став широко застосовуватися в Європі, країнах Південної Америки.

АТС класифікація

C: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

C01 Препарати для лікування захворювань серця

C01B Антиаритмічні препарати I та III класу

C01BD Антиаритмічні препарати III класу

C01BD01 Аміодарон

C01BD02 Бретилій тозилат

Фармакокінетика

Основні фармакокінетичні параметри ААП III класу представлені в табл. 2.17.

Таблиця 2.17

Фармакокінетичні параметри ААП III класу

Показник	Аміодарон	Бретилій тозилат
Біодоступність, %	20-55	Низька
Зв'язок з білками, %	95-96	0
Активні метаболіти	Є	Немає
Нирковий кліренс, %	0	95
Період напіввиведення	30 днів	4-17 год

Аміодарон

Застосовують перорально та парентерально. Всмоктується повільно (біля 20-55 %), на 95-96 % зв'язується з білками плазми, інтенсивно накопичується в жировій тканині й органах з гарним кровопостачанням (концентрація аміодарону в міокарді в 20 разів вище, ніж в плазмі, а в жировій тканині – в 300 разів вище, ніж у плазмі), що веде до дуже повільного досягнення стабільної терапевтичної концентрації і тривалого виведення.

Накопичення препарату триває 3-10 днів, проте повна антиаритмічна дія спостерігається через 2-3 тижні. Враховуючи, що аміодарон в значній мірі накопичується в жировій тканині, немає зв'язку між його концентрацією в плазмі крові та анти-

аритмічним ефектом. Амідарон біотрансформується в печінці з утворенням активного метаболіта дезетіламідарону, виводиться з жовчю, тому при захворюваннях нирок не накопичується в організмі. При передозуванні гемосорбція малоефективна. Близько 25 % препарату проникає у грудне молоко. Виведення препарату двофазне: початкова фаза складає 2-10 днів, кінцева – 40-55 днів, активний метаболіт виводиться в середньому за 61 день.

Бретилій тозилат

Застосовується перорально та парентерально. При пероральному прийомі не повністю всмоктується з шлунково-кишкового тракту, біодоступність низька. При в/м введенні абсорбується добре. Не метаболізується в організмі, виводиться нирками в незміненому вигляді. Період напіввиведення – близько 4-17 год. При передозуванні препарату можливе застосування гемодіалізу.

Фармакодинаміка

ААП III класу подовжують ПДК і рефрактерний період у передсерді, шлуночках, пучку Гіса та волокнах Пуркіньє шляхом блокування калієвих каналів у фазу 2.

Амідарон

Препарат викликає виражене зменшення амплітуди ПДК і швидкості спонтанної діастолічної деполяризації пейсмекерних клітин, подовжує тривалість ПДК і рефрактерних періодів передсердь і шлуночків, що призводить до зменшення автоматизму синусового вузла, уповільнення атріовентрикулярного (АВ) проведення та зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Маючи властивості всіх класів ААП, амідарон має набагато ширший діапазон електрофізіологічних ефектів, ніж інші ААП III класу. У високих дозах, окрім блокади калієвих каналів, він частково блокує швидкі натрієві канали (I клас), вхідний кальцієвий потік (IV клас). Неконкурентна блокада альфа- і бета-адренорецепторів (II клас) та інактивация кальцієвих каналів гладком'язових клітин артерій зумовлює його антиангінальний ефект. Амідарон зменшує потребу міокарда в кисні та сприяє накопиченню макроергічних фосфатів у кардіоміоцитах. Мембраностабілізуючий ефект амідарону, властивий ААП I класу, при тривалому застосуванні стає менш вираженим. Амідарон у результаті гомогенного подовження ПДК в лівому і правому шлуночках зменшує дисперсію рефрактерності та знижує ризик раптової смерті від фібриляції шлуночків, у тому числі й в гостру стадію інфаркту міокарда.

Амідарон, який є аналогом тиреоїдних гормонів (містить 37 % йоду в молекулі, взаємодіє з рецепторами тиреоїдних гормонів в ядрі клітин), гальмує синтез тироксину, а також його перетворення на активніший трийодтиронін і перешкоджає захопленню цих гормонів кардіоміоцитами і гепатоцитами. Все це послаблює стимулюючий вплив тиреоїдних гормонів на міокард, хоча у ряді випадків нестачі трийодтироніну призводить до його гіперпродукції і тиреотоксикозу.

При парентеральному введенні можливий негативний інотропний ефект. При пероральному прийомі аміодарон практично не впливає на центральну гемодинаміку і скоротливу здатність міокарда, хоча внаслідок розвиненої брадикардії і зниження загального периферичного судинного опору (ЗПСО) можливе збільшення хвилинного об'єму.

Бретилій тозилат

Бретилій тозилат подібно до аміодарону має антиадренергічну дію та продовжує ПДК кардіоміоцитів (перш за все в шлуночках). Антиадренергічні ефекти препарату пов'язані зі зменшенням виділення норадреналіну з пресинаптичних нервових закінчень і таким чином впливом нейромедіатора на адренорецептори.

Показання та принципи використання

Аміодарон

Враховуючи, що аміодарон продовжує рефрактерний період передсердя та шлуночків, він застосовують при суправентрикулярних і шлуночкових аритміях. Доведена його висока ефективність для фармакологічної кардіоверсії при фібриляції передсердь (ФП). Він є препаратом вибору для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, вираженою гіпертрофією лівого шлуночка, хронічною серцевою недостатністю та тривалістю ФП більше 7 діб. Рекомендовані дози аміодарону з доведеною ефективністю при фармакологічній кардіоверсії у пацієнтів з ФП представлені в табл. 2.18.

Таблиця 2.18

Рекомендовані дози аміодарону при фармакологічній кардіоверсії у пацієнтів з ФП

Спосіб призначення	Схема дозування
Перорально	<i>В стаціонарі:</i> 1,2-1,8 г/добу, розділені на декілька прийомів, до досягнення сумарної дози 10 г; потім у підтримуючій дозі 200-400 мг/добу або однократно з розрахунку 30 мг/кг маси тіла. <i>Амбулаторно:</i> 600-800 мг/добу, розділені на декілька прийомів, до досягнення сумарної дози 10 г; потім у підтримуючій дозі 200-400 мг/добу
В/в або перорально	5-7 мг/кг протягом 30-60 хв; потім по 1,2-1,8 г/добу у вигляді безперервного в/в введення або розділені на декілька прийомів внутрішньо до досягнення сумарної дози 10 г; потім у підтримуючій дозі 200-400 мг/добу

Типовими дозами аміодарону для підтримування синусового ритму у пацієнтів з ФП є 100–400 мг/добу. Його також призначають для контролю ЧСС при постійній ФП, коли інші препарати неефективні або протипоказані. В цьому випадку аміодарон призначають внутрішньо за наступною схемою: 800 мг/добу протягом 1 тижня, 600 мг/добу протягом 1 тижня, 400 мг/добу протягом 4–6 тижнів, підтримуюча доза – 200 мг/добу. Його призначають також для контролю ЧСС. В ургентній ситуації пацієнтам із серцевою недостатністю в/в у дозі 150 мг протягом 10 хв підтримуюча доза складає 0,5-1,0 мг/хв.

При зловиясних шлуночкових порушеннях ритму у хворих з важкою дисфункцією лівого шлуночка аміодарон є препаратом вибору. Доза аміодарону в період насичення складає 600-1200 мг/добу, в подальшому її знижують до мінімально ефективної. У пацієнтів зі зворотною стійкою шлуночковою тахікардією або у випадку фібриляції шлуночків перевагу віддають в/в введенню аміодарону (5 мг/кг протягом першої години, потім 900-1200 мг протягом 24 год).

Аміодарон входить до алгоритмів серцево-легеневої реанімації при фібриляції шлуночків і є єдиним ААП, рекомендованим для використання при рефрактерності до трьох повторних процедур дефібриляції. Стартовою дозою є 300 мг аміодарону, розведені в 20 мл 5 % розчину глюкози, що вводяться в/в болюсно. Додатково рекомендують забезпечити інфузію аміодарону 1 мг/хв протягом 6 год, а потім зі швидкістю 0,5 мг/хв. Можливим є додаткове введення 150 мг аміодарону до досягнення максимальної дози – 2 мг.

Аміодарон застосовують також як ефективний засіб для профілактики і лікування пароксизмальних аритмій при синдромі передчасного збудження шлуночків (синдроми Вольфа-Паркінсона-Уайта, Клерка-Леві-Крістеско).

Завдяки його антиангінальній активності та відсутності істотної негативної інотропної дії, аміодарон широко використовують при лікуванні ішемічної хвороби серця (ІХС) при супутніх порушеннях серцевого ритму та ХСН.

Важливим показанням до застосування аміодарону є профілактика шлуночкових тахіаритмій у хворих з високим ризиком раптової смерті. За результатами 15 рандомізованих досліджень (AVID, ATMA EMIAT, GEMICA, CHF-STAT та ін.), в яких вивчався вплив аміодарону на ризик раптової смерті у хворих із дисфункцією лівого шлуночка, у пацієнтів після інфаркту міокарда, а також після реанімації у зв'язку із зупинкою серця, виявилось, що при тривалій терапії аміодароном загальна смертність знижувалася на 19 % ($p < 0,01$ %), серцева смертність – на 23 % ($p < 0,001$ %), раптова смертність – на 30 % ($p < 0,001$).

Бретилій тозилат

Бретилій тозилат у даний час не набуває широкого застосування через відносно високу частоту побічних ефектів (найчастіше – виражене зниження артеріального тиску). В основному препарат застосовують при небезпечних для життя шлуночкових аритміях, для премедикації перед дефібриляцією або при неефективності інших ААП.

Побічна дія

Аміодарон

При тривалому лікуванні аміодароном побічні ефекти пов'язані з накопиченням препарату в різних органах і тканинах або з поступовим формуванням місцевих аутоімунних реакцій. Його основними побічними ефектами є:

- фіброз легенів або інтерстиціальний пневмоніт/альвеоліт;

- фотосенсибілізація, зміна кольору шкіри (можливе сіро-блакитне фарбування);
- порушення функції щитоподібної залози (клінічні спостереження свідчать, що гіпертиреоз і гіпотиреоз розвиваються у хворих з порушенням функції щитоподібної залози, тому таким хворим призначати аміодарон не слід);
- мікровідкладення у рогівці (виявляються при офтальмоскопії у бічному світлі щілистої лампи), можливе порушення зору;
- гепатотоксична дія;
- нейротоксична дія;
- ембріотоксичність.

У гострому лікарському тесті препарати III класу можуть викликати пригнічення автоматизму синусового вузла і АВ-проводимості аж до блокади. У зв'язку з подовженням інтервалу QT можливий розвиток важких аритмогенних реакцій (пароксизми піруетної шлуночкової тахікардії). Аритмогенна дія (при лікуванні препаратом у низьких дозах) зустрічається у край рідко (менш 1 %) і значно рідше, ніж при лікуванні хінідином, прокаїнамідом, енкаїнідом, флекаїнідом, пропafenоном або соталолом. Аміодарон має незначний негативний інотропний ефект, який виражений менше, ніж у вищеперерахованих засобів. При використанні низьких доз аміодарону (до 200 мг/доб) загальна частота побічних ефектів складає в середньому 17-52 %. У 1-15 % випадків аміодарон доводиться відмінати через побічні ефекти.

Протипоказання

Загальними протипоказаннями до призначення ААП III класу є: ХСН ІІБ-III стадії, кардіогенний шок, колапс, АВ-блокади II-III ступеня, аритмії, пов'язані з інтоксикацією серцевими глікозидами, синдром слабкості синусового вузла, вагітність, лактація.

Призначення аміодарону при подовженому інтервалі QT може привести до розвитку загрозливих життю тахіаритмій. Непередбачуваність зміни функції щитоподібної залози при прийомі аміодарону обмежує його застосування у хворих з клінічно значущою патологією щитоподібної залози.

Взаємодія ААП III класу з іншими лікарськими засобами

Всі препарати III класу при призначенні одночасно з блокаторами кальцієвих каналів або бета-адреноблокаторами можуть викликати АВ-блокаду і пригнічення скоротливої здатності міокарда.

Через високу здатність аміодарону зв'язуватися з білками крові він може значно підвищувати концентрацію серцевих глікозидів і деяких ААП у плазмі крові, тому призначати його хворим, що приймають серцеві глікозиди, хінідин і прокаїнамід, слід з обережністю.

Аміодарон впливає на активність цитохромів печінки і здатен змінювати фармакологічні властивості статинів, їх біодоступність і тривалість дії, що треба враховувати при одночасному призначенні цих препаратів.

Тести для контролю

1. Властивості яких класів ААП має аміодарон?
 - A. I.
 - B. II.
 - C. IV.
 - D. Всіх вищеперерахованих.
 - E. Жоден з вищеперерахованих.
2. Максимальна концентрація аміодарону при його прийомі спостерігається у:
 - A. М'язовій тканині.
 - B. Жировій тканині.
 - C. Кістках.
 - D. Сполучній тканині.
 - E. Нервовій тканині.
3. Що з нижчеперерахованого є побічним ефектом аміодарону?
 - A. Фіброз легенів.
 - B. Гіпертиреоз і гіпотиреоз.
 - C. Гепатотоксична дія.
 - D. Ембріотоксичність.
 - E. Усе вищеперераховане.

C01D. ВАЗОДІЛАТАТОРИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У КАРДІОЛОГІЇ

Історична довідка

Нітрогліцерин відкрито в 1847 р. італійцем А. Собреро, професором Туринського університету. Експериментуючи, він обробив гліцерин азотною кислотою, в результаті одержав маслянисту рідину – нітрогліцерин (сам автор назвав його «пірогліцерин»), який виявився найпотужнішою вибуховою речовиною. У 1876 р. У. Меррелл уперше використав нітрогліцерин при стенокардії і експериментально визначив його оптимальне дозування та співвідношення ефективності й безпеки. Надалі у 1891 р. німецькими хіміками Б. Толленсом та П. Вігандом уперше був синтезований пентаеритритіл тетранітрат, у 1940 р. почав застосовуватися ізосорбіда динітрат, а у 60-ті – ізосорбіда мононітрат. У кінці 70-х років завдяки дослідженням А. Такешіти зі співробітниками впроваджений представник групи сиднонімінів – молсидомін.

У 1977 р. американський лікар і фармаколог Ф. Мурад встановив принцип вивільнення оксиду азоту (NO) із нітрогліцерину і його дію на гладкі м'язи судин. У 1980 р. біохімік Р. Ферчготт із співробітниками розкрили роль ендотелію в ацетилхолін-індукованій вазорелаксації. У 1987 р. Л. Ігнаппо та С. Монкада встановили, що саме NO є ендотелійрелаксуючим чинником (endothelial-derived relaxing factor, EDRF).

АТС класифікація

C: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

C01 Кардіологічні препарати

C01D Вазоділататори, що використовуються у кардіології

C01DA Органічні нітрати

C01DA02 Гліцерил тринітрат

C01DA05 Пентаеритритіл тетранітрат

C01DA08 Ізосорбід динітрат

C01DA14 Ізосорбід мононітрат

C01DX Інші вазоділататори, що використовуються у кардіології

C01DX12 Молсидомін

У клінічній практиці використовується класифікація, що відповідає класифікації АТС.

Фармакокінетика

Основні показники фармакокінетики венозних вазоділататорів представлені у табл. 2.19.

Нітрогліцерин та ізосорбіда динітрат при сублінгвальному прийомі всмоктуються швидко і повністю. Максимальна концентрація в крові після прийому під язик 0,3 міліграмів нітрогліцерину і 5 міліграмів ізосорбіда динітрату настає через 2-3 та 15-30 хв відповідно і складає близько 1-1,5 і 10-20 нг/мл. Біодоступність препаратів

при прийомі всередину невелика через інтенсивний метаболізм у стінці кишківника і печінки при першому проходженні. Тому створені лікарські форми нітрогліцерину та ізосорбіда динітрату, з яких лікарська речовина потрапляє у системний кровообіг, оминаючи ШКТ.

Таблиця 2.19

Основні показники фармакокінетики венозних вазоділататорів

Міжнародна непатентована назва	Біо- доступ- ність	Зв'язок з білками	T _{1/2}	Основні шляхи виведення	Метаболізм	Активні метаболіти
Нітрогліцерин: сублінгвально, всередину, мазь, трансдермально	100 10 20 25-30	60	1-3 хв	Нирки	Печінка, кишкова стінка, кров	Ізосорбіда-5- мононітрат
Ізосорбіда динітрат: сублінгвально, всередину	60 22	30	60 хв 4 год	Нирки	Печінка	Ізосорбіда-5- мононітрат, ізосорбіда-2- мононітрат
Ізосорбіда мононітрат	100	4	5 год	Нирки	Печінка	—
Молсидомін	60-70	0-10	1-2 год	Нирки	Печінка	3-морфоліно- сідіонімін, N-морфоліно- N-аміносинто- нітріл

Ізосорбіда мононітрат (метаболіт ізосорбіда динітрату) не піддається пресистемній елімінації, має високу біодоступність і застосовується всередину.

Молсидомін добре всмоктується із ШКТ, має значно менший ефект першого проходження через печінку і, як наслідок, велику біодоступність (60-70 %) при пероральному прийомі.

Останніми роками широкого поширення набули трансдермальні форми нітрогліцерину та ізосорбіда динітрату, оскільки лікарська речовина цих препаратів стабільно і в невеликих кількостях поступає у кров, оминаючи печінку. При виникненні побічних явищ можливе швидке припинення введення препарату. Проте на абсорбцію речовини впливають багато чинників: товщина шару мазі, шкіри, підшкірної жирової клітковини, площа і локалізація місця аплікації, стан кровопостачання шкіри, її вологість, функціональна активність сальних і потових залоз, температура тіла і навколишнього середовища. Тривалість дії мазі з нітрогліцерином – 3-8 год. Пластирі (трансдермальні терапевтичні системи (TTS)), що містять нітрогліцерин, всмоктуються стабільніше, мають тривалішу дію (до 24 год) і зручні для тривалої профілактики нападів стенокардії. Біодоступність (а отже, вірогідність розвитку побічних дій) трансдермальних форм може значно зростати при порушенні цілісності шкіри у місці аплікації.

Основні метаболіти нітрогліцерину (динітрати і мононітрати) фармакологічно малоактивні, виводяться, головним чином, нирками у вигляді кон'югатів із глюкуроною кислотою. $T_{1/2}$ нітрогліцерину – 1-1,4 хв, а його метаболітів – 3,5-4,5 год. $T_{1/2}$ ізосорбіда динітрату при прийомі сублінгвально – 1 год, всередину – 4 год, ізосорбіда мононітрату – 5 год, молсидоміну – 2 год. Активні метаболіти ізосорбіда динітрату мають більший $T_{1/2}$, ніж початкова речовина. Ізосорбіда мононітрат не утворює активних метаболітів.

Молсидомін біотрансформується в печінці ферментативним шляхом в активний метаболіт – сиднонимін 1 (SIN-1), який неферментативним шляхом трансформується в лінсидомін (SIN 1A), яке, у свою чергу, в крові і тканинах розкладається з виділенням оксиду азоту (NO), а речовини, що утворилися, екскретуються в основному нирками.

Молсидомін майже в 90 % всмоктується в травному каналі. Початок дії молсидоміну виявляється приблизно за 10-15 хв з моменту застосування препарату, а максимальна концентрація в сироватці з моменту перорального прийому таблетки 2 мг та таблетки ретард 8 мг з'являється на 30-60 хв та приблизно через 2 год і складає $37,5 \pm 13,6$ нг/мл і $38,9 \pm 13,5$ нг/мл.

Препарат не підлягає значною мірою ефекту «первинного проходження», тому в велике коло кровообігу потрапляє майже вся кількість препарату, що всмоктується. Їжа не впливає на всмоктування препарату.

Дуже високий кліренс нітрогліцерину та ізосорбіда динітрату вказує на позапечінковий метаболізм. Метаболізм нітрогліцерину, крім печінки, відбувається в еритроцитах за участю сульфгідрильних груп, а також при взаємодії з відновленим гемоглобіном, тому можливе уповільнення метаболізму нітрогліцерину у хворих на анемії, виражену гіпоксію, що має особливе значення при краплинному застосуванні і використанні трансдермальних лікарських форм препарату. Час настання ефекту венозних вазоділататорів і його тривалість залежно від способів їх введення наведені у табл. 2.20.

Фармакодинаміка

Судинорозширювальний ефект органічних нітратів і молсидоміна пов'язаний з вивільненням з початкової молекули NO, недостатнім утворенням або прискореним руйнуванням якого може бути обумовлений спазм коронарних і інших судин. Оксид азоту викликає активацію гуанілатциклази і підвищення вмісту циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), що приводить до розслаблення гладком'язових клітин судин, гальмування агрегації тромбоцитів, їх адгезії до судинної стінки, а також до дезагрегації тромбоцитів. Крім того, збільшуючи утворення в стінках судин простагліцину, венозні вазоділататори покращують процеси мікроциркуляції.

Основні характеристики дії основних венозних вазоділататорів

Міжнародна непатентована назва	Початок дії, хв	Час настання максимального ефекту	Тривалість дії, год
<i>Нітрогліцерин</i>			
Сублінгвально	2-3	2-5 хв	0,2-0,5
Трансбукально	2-3	30-60 хв	3-5
Всередину	30-40	1-2 год	4-5
Мазь	15-60	1-2 год	3-8
Пластир	60-120	2-10 год	до 24
<i>Ізосорбіда динітрат</i>			
Пероральний аерозоль	1-2	2-5 хв	1
Сублінгвально	2,5-10	20-40 хв	1-2
Всередину	10-60	1-3 год	2-6
<i>Ізосорбіда мононітрат</i>			
Всередину	20-50	2-3 год	10-12
Таблетки-депо	20-50	2-3 год	20-24
<i>Молсидомін</i>			
Всередину	10-15	30-60 хв	4-6

Різниця між органічними нітратами і молсидоміном полягає у тому, що NO вивільняється з молекули органічних нитратів або їх метаболитів за участю сульфгідридних груп, виснаження запасу яких у клітинах призводить до виникнення клінічної і гемодинамічної толерантності до органічних нітратів. Оскільки утворення метаболитів молсидоміну не вимагає присутності сульфгідридних груп, толерантність до нього не розвивається.

Ємкісні та резистивні судини мають різну чутливість до нітратів. Максимально можливе розширення вен і початкове розширення великих артерій відбувається вже при мінімальних концентраціях нітратів у крові (наприклад, після прийому 0,1-0,2 мг нітрогліцерину сублінгвально), а розширення артеріол – при прийомі вищих доз (0,4-0,6 мг сублінгвально). Ступінь впливу нітратів на тонус артерій залежить не тільки від дози препарату, але і від початкового тону.

Антиангінальна дія венозних вазоділататорів пов'язана з рядом механізмів.

Унаслідок розширення венозних судин венозні вазоділататори зменшують переднавантаження, а розширення артерій зменшує також і післянавантаження на серце, що зрештою приводить до зменшення наповнення лівого шлуночку в діастолу, згідно із законом Франка-Старлінга знижується ударний об'єм серця, що викликає зменшення потреби міокарда в кисні. При стенокардії це сприяє відновленню балансу між потребою міокарда в кисні і його доставкою. Зменшення переднавантаження на серце призводить до розвантаження малого кола кровообігу, що застосовують при лікуванні гострої лівошлуночкової недостатності.

Зменшення діастолічного напруження міокарда опосередковано сприяє поліп-

шенню коронарного кровообігу, особливо субендокардіальних відділів міокарда, що відчують найбільшу потребу в кисні та одержують його в недостатній кількості. Важливу роль в збільшенні коронарного кровообігу на тлі прийому нітратів або молсидоміну відіграє їх здатність знижувати тиск у системі коронарних вен.

Безпосередня коронаророзширююча дія цих препаратів у дозах, які використовуються в клінічній практиці, виражена незначно і, мабуть, не має визначального значення у формуванні їх антиангінальної дії. У той самий час у хворих з різко збільшеним тонусом коронарних артерій нітрогліцерин може сприяти його зниженню. При прийомі нітратів і молсидоміну дрібні коронарні артерії розширюються більшою мірою, ніж великі, що пояснює майже відсутній розвиток синдрому обкрадання.

Важливими є збільшення колатерального кровообігу, гальмування центральних ланок судинозвужувальних рефлексів.

Зменшення ударного об'єму і, у меншій мірі, зниження тону артерій при прийомі венозних вазоділататорів зумовлюють рефлекторну активацію симпатичного відділу вегетативної нервової системи, викликаючи рефлекторну тахікардію і посилення скоротливості міокарда, що знижує їх антиангінальну ефективність.

Інші ефекти венозних вазоділататорів – розширення судин головного мозку і його оболонок, спазмолітична дія на гладком'язові клітини внутрішніх органів (бронхів, сечовивідних шляхів, матки, ШКТ).

Молсидомін також інгібує ранню фазу агрегації тромбоцитів унаслідок зменшення виділення (або синтезу) серотоніну, тромбоксану та інших чинників агрегації.

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

Основні показання:

- купірування та профілактика нападів стабільної і нестабільної стенокардії, усунення коронароспазму;
- гемодинамічне розвантаження серця при гострій серцевій недостатності.

Нітрати можна застосовувати також при гіпертензії у малому колі кровообігу, печінкових і ниркових коліках, проведенні функціональних тестів за оцінкою стану серцево-судинної системи і легенів.

Сублінгвальні форми нітратів, сублінгвальний аерозоль ізосорбіда динітрата використовують перш за все для купірування нападів стенокардії. Препарати рекомендують приймати в положенні сидючи, оскільки прийом у вертикальному положенні, особливо після припинення швидкої ходьби, може призвести до вираженого зниження АТ, а в положенні лежачи – до ослаблення ефекту. Якщо послідовний прийом 3 пігулок нітрогліцерину (або 3 доз аерозоля ізосорбіда динітрата для сублінгвального застосування) протягом 15-20 хв не купірував напад, необхідно виключення інфаркту міокарда і проведення відповідних невідкладних заходів. Якщо нітрати приймати при температурі повітря вище 24-26°C, всі фармакологічні ефекти посилюються. Для попередження нападу стенокардії нітрогліцерин іноді приймають за 5-10 хв до

передбачуваного фізичного навантаження.

Пролонговані форми нітрогліцерину, ізосорбіда динітрату всередину і у вигляді трансдермальних лікарських форм, ізосорбіда мононітрат і молсидомін призначають для попередження нападів стенокардії, якщо напади виникають частіше 3-4 раз на тиждень (найменше ефективні депо-форми нітрогліцерину).

Нітрати і молсидомін застосовують також при комплексній терапії хронічної серцевої недостатності, якщо інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензинових рецепторів протипоказані.

Незважаючи на безперечну ефективність нітратів для профілактики і купірування нападів стенокардії, не доведений їх сприятливий вплив на прогноз захворювання (розвиток інфаркту міокарда, раптову смерть, тривалість життя). Тому необхідний критичніший підхід до призначення нітратів усім хворим стенокардією напруги, навіть якщо позитивний клінічний ефект може бути отриманий прийомом бета-адреноблокаторів. Поєднання нітратів і бета-адреноблокаторів зазвичай виправдане, оскільки крім адитивного ефекту, останні усувають рефлекторну тахікардію, що викликається нітратами.

Основні дози венозних вазоділататорів наведені в табл. 2.21.

Для гемодинамічного розвантаження серця при гострій серцевій недостатності застосовують нітрати і передусім нітрогліцерин. При підвищених цифрах артеріального тиску на дошпитальному етапі при серцевій астмі і набряку легенів, що починається, рекомендується сублінгвальний прийом нітрогліцерину. Його дають по 0,5 міліграмів через 2 хв 3-5 разів при постійному контролі АТ, не допускаючи зниження його більш ніж на 30 % від початкового. Якщо АТ швидко і значно знижується, прийом нітрогліцерину слід припинити. В умовах стаціонару нітрогліцерин вводиться внутрішньовенно струминний. Вводиться зазвичай 0,5-1,0 мл 1%-вого спиртового розчину нітрогліцерину, розчиненого в 20 мл ізотонічного розчину. При цьому потрібний ретельний контроль за АТ, яке рекомендується не знижувати більше, ніж на 30 % від початкового. Якщо набряк легенів не купірується і АТ залишається високим, введення нітрогліцерину вже через 10-15 хв можна повторити в тій же дозі. Сумарна доза струминного введення нітрогліцерину не повинна перевищувати 5 мл (50 міліграм). Надалі, якщо набряк легенів ще зберігається, а АТ залишається на підвищених цифрах, можна перейти на внутрішньовенне краплинне введення нітрогліцерину в дозі 6 мл 1%-вого спиртового розчину на 400 мл ізотонічного розчину зі швидкістю 8-10 крапель на хвилину.

До всіх лікарських форм нітратів, особливо до пластирів, може розвинутися повна зворотна перехресна толерантність, пов'язана, імовірно, з виснаженням сульфгідрильних груп ендогенних з'єднань гладком'язових клітин кровоносних судин. Так, вже після першого тижня регулярного прийому ізосорбіда динітрату в дозі 15 міліграм 4 рази на день антиангінальний ефект препарату істотно знижується. Швидкість роз-

Режим дозування венозних вазоділататорів

Міжнародна непатентована назва	Шлях введення	Разова доза	Кратність призначення
Нітрогліцерин	Сублінгвально	0,3-0,6 мг	За необхідності
	Всередину (таблетки-депо)	5-13 мг	1-3 рази на день
	Трансбукально (депо)	1-2 мг	1-3 рази на день
	Мазь	0,5-5 см (3-30 мг)	1-3 рази на день
	Пластир	25-50 мг	1 раз на день
	В/в (краплинно)	50-100 мкг/хв	
Ізосорбіда динітрат	Сублінгвально (таблетки)	5-10 мг	За необхідності
	Всередину	10-30 мг	3-4 рази на день
	Таблетки ретард 20 мг	20 мг	2-3 рази на день
	Таблетки ретард 40-60 мг	40-60 мг	2 рази на день
	Таблетки ретард 120 мг	120 мг	1 раз на день
	Сублінгвальний аерозоль	1,25-3,75 мг	За необхідності
	Мазь	100 мг	1 раз на день
	Нашкірний спрій	30-60 мг	1 раз на день
	В/в (краплинно)	3-34 краплі/хв 0,01% р-ну	
Ізосорбіда мононітрат	Всередину	10-40 мг	2 рази на день
	Капсули ретард	40-100 мг	1 раз на день
Пентаери- трита тетранітрат	Всередину	60 мг	3 рази на день
	Таблетки ретард	90-180 мг	1-2 рази на день
Молсидомін	Всередину	2-4 мг	2-3 рази на день

витку толерантності варіює від декількох днів до 2-4 місяців і більше. Тривала терапія нітратами призводить не тільки до значного ослаблення антиангінальної дії, але і до її скорочення, причому перехресна толерантність розвивається до різних препаратів із класу нітратів. У найменшій мірі вона виявляється при сублінгвальному застосуванні нітрогліцерину, який зберігає свою антиангінальну активність, навіть при практично повній толерантності до пероральних і трансдермальним форм нітратів.

Найбільш швидкий розвиток толерантності відзначають у пацієнтів, які отримують нітратами у вигляді пластирів, що забезпечує постійну високу концентрацію протягом доби. Часте регулярне використання нітратів прискорює розвиток толерантності.

Після відміни нітратів відбувається достатньо швидке відновлення антиангінальної ефективності препаратів. У різних людей швидкість відновлення чутливості до нітратів істотно відрізняється. Для повного усунення толерантності до нітратів необхідно від доби до декількох днів.

Для профілактики розвитку толерантності до нітратів доцільне їх переривчасте призначення зі збереженням в добі 8-12-годинного проміжку, вільного від дії препаратів. Так, пацієнтам на стенокардію напруги при виникненні нападів тільки в ранні

вранішні години або при першому виході на вулицю слід призначати ретардні форми препаратів перед сном або пролонговані нітрати відразу після ранкового пробудження.

У випадках неможливості використання цієї схеми (наприклад, пацієнти з IV функціональним класом стенокардії напруги з нічними нападами стенокардії спокою, пацієнти зі значною кількістю безболіових епізодів ішемії міокарда за даними добового моніторування ЕКГ, особливо в стані спокою, а також хворі з клінічними проявами лівошлуночнової недостатності, що потребують застосування нітратів до повної її ліквідації) – показана повна або часткова заміна нітратів на молсидомін.

При виникненні повної зворотньої перехресної толерантності до нітратів або їх поганій переносимості також можна призначити молсидомін, проте він може викликати ті ж побічні ефекти, що і нітрати.

Побічна дія

Венозні вазоділататори вважаються найбільш безпечними антиангінальними препаратами, які використовуються в даний час.

Найчастіший побічний ефект – головний біль, проте зазвичай після 3-5 днів постійного прийому нітратів цей побічний ефект зникає. Вираженість головного болю прямо пропорційна дозі нітратів. Якщо при прийомі нітрогліцерину для купірування нападу стенокардії розвивається дуже сильний головний біль, можна замість нього застосовувати краплі Вотчала, що містять, окрім нітрогліцерину (0,25 мг в 8 краплях), ментол, що підвищує тонус вен головного мозку і ослаблює побічний ефект нітрогліцерину.

Зниження АТ, більш виражене при прийомі препаратів у положенні стоячи.

Рефлекторна тахікардія і посилення скоротливості міокарда, що може призвести до підвищення потреби міокарда в кисні і зменшення його надходження, в результаті чого може розвинутиися напад стенокардії.

Метгемоглобінемія і підвищення внутрішньоочного тиску, виявлені в експериментальних дослідженнях, клінічного значення, мабуть, не мають, оскільки розвиваються при введенні вищих доз.

У деяких випадках у хворих з важкими захворюваннями легенів нітрати можуть викликати гіпоксемію внаслідок розширення спазмованих судин малого кола кровообігу і перфузії невентильованих ділянок легенів.

Важливий побічний ефект нітратів – синдром відміни. У літературі є повідомлення про раптову появу нападів стенокардії і навіть смерті пацієнтів через 1-2 дні після припинення прийому нітратів. Також описані випадки погіршення клінічного перебігу стенокардії після раптової відміни пролонгованих нітратів.

При призначенні пластиру з нітрогліцерином або мазі можливе подразнення шкіри.

У деяких пацієнтів нітрати можуть викликати нудоту.

Протипоказання

Протипоказання для застосування венозних вазоділататорів – виражена артеріальна гіпотензія, підвищений внутрішньочерепний тиск, колапс, шок, внутрішньомозкові та субарахноїдальні крововиливи, черепно-мозкові травми, виражена анемія, токсичний набряк легенів, закритокутова форма глаукоми, гіповолемія, стани з наявністю гемодинамічно значущої обструкції у вихідному тракті лівого шлуночку (наприклад, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Атропін викликає сухість у роті та істотно знижує всмоктування нітрогліцерину. Алкоголь, трициклічні антидепресанти, вазоділататори інших груп підсилюють гіпотензивну дію нітратів. Ефективність нітратів послаблюють гістамін, ацетилхолін, норадреналін.

При ІХС нітрати і молсидомін з успіхом застосовують у комплексній терапії з бета-адреноблокаторами, блокаторами кальцієвих каналів (верапамілом, ділтіаземом), оскільки при цьому досягається усунення або зменшення рефлекторної тахікардії, що викликається венозними вазоділататорами, завдяки чому при призначенні цих комбінацій відзначають потенціювання антиангінальної дії. Проте застосування таких комбінацій часто обмежене у зв'язку з можливістю значного зниження АТ. Недоцільне поєднання препаратів ніфедипіну короткої дії з венозними вазоділататорами у зв'язку з високою вірогідністю надмірного зниження АТ і сумачії здібності викликати розвиток рефлекторної тахікардії. Цю комбінацію, проте, можна призначити при супутній вираженій брадикардії, коли протипоказане призначення бета-адреноблокаторів, верапамілу та ділтіазему.

Тести для контролю

1. Хворий на ішемічну хворобу серця приймав багатократно протягом дня препарат, який викликав отруєння. При обстеженні хворого виявлено ціаноз шкіри та слизових оболонок, різке зниження артеріального тиску, тахікардію, пригнічення дихання. У крові підвищений вміст метгемоглобіну. Препарат якої групи приймав хворий?
А. Альфа-адреноблокатори.
В. Блокатори кальцієвих каналів.
С. Органічні нітрати.
D. Препарати аденозинового ряду.
Е. Міотропні спазмолітини.
2. У пацієнта 53 років з інфарктом міокарда на другу добу раптово виникла ядуха, загальна слабкість. Об'єктивно: ціаноз, ЧД – 36/хв, ЧСС – 110/хв, АТ – 130/70 мм рт. ст. Над легеньми дихання послаблене, у нижніх відділах – вологі хрипи. Тони серця послаблені, акцент II тону над легеневим стовбуром. З якого препарату найбільш раціонально розпочати лікування?
А. Нітрогліцерину.
В. Лазиксу.

- С. Дофаміну.
- Д. Еуфіліну.
- Е. Анаприліну.

3. У хворого 67 років 3 год тому з'явився пекучий біль за грудиною з іррадіацією в шию, ліве передпліччя. Наростала задишка. Нітрогліцерин не зняв біль, але дещо зменшив задишку. Багровий ціаноз обличчя. ЧД – 28/хв. Дихання везикулярне, поодинокі свистячі хрипи. Тони серця глухі, ритм галопу. Пульс – 100/хв, АТ – 100/65 мм рт. ст. На ЕКГ – негативний зубець Т в V_2 - V_6 . Який лікувальний препарат здатний зменшити потребу серця хворого в кисні, не погіршивши перебіг захворювання?
- А. Ніфедипін.
 - В. Атенолол.
 - С. Стрептокіназа.
 - Д. Ізосорбід мононітрат.
 - Е. Єуфілін.

C03. СЕЧОГІННІ ПРЕПАРАТИ

Історична довідка

Ще в XVI столітті стало відомо, що органічні сполуки ртуті володіють сечогінними властивостями, але як сечогінні препарати (діуретики) їх стали застосовувати з 1920 р. у Відні. У хворих на сифіліс ртутне з'єднання мербафен (Новасурол) збільшував кількість сечі, що виділяється. Препарат виявився слабким протисифілітичним, але ефективним, хоча і токсичним, сечогінним засобом у хворих з набряками. Незабаром він був замінений на мерсаліл (меркузал), який у даний час не застосовується.

Наступний етап у створенні діуретиків ґрунтувався на результатах спостереження розвитку ацидозу у хворих, які отримують сульфаніламід, що не є характерним для сучасних сульфаніламідних засобів. Як з'ясувалося, ацидоз був обумовлений інгібуванням ферменту карбоангідази в нирках. Подальші дослідження привели до створення в 1951 р. могутнього інгібітора карбоангідази ацетазоламід. У 1957 р. в процесі дослідження препаратів, хімічно близьких до ацетазоламід, був отриманий хлортіазид, який слабо інгібував карбоангідазу, тому його сечогінний ефект не міг бути пояснений цією властивістю. Як ацетазоламід, так і тіазиди за структурою близькі до сульфаніламідів. Подальша модифікація їх структури привела до створення ефективніших діуретиків, таких як фуросемід, етакринова кислота, буметанід, а також калійзберігаючих діуретиків, таких як тріамтерен та амілорид, ін.

Класифікації сечогінних препаратів

АТС класифікація

C: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

C03 Сечогінні препарати

C03A Сечогінні препарати з помірно вираженою активністю, група тіазидів

C03AA Прості тіазидні діуретики

C03AA03 Гідрохлоротіазид

C03B Нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю

C03BA Сульфаміди, прості препарати

C03BA03 Клопамід

C03BA04 Хлорталідон

C03BA11 Індапамід

C03BX Інші нетіазидні діуретики з помірно вираженим ефектом

C03BX10 Рослинні препарати з ефектом діуретиків**

C03C Високоактивні діуретики

C03CA Прості препарати сульфамідів

C03CA01 Фуросемід

C03CA02 Буметанід

C03CA04 Торасемід

C03C3 Похідні арілоксиуксусної кислоти

C03CC01 Кислота етакринова
C03D Калійзберігаючі діуретики
C03DA Антагоністи альдостерону
C03DA01 Спіронолактон

Класифікація залежно від місця дії у нефроні

У клінічній практиці поширена класифікація діуретиків *залежно від місця їх дії у нефроні*:

- на проксимальну частину звитого канальця:
 - інгібітори карбоангидрази (ацеталозамід);
 - осмотичні діуретики (манніт, сечовина).
- на висхідний відділ петлі Генле – «петлеві» діуретики (фуросемід, етакринова кислота та ін.);
- на дистальну частину звитого канальця – тіазидні та тіазидоподібні діуретики (гідрохлортіазид, хлорталідон, індапамід та ін.);
- в цілому в області збірних трубочок та дистальних канальців (калійзберігаючі діуретики);
- на клубочок (амінофілін, теобромін).

Класифікація залежно від натрійуретичного ефекту

Існує класифікація, за якою діуретики розділяють на *групи залежно від натрійуретичного ефекту*, який виражається у відсотках виділяемого натрію від загальної кількості натрію, що профільтрувався в ниркових клубочках:

- Сильнодіючі органічні сполуки ртуті (мерсаліл, у даний час не застосовуються в клінічній практиці):
 - похідні сульфамонлантранілової кислоти (фуросемід, буметанід);
 - похідні феноксиуксусної кислоти (етакринова кислота, індакрінон).
- З помірно вираженою натрійуретичною дією (що викликають екскрецію 5-10 % натрію, який профільтрувався):
 - похідні бензотіадіазіна (тіазиди і гідротіазиди);
 - гетероциклічні з'єднання, схожі за механізмом канальцевої дії з тіазидними діуретиками (хлорталідон, клопамід, індапамід).
- Слабодіючі (що викликають екскрецію менше 5 % натрію, який профільтрувався):
 - калійзберігаючі;
 - інгібітори карбоангидрази;
 - осмотичні діуретики.

Фармакокінетика

Основні фармакокінетичні показники діуретиків представлені в табл. 2.22.

Основні фармакокінетичні показники діуретиків

Діуретик	Біодоступність (%)	T _{1/2} (год)	Основний шлях елімінації
Тіазидні діуретики			
Гідрохлортіазид	60-80	10-12 (2,5)	Нирки
Індапамід	90-100	15-25	Нирки + печінка (30 %)
Клопамід	?	4-6	Нирки
Ксипамід	70-90	5-7 (14)	Нирки + печінка
Метолазон	50-60	8-14	Нирки + печінка
Хлорталідон	60-65	24-50	Нирки + печінка
Хлортіазид	33-65	15-27 (1,5)	Нирки + печінка
Петлеві діуретики			
Буметанід	60-90	0,3-1,5	Нирки + печінка
Піретанід	80-90	0,6-1,5	Нирки + печінка
Торасемід	80-90	0,8-6,0	Нирки + печінка
Фуросемід	10-90	0,3-3,4	Нирки + печінка (40 %)
Етакринова кислота	30-35	12	Нирки + печінка
Калійзберігаючі діуретики			
Амilorид	50	6-9 (18-22)	Нирки + печінка (50 %)
Спіронолактон	60-90	14 (1,5)	Нирки + печінка (20 %)
Тріамтерен	50	3-5	Нирки + печінка

Примітка:

T_{1/2} – період напівжиття у плазмі крові; у дужках – інші значення T_{1/2}, якщо вони різко відрізняються від наведених.

Петлеві діуретики майже повністю всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, хоча індивідуальні показники абсорбції можуть варіювати в широких межах. Відносно швидко метаболізуються у печінці.

Тіазиди та тіазидоподібні діуретики володіють високою біодоступністю при прийомі всередину. Завдяки достатній ліпофільності та помірно вираженому зв'язку з білками добре проникають в органи та тканини. Гідрохлоротіазид і хлорталідон мало метаболізуються у печінці і майже повністю виводяться нирками у незмінену вигляді. Індапамід піддається в печінці практично повній метаболізації і лише невелика частина активного лікарського засобу виводиться нирками.

Інгібітори карбоангідрази практично повністю всмоктуються з шлунково-кишкового тракту. У плазмі крові в 95 % зв'язуються з білком. Не метаболізуються в організмі та повністю виводяться нирками у незмінену вигляді.

Калійзберігаючі діуретики – всмоктуваність варіабельна. Тріамтерен у 56 % зв'язується з білками плазми, відносно швидко метаболізується ферментами печінки, утворюючи активний метаболіт 4-гідрокситріамтерена сульфат, який за допомогою механізму активного транспорту секретується у просвіт проксимального відділу ниркового каналця. Як печінкова, так і ниркова недостатність знижують їх кліренс і можуть підвищувати токсичність. Амilorид слабо зв'язується з білками плазми, не метаболізується в організмі та виділяється у проксимальний відділ каналців нирок у незмінному вигляді.

Похідні альдостерону повільно всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту і вже при першому проходженні через печінку піддаються вираженій біотрансформації. При цьому утворюється декілька метаболітів, два з яких проявляють ту ж фармакологічну активність, що й спіронолактон. Зв'язок спіронолактону з білками плазми перевищує 90 %. Має короткий період напіввиведення (1,6 год), проте період напіввиведення його активного метаболіта канренона досягає 10-16 год, що продовжує біологічний ефект спіронолактону.

Фармакодинаміка

Фармакодинамічними ефектами діуретиків є гіпотензивний, антиангінальний, антиатерогенний, дегідратаційний та інші.

Гіпотензивний ефект діуретиків пов'язують із впливом на один із патогенетичних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії – затримку натрію в організмі. Обговорюються два можливі основні механізми гіпотензивної дії: зменшення вмісту натрію і, отже, об'єму рідини в організмі та дія на судини незалежно від натрійурезу. Таким чином, антигіпертензивний ефект може бути обумовлений у початковий період зменшенням об'єму рідини в організмі (перші 3-4 тижні лікування), а в подальший період (після 6-8-го тижнів) – тривало підтримуваним зниженням реакції судин на симпатичну нервову стимуляцію (периферична вазодилатація), яка може носити компенсаторний характер у відповідь на невелике, але тривале зменшення об'єму плазми крові.

Зниження артеріального тиску досягається як за рахунок виснаження запасів хлориду натрію, так і за рахунок судинних ефектів, не пов'язаних з кількістю натрійурезу.

Антиангінальний ефект діуретиків обумовлений зниженням рівня внутрішньоклітинного кальцію, зі збереженням вмісту магнію, зменшенням ригідності судинної стінки та сприянням ефективнішої релаксації кардіоміоцитів у діастолу. При цьому збільшується синтез простагландинів, зменшується агрегація тромбоцитів та викид тромбоксана A₂, що сумарно надає позитивного гемодинамічного ефекту за рахунок зменшення навантаження на лівий шлуночок. Діуретики покращують мікроциркуляцію у нирках, усувають мікроальбумінурію, яка є маркером генералізованого ураження судин і предиктором серцево-судинних і ниркових ускладнень.

Антиатерогенний ефект діуретиків (індапамід) обумовлений зниженням рівня атерогенного холестерину низької щільності та тригліцеридів з одночасним збільшенням концентрації ліпопротеїдів високої щільності.

Дегідратаційний ефект діуретиків (манніт, сечовина) обумовлений підвищенням осмотичного тиску в каналцях і перешкоджанням реабсорбції води. Вони фільтруються нирками без подальшої канальцевої реабсорбції, що призводить до утримання води в каналцях і збільшення об'єму сечі. Одночасно значно зростає натрійурез без істотного збільшення калійурезу. Викликають підвищення об'єму цирку-

люючої рідини (у зв'язку зі зростанням осмотичного тиску в судинному руслі), зменшення внутрішньочерепного та внутрішньоочного тиску. Пригнічення карбоангідази призводить до зниження внутрішньоочного тиску, гальмування надмірних пароксизмальних розрядів нейронів і протиепілептичної активності.

Протиепілептичний ефект (ацетозоламід)

Вибіркове пригнічення карбоангідази (ферменту, що каталізує зворотню реакцію гідратації діоксиду вуглецю та подальшу дисоціацію вугільної кислоти).

Кардіопротективний ефект

За даними дослідження LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril), на тлі тривалого лікування індапамідом 1,5 мг/добу спостерігалось достовірне зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка в порівнянні з терапією еналапрілом (20 мг/добу).

Нефропротективний ефект

За даними більшості експериментальних і клінічних досліджень діуретики не мають істотної нефропротективної дії. Навпаки монотерапія ними може прискорювати зниження функції нирок, не дивлячись на наявність антигіпертензивного ефекту. Проте за результатами достроково зупиненого дослідження HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) у пацієнтів похилого віку індапамід надавав нефропротективного ефекту.

Бронхолітичні та спазмолітичні ефекти (амінофілін і теобромін)

Викликають розслаблення гладкої мускулатури бронхів, коронарних, церебральних і легеневих судин, шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, підвищують скоротливість скелетних м'язів (у т. ч. дихальних).

Показання та принципи використання

- Артеріальна гіпертензія (АГ): моно- і комбінована терапія, ізольована систолічна АГ у осіб похилого віку.
- Набряковий синдром, викликаний затримкою Na: хронічна серцева недостатність (ХСН), хронічна ниркова недостатність (ХНН), нефротичний синдром, набряки та асцит при цирозі печінки.
- Остеопороз, гіперкальціурія (тіазиди).
- Відкритокутова глаукома, вторинна глаукома, передопераційне зниження внутрішньоочного тиску (інгібітори карбоангідази).
- Псевдогіперальдостеронізм – синдром Ліддла (калійзберігаючі діуретики).
- Первинний і вторинний гіперальдостеронізм (спіронолактон).
- Гіперурікемія (спіронолактон).

Згідно з рекомендаціями Української Асоціації Кардіологів з профілактики та лікування АГ (2008 р.), тіазиди та тіазидоподібні діуретики є препаратами вибору. У якості монотерапії вони у низьких дозах надають достатнього антигіпертензивного ефекту у 25-68 % хворих з м'якою та помірною АГ. Вираженість ефекту в значній мірі

залежить від статі, віку і раси хворих. Вони більш ефективні у жінок, ніж чоловіків, у осіб похилого віку, ніж більш молодших. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики здатні викликати зворотний розвиток гіпертрофії лівого шлуночку. Вони також достовірно зменшують ризик розвитку мозкового інсульту.

Тіазиди призначаються у малих дозах (наприклад, гідрохлортіазид – 12,5 мг/добу щодня, індапамід-ретард – 1,5 або 0, 625 мг). Збільшення дози підвищує ризик виникнення побічних ефектів. Для попередження втрати калію рекомендується комбінувати з калійзберігаючими препаратами або з антагоністами альдостерону, окрім випадків, коли діуретики призначаються в малих дозах або в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).

Петлеві діуретики застосовуються для лікування АГ за наявності ниркової недостатності з підвищенням рівня креатиніну крові до 220 мкмоль/л і вище, а також у хворих на ХСН, коли тіазиди не є ефективними.

Згідно рекомендаціям Української Асоціації Кардіологів з діагностики, лікування та профілактики ХСН у дорослих (2009 р.), діуретики необхідно комбінувати з інгібіторами АПФ. Пацієнти з III-IV ФК за НУНА, як правило, вимагають терапії петлевими діуретиками. Гідрохлортіазид можна застосовувати в комбінації з петлевими діуретиками при рефрактерному набряковому синдромі.

Розрізняють активну і підтримуючу фази терапії діуретиками. Активне лікування пацієнтів на ХСН при гіперволемії, як правило, починають з помірних доз петлевих діуретиків перорально (фуросемід 20-40 мг, торасемід 5-10 мг), які за необхідності поступово збільшують. Підтримуюча фаза терапії має на увазі регулярний прийом діуретиків (за необхідності їх комбінацій) у режимі, який забезпечує підтримку еуволемічного стану (основний критерій – стабільна вага). В даний час в лікуванні ХСН перевага віддається антагоністам альдостерону, оскільки вони зменшують ризик госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією кровообігу. Початкова доза спіронолактону складає 25 мг, якщо протягом місяця рівень калію плазми залишається менше 5,0 ммоль/л і не погіршується азотовидільна функція нирок, дозу препарату підвищують до максимальних підтримуючих – 50 мг спіронолактону. Впродовж перших 3 місяців прийому антагоністів альдостерону рівень калію плазми і креатиніну контролюють щомісячно, потім – 1 раз на 6 місяців.

Добові дози та кратність прийому діуретиків представлені у табл. 2.23.

Побічна дія

Велика частина важких побічних ефектів діуретиків пов'язана зі змінами електролітного та водного балансу, зсувом рН сечі у лужний бік та розвитком метаболічного ацидозу. До цих побічних ефектів відносяться:

Електролітні:

- Виснаження запасів позаклітинної рідини.
- Артеріальна гіпотензія.

Добові дози та кратність прийому діуретиків

Діуретик	Середні дози (мг/добу)	Кратність прийому	Примітка
Тіазиди			
Гідрохлортіазид	12,5-50	1	Ефективніші для лікування АГ, ніж петлеві діуретики за винятком хворих з креатиніном більше 177 мкмоль/л
Тіазидоподібні діуретики			
Хлорталідон	12,5-25	1	
Індапамід-ретард	1,5	1	
Петлеві діуретики			
Торасемід	2,5-10	1-2	При лікуванні хворих з ХНН і ХСН можливе використання великих доз
Фуросемід	20-80	1-2	
Калійзберігаючі діуретики			
Амілорид	5-10	1-2	Не застосовувати, якщо креатинін більше 220 мкмоль/л
Тріамтерен	50-100	1-2	
Антагоністи альдостерону			
Спіронолактон	25-50	2-3	Не застосовувати, якщо креатинін більше 220 мкмоль/л

- Гіпокаліємія (тіазиди), гіперкаліємія (антагоністи альдостерону, калій-зберігаючі діуретики).
- Гіпонатріємія.
- Гіпохлоремія.
- Метаболічний алкалоз.
- Гіпомагніємія, гіперкальціємія.
- Гіперурікемія.

Порушення центральної нервової системи (ЦНС):

- Запаморочення.
- Головний біль.
- Слабкість.
- Парестезії.

Шлунково-кишкові:

- Анорексія.
- Нудота.
- Блювання, коліка.
- Діарея.
- Закреп.
- Холецистит.
- Панкреатит.

Сексуальні:

- Імпотенція.
- Зниження лібідо.

Гематологічні (дискразії крові):

- Тромбоцитопенія, агранулоцитоз.
- Тромбоцитопенічна пурпура.

Дерматологічні:

- Шкірний висип.
- Фотосенсибілізація.

Інші:

- Гіперглікемія.
- Підвищення в крові рівня загального холестерину.
- Підвищення рівня тригліцеридів.
- Підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності.

Протипоказання

Гіпокаліємія, подагра, безсимптомна гіперурикемія, декомпенсований цироз печінки, непереносимість сульфаніламідних похідних (діуретиків, цукрознижуючих і антибактеріальних препаратів), тяжка дихальна недостатність, гостра ниркова недостатність. У високих дозах тіазидні діуретики протипоказані при цукровому діабеті, особливо I типу. З великою обережністю слід призначати діуретики хворим з шлуночковими аритміями або тим, які приймають серцеві глікозиди чи солі літію.

Взаємодія діуретиків з іншими лікарськими засобами

Петлеві діуретики здатні вступати у фармакодинамічні та фармакокінетичні взаємодії з багатьма препаратами.

Вони підсилюють дію антикоагулянтів, гіпотензивних засобів, недеполяризуючих міорелаксантів; підвищують ризик розвитку побічних ефектів аміноглікозидів, серцевих глікозидів, діуретиків, що виводять калій і глюкокортикостероїдів; підвищують концентрацію пропранололу та літію у плазмі крові; знижують ефекти пероральних гіполіпідемічних засобів. Дія діуретиків може знижуватися при одночасному застосуванні з індометацином та іншими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ).

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики знижують ефект протиподагричних засобів, препаратів сульфонілсечовини, інсуліну. Вони можуть підсилювати дію анестетиків, діазоксиду, серцевих глікозидів, препаратів літію та петлевих діуретиків. Такі лікарські засоби, як НПЗЗ і холестирамін, знижують ефективність терапії діуретиками, а амфотерицин В і кортикостероїди можуть підсилювати гіпокаліємічний ефект тіазидних та тіазидоподібних діуретиків.

Інгібітори карбоангідрази вступають у взаємодію з препаратами літію, що призводить до зниження ефекту діуретиків.

Спіронолактон може підвищувати концентрацію дігосину в плазмі крові та збільшувати ризик розвитку його побічних ефектів, включаючи аритмії. Поєднане застосування лікарських засобів з інгібіторами АПФ, індометацином та іншими калійзбері-

гаючими діуретиками може привести до розвитку гіперкаліємії (особливо на тлі ниркової недостатності). НПЗЗ, знижуючи клубочкову фільтрацію і діурез, послаблюють сечогінну дію спіронолактону.

Тести для контролю

1. У хворого 54 років, який близько 4-х років хворіє на цироз печінки, під час обстеження у приймальному покої з'явилося блювання, запаморочення, неадекватна реакція, після чого втратив свідомість. Об-но: шкіра жовтушна, «печінковий» запах з рота. Пульс 54/хв, слабкого наповнення. Тони серця ослаблені. Живіт дещо збільшений у розмірі. Печінка не пальпується. Селезінка +3см. Пастозність гомілок. Який з наведених сечогінних засобів слід використати в даному випадку?
А. Манітол.
В. Гідрохлортіазид (Гіпотіазид).
С. Фуросемід.
D. Спіронолактон.
Е. Ацетазоламід (Діакарб).
2. Хворий на інфаркт міокарда скаржиться на виражену задиху, рожеве, піняве харкотиння. Загальний стан важкий, АТ 100/75 мм рт. ст., пульс 120/хв, ритмічний. Тони серця послаблені, акцент II тону над легеневою артерією. Дихання везикулярне, ослаблене, в нижніх відділах легенів багато чисельних вологих хрипів. Який препарат доцільно призначати хворому?
А. Ділтiazем.
В. Строфантин.
С. Анаприлін.
D. Пентамін.
Е. Фуросемід.
3. Лікар швидкої медичної допомоги вдома у хворого встановив гострий інфаркт міокарда, який анамнестично виник біля доби тому. Стан важкий: блідий, ціаноз губ, акроціаноз. Ортопное, ЧД = 30 за хв. В легенях вислуховуються дрібно-пухирчасті хрипи. ЧСС = 120 уд/хв, АТ 150/100 мм рт. ст. В легенях вислуховується велика кількість вологих хрипів, набряк гомілок. Який препарат слід насамперед ввести хворому?
А. Еуфілін.
В. Фуросемід.
С. Строфантин.
D. Лабеталол.
Е. Гепарин.

C07. БЛОКАТОРИ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

Історична довідка

Бета-адреноблокатори (БАБ) використовуються у клінічній практиці з початку 60-х років. Теоретичною основою їх розробки стала гіпотеза, відповідно до якої ефекти катехоламінів опосередковані взаємодією із альфа- і бета-адренорецепторами (Р. Алквіст, 1948 р.). Першим синтезованим БАБ, що знайшов практичне застосування, став пропранолол (Д. Блек, Дж. Стефенсон, 1962). У 1964 р. опубліковані перші повідомлення про застосування пропранолола при лікуванні стенокардії напруги і артеріальної гіпертензії (АГ). Керівник робіт, що привели до створення у 60-х роках перших БАБ, Д. Блек у 1988 р. відзначений Нобелівською премією в області медицини.

На сьогодні БАБ налічують більше 800 препаратів.

Класифікації блокаторів бета-адренорецепторів

АТС класифікація

C: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

C01 Кардіологічні препарати

C07 Блокатори БАБ

C07A Блокатори бета-адренорецепторів

C07AA Неселективні блокатори бета-адренорецепторів

C07AA02 Окспренолол

C07AA03 Піндолол

C07AA05 Пропранолол

C07AA07 Соталол

C07AA08 Метілпропранолол

C07AA12 Надолол

C07AB Селективні блокатори бета-адренорецепторів

C07AB02 Метопролол

C07AB03 Атенолол

C07AB07 Бісопролол

C07AB12 Небіволол

C07AB13 Талінолол

C07AG Поєднані блокатори альфа- та бета-адренорецепторів

C07AG02 Карведілол

Класифікація в залежності від селективності та наявності/відсутності вазодилатаційних властивостей

У клінічній практиці БАБ розділені на групи в залежності від селективності та наявності/відсутності вазодилатаційних властивостей:

– Без вазодилатаційних властивостей:

- неселективні: пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол та ін.;
- бета-1-селективні: атенолол, бетаксол, бісопролол, метопролол та ін.

- Із вазодилатаційними властивостями:
 - неселективні: карведілол, лабеталол, піндолол, буциндолол та ін.;
 - бета-1-селективні: небіволол, целіпролол та ін.

Фармакокінетика

БАБ приймаються перорально або вводяться парентерально (метопролол, пропранолол, есмолол). Більшість БАБ при прийомі всередину швидко і добре (70-90 %) всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Основні фармакокінетичні показники БАБ приведені у табл. 2.24.

Таблиця 2.24

Основні фармакокінетичні показники БАБ

Препарат	Ліпофільність	Біодоступність	Період півжиття (год)	Виведення (%)	
				печінкою	нирками
Атенолол	-1	40-60	6-9	10	90
Ацебутолол	+2	20-60	3-4	60	40
Бетаксолол	+3	80-90	14-22	85	15
Бісопролол	+2	85-90	10-12	50	50
Карведілол	+3	22-24	6-7	100	0
Лабетолол	+3	60	3-6	100	0
Метопролол	+3	50	3-4	100	0
Надолол	-1	30	14-24	0	100
Небіволол	+2	12-96	10-44	60	40
Оксспренолол	+3	30-60	2-3	100	0
Піндолол	+2	90-95	3-4	60	40
Пропранолол	+3	30	2-5	100	0
Соталол	-1	90-100	7-18	10	90
Тимолол	+3	70	4-5	80	20
Целіпролол	+1	30-70	5-6	40	60

Фармакокінетичні особливості БАБ залежать також від їх здатності розчинятися у жирах або воді.

Ліпофільні БАБ (бетаксолол, метопролол, пропранолол та ін.) швидко і майже повністю (більше 90 %) всмоктуються у ШКТ. Зазвичай вони метаболізуються у печінці 80-100 %. Основний шлях елімінації ліпофільних БАБ слід враховувати при їх призначенні хворим із порушеною функцією печінки. Так, разові дози чи кратність прийому ліпофільних БАБ необхідно зменшувати у хворих похилого віку, з цирозом печінки або серцевою недостатністю, а також при сумісному застосуванні з лікарськими засобами, що гальмують активність мікросомальних ферментів печінки (наприклад, із циметидином або хлорпромазином).

Гідрофільні БАБ (атенолол, надолол, соталол та ін.) мають більший $T_{1/2}$, ніж ліпофільні, не повністю 30-70 % і нерівномірно всмоктуються у ШКТ. Зазвичай вони у незначному ступені 0-20 % метаболізуються у печінці. Як правило, гідрофільні БАБ

виводяться нирками з сечею у незмінному вигляді (40-70 %) або у вигляді метаболітів. При їх дозуванні слід брати до уваги функцію нирок. У хворих з низькою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) (менше 30-50 мл/хв) добову дозу гідрофільних препаратів необхідно зменшувати. З іншого боку, фармакокінетика гідрофільних БАБ (на відміну від ліпофільних препаратів) не змінюється у злісних курців і при сумісному застосуванні з барбітуратами, фенітоїном і рифампіцином. Гідрофільні БАБ проникають через гематоенцефалічний бар'єр гірше, ніж ліпофільні. Тому іноді вважають, що вони рідше викликають побічні ефекти з боку центральної нервової системи (ЦНС) (загальна слабкість, сонливість, безсоння, кошмарні сновидіння, депресія і т. ін.).

Деякі БАБ розчиняються як у жирах, так і у воді. Жиро-водорозчинні (амфогілі) БАБ (біспролол) мають два основні шляхи елімінації із організму – печінковий метаболізм і ниркова екскреція. Від 40 до 60 % дози амфогільного препарату, що всмокталася у ШКТ, метаболізується у печінці, інша частина виводиться нирками у незміненому вигляді.

Більшість БАБ добре зв'язується з білками плазми (80-95 %).

Фармакодинаміка

БАБ, блокуючи бета-адренорецептори (75 % бета-1- і 25 % бета-2-адренорецепторів), зменшують стимульоване катехоламінами утворення цАМФ із АТФ, внаслідок чого знижують внутрішньоклітинне надходження Ca^{2+} і надають негативну хроно-, дромо-, батмо- та інотропну дію (зменшується ЧСС, пригнічується провідність і збудливість, знижується скоротливість міокарда). При прийомі БАБ загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) у перші 24 год збільшується (у результаті зворотного зростання активності альфа-адренорецепторів і усунення стимуляції бета2-адренорецепторів судин скелетних м'язів), але через 1-3 доби повертається до попереднього рівня і знижується у подальшому тільки при тривалому призначенні.

Гіпотензивний ефект БАБ пов'язаний із зменшенням хвилинного об'єму крові (ХОК), симпатичною стимуляцією периферичних судин, зниженням активності РАС, чутливості барорецепторів дуги аорти (не відбувається посилення їх активності у відповідь на зниження АТ) і впливом на ЦНС. Він досягає максимуму до кінця 2-3-го тижня. Виключення складає есмолол (бета-1-селективний блокатор ультракороткої дії), який використовується при лікуванні гіпертензивних кризів і гострих коронарних синдромів.

Тривалий прийом БАБ зменшує гіпертрофію лівого шлуночку (ЛШ), гальмує вільнорадикальні процеси і перекисне окислення ліпідів. Особливий спектр активності має небіволл, який разом з високовибірчою блокадою бета-1-адренорецепторів (спорідненість до них у 293 рази вища, ніж до бета2-адренорецепторів), модулює вивільнення ендотеліального вазодилатуючого чинника – оксиду азоту (NO).

Антиангінальна дія БАБ обумовлена зниженням потреби міокарда в кисні (за рахунок негативного хроно- та інотропного ефекту). Зменшення ЧСС веде до подов-

ження діастолі та поліпшення перфузії міокарда. При цьому за рахунок підвищення кінцевого діастолічного тиску ЛШ і збільшення розтягнення м'язових волокон шлуночків може підвищуватися потреба в кисні, особливо у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН).

Відповідно до класифікації антиаритмічних засобів, БАБ відносять до препаратів II групи. Антиаритмічний ефект обумовлений усуненням аритмогенних чинників (тахікардії, підвищеної активності симпатичної нервової системи, збільшеного вмісту цАМФ, АГ), зменшенням швидкості спонтанного збудження синусового й ектопічного водіїв ритму та уповільненням АВ-проведення. Пригнічення проведення імпульсів відбувається переважно в антероградному та в меншій мірі у ретроградному напрямках через АВ-вузол і за додатковими шляхами. Зменшення проявів ішемії міокарда відбувається за рахунок зниження потреби у кисні. Завдяки антиаритмічній дії БАБ також може зменшуватися післяінфарктна летальність.

Бронхообструктивний ефект неселективних БАБ обумовлений блокадою бета-2-адренорецепторів бронхів. Зазвичай БАБ мало впливають на функцію легенів, але у хворих бронхіальною астмою і хронічними обструктивними захворюваннями легенів (ХОЗЛ) можуть приводити до загрозливого для життя бронхоспазму. Кардіоселективні БАБ або бета-адреноблокатори з внутрішньою симпатоміметичною активністю рідше викликають такі ускладнення, але їх, тим не менше, також слід використовувати з обережністю у пацієнтів зі схильністю до бронхоспазму.

Метаболічні ефекти БАБ також опосередковані блокадою бета-адренорецепторів. Ці препарати впливають на метаболізм вуглеводів та жирів. Блокуючи бета2-адренорецептори бета-клітин підшлункової залози, вони зменшують секрецію інсуліну та підвищують базальний рівень глюкози. У осіб без порушень вуглеводного обміну ці зміни не викликають клінічних наслідків. Проте при цукровому діабеті БАБ можуть маскувати симптоми гіпоглікемії та приводити до розвитку серйозних ускладнень.

Здатність БАБ попереджати розвиток головного болю судинного генезу обумовлена зменшенням ступеню розширення церебральних артерій унаслідок бета-адреноблокади судинних рецепторів, пригніченням, що викликаються катехоламіни, агрегації тромбоцитів і ліполізу, зниженням адгезивності тромбоцитів, запобіганням активації чинників згортання крові під час вивільнення адреналіну, стимуляцією надходження кисню у тканини та зменшенням секреції реніну.

Зменшення тремору при застосуванні БАБ обумовлене переважно блокадою периферичних бета-2-адренорецепторів.

БАБ підвищують атерогенні властивості крові. Вони підсилюють скорочення матки (спонтанні та викликані лікарськими засобами, що стимулюють міометрій). У великих дозах БАБ викликають седативний ефект.

Наявні фармакодинамічні особливості селективних і неселективних, із вазодилатуючим ефектом і без нього, ліпофільних і неліпофільних БАБ представлені у табл. 2.25.

Порівняльна характеристика фармакодинамічних ефектів БАБ

Препарат	Бета-1-селективність	ВСА	Альфа-блокада	Тривала дія	Інші властивості
Атенолол	+2	0	0	Так	
Ацебутолол	+1 (бета-1)	+1	0	Немає	
Бетаксолол	+2	0	0	Так (більше 24 год)	
Бісопролол	+3	0	0	Так	
Карведілол	+1	0	+1 (альфа-1)	Немає	Вазодилатація
Лабетолол	0	+1 (бета-2)	+2 (альфа-1)	Немає	Вазодилатація
Метопролол	+2	0	0	Немає	
Надолол	0	0	0	Така	
Небіволол	+4	0	0	Так	Вазодилатація
Оксспренолол	0	+2 (бета-1=бета-2)	0	Немає	
Пропранолол	0	0	0	Немає	Препарат-прототип
Соталол	0	0	0	Так	Антиаритмічна дія
Тимолол	0	0	0	Немає	
Целіпролол	+1	+2 (бета-2)	+1	Немає	Вазодилатація
Есмолол	+2	0	0	Надкоротка дія	

Кардіоселективність. БАБ, які вибірково блокують бета-1-адренорецептори, що локалізовані переважно у серці (кардіоміоцити, клітини провідної системи), називають кардіоселективними (небіволол, метопролол, атенолол, бетаксолол, бісопролол, талінолол, ацебутолол, целіпролол). Вони також впливають на бета-1-адренорецептори юктагломерулярного апарату нирок і жирової тканини тоді, як неселективні БАБ (пропранолол, піндолол, надолол, тимолол, окспренолол, соталол) діють одночасно на бета-1- і бета-2-адренорецептори бронхів, периферичних судин, підшлункової залози, печінки, скелетних м'язів.

Кардіоселективність не є абсолютною: у великих дозах або при тривалому застосуванні «селективні» БАБ блокують і бета-2-адренорецептори. Найбільшу кардіоселективність мають небіволол і бісопролол. Селективність дії значно розширює можливості застосування БАБ при супутніх захворюваннях і знижує ризик появи деяких побічних ефектів (у т. ч. бронхообструктивних). Кардіоселективні БАБ більш ефективні у профілактиці серцево-судинних ускладнень при АГ та ІХС, ніж неселективні.

Внутрішня симпатоміметична активність (ВСА). Одні БАБ (пропранолол, тимолол, атенолол, метопролол, надолол та ін.), взаємодіючи з бета-адренорецепторами, лише перешкоджають дії на них медіатора (норадреналіну). Інші, окрім цього, додатково стимулюють рецептори й імітують ефект медіатора. ВСА володіють піндолол, окспренолол, алпренолол, целіпролол, у меншій мірі – ацебутолол і талінолол. БАБ, які мають симпатоміметичну активність, діють м'якше, у меншій мірі знижують скоротливість міокарда, значно менше впливають на ЧСС, дають менше усклад-

нень (бронхоспазм, порушення мікроциркуляції, брадикардія, зниження скоротливості серця) і краще переносяться хворими (особливо у літньому віці).

Периферійна вазоділятуюча дія. Виділяють БАБ з додатковими вазоділятуючими властивостями, що приводять до зниження ЗПСО і АТ: лабеталол, карведілол, небіволлол, целіпролол, піндолол. Викликане БАБ розширення судин може бути обумовлене трьома різними механізмами. Так, воно може бути пов'язано з наявністю α_1 -адрено-блокуючою активністю (лабеталол, карведілол). Судинорозширювальні властивості небіволола обумовлені здатністю утворювати NO. У піндолола відзначена виражена ВСА у відношенні бета-2-адренорецепторів судин.

Мембраностабілізуючі властивості. Мембраностабілізуючу активність мають пропранолол, ацебутолол, у слабшому ступені – надолол, алпренолол, окспренолол, піндолол, метопролол, бетаксоллол, талінолол. Інші БАБ, наприклад атенолол, проявляють незначну мембраностабілізуючу активність, якщо вона є. Ця дія полягає у зменшенні проникності мембран для іонів Na^+ та K^+ і не пов'язана з блокуванням бета-адренорецепторів. Деякі БАБ блокують калієві (мають властивості протиаритмічних препаратів III класу) і натрієві (властивості препаратів I класу) канали кардіоміоцитів. Мембраностабілізуюча активність БАБ проявляється тільки при високих (набагато вище терапевтичних) дозах.

Показання та принципи використання у терапевтичній клініці

Основні показання:

- ІХС: стенокардія напруги, нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда;
- АГ, гіпертензивний криз;
- ХСН (у комбінації з діуретиками, інгібіторами АПФ і серцевими глікозидами);
- порушення ритму – синусова тахікардія, шлуночкова і суправентрикулярна аритмії (у т. ч. надшлуночкова тахікардія, фібриляція і тріпотіння передсердь, шлуночкова екстрасистолія, аритмії на тлі пролапсу мітрального клапана), вроджений синдром подовженого інтервалу QT;
- ендокринні захворювання: тиреотоксикоз, гіперпаратіреоз;
- захворювання ЦНС: абстинентний синдром, мігрень, тремор (есенціальний, старечий), стан тривоги;
- захворювання очей: глаукома;
- захворювання печінки: портальна гіпертензія, шлунково-кишкові кровотечі;
- акушерство: посилення пологової діяльності.

Найбільшою мірою БАБ використовуються в кардіології. Широкомасштабні клінічні дослідження показали їх позитивний вплив на якість і тривалість життя пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

БАБ, особливо бета-1-селективні, мають достатньо високу антигіпертензивну ефективність і добру переносимість при тривалому застосуванні у середніх терапевтичних дозах.

У 2007 р. світ пережив атаку на БАБ, коли з'явилися повідомлення, що наявні докази не дозволяють підтримати їх як лікарські засоби першої лінії терапії при ІХС та АГ. За отриманими даними БАБ мали слабкий вплив на зниження частоти інсульту і не впливали на частоту коронарної хвороби серця, поступаючись по ефективності блокаторам кальцієвих каналів (БКК), інгібіторам РАС і тіазидним діуретикам. Проте БАБ включені у Рекомендації по лікуванню артеріальної гіпертензії Європейських спілок гіпертензії (ESH) і кардіології (ESC), зокрема перегляду 2008 р.

Препаратами з доведеною ефективністю, що рекомендуються у першу чергу, є бісопролол, карведілол, метопролола сукцинат у ретардній формі CR/XL.

Для тривалої терапії АГ рекомендують використовувати середні дози БАБ (табл. 2.26) без ВСА, віддаючи перевагу препаратам, що мають ефективність при прийомі один раз або двічі на добу. Пріоритет належить селективним БАБ з ліпофільними властивостями.

Таблиця 2.26

Добові дози та кратність прийому БАБ

Міжнародна назва	Середні дози (мг/добу)	Кратність прийому
Атенолол	25-100	1-2
Ацебутолол	200-800	1-2
Бетаксолол	10-20	1
Бісопролол	2,5-10	1
Карведілол	25-75	2
Лабетолол	200-800	2-3
Метопролол*	50-200	2-3
Надолол	40-160	1
Небіволол	2,5-5	1
Оксспренолол	60-200	2-3
Піндолол	10-40	2-3
Пропранолол*	60-160	2-3
Соталол	80-160	1-2
Целіпролол	200-500	1-2

Примітка:

* Існують ретардні форми метопролола та пропранолола, ефективні при прийомі один раз на добу.

При монотерапії БАБ дозволяють значно знизити АТ (на 50-70 %) у хворих на АГ. Якщо протягом 2-4 тижнів АТ не знижується до бажаного рівня, слід не підвищувати дозу БАБ, а додати тіазидні діуретики (гідрохлортіазид, індапамід, хлорталідон), дигідропіридинові БКК (амлодипін, ніфедипін, фелодипін) або інший гіпотензивний препарат.

Після гострого інфаркту міокарда (ІМ) тривала терапія БАБ зменшує ризик повторного ІМ, раптової та загальної смерті. Перевагу надають бета-1-селективним ліпофільним БАБ, які характеризуються кращою переносливістю, меншою частотою виникнення побічних ефектів та достовірно покращують прогноз.

БАБ рекомендовані при ХСН. По зниженню ризику смерті у декомпенсованих пацієнтів вони перевершують ІАПФ. Раніше БАБ призначалися на додаток до ІАПФ стабілізованим пацієнтам. Згідно останнім дослідженням, терапія ХСН може починатися БАБ з подальшим приєднанням ІАПФ. Терапію починають з мінімальної дози БАБ з подальшим подвоєнням (титруванням) кожні 2-4 тижні до досягнення максимально клінічно переносимої, з урахуванням цільової (табл. 2.27). У разі побічних ефектів БАБ (гіпотензія, ознаки затримки рідини), пов'язаних із попередньою дозою, необхідно відкласти будь-яке заплановане підвищення дози, доки побічні ефекти не будуть усунені (шляхом, відповідно, зменшення дози ІАПФ або збільшення дози діуретика).

БАБ повинні призначатися усім пацієнтам із ХСН, якщо тільки немає протипоказань.

Таблиця 2.27

Схема титрування добових доз БАБ при ХСН зі систолічною дисфункцією лівого шлуночку

Препарат	Початкова доза, мг	Тиждень терапії								Цільова добова доза
		1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	
Метопролол	6,25	6,25× 2 рази	12,5× 2 рази	25×2 рази	50×2 рази	50×3 рази				150 мг
Метопролол CR/XL	12,5	12,5- 25×1 раз	50×1 раз	100×1 раз	200×1 раз					200 мг
Бісопролол	1,25	1,25× 1 раз	2,5×1 раз	3,75× 1 раз	5×1 раз	5×1 раз	7,5×1 раз	7,5×1 раз	10×1 раз	10 мг
Карведілол	3,125	3,125× 2 рази	6,25× 2 рази	12,5× 2 рази	25×2 рази					50 мг

Побічні дії

БАБ викликають різноманітні побічні ефекти, що пояснюється присутністю бета-адренергічних рецепторів в усіх органах і тканинах організму.

Найбільш важливі побічні ефекти БАБ:

- виражена синусова брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв);
- синдром слабкості синусового вузла;
- АВ-блокада II-III ступеня;
- хронічна серцева недостатність;
- артеріальна гіпотензія (систолічний АТ нижче 100 мм рт. ст.);
- загострення бронхіальної астми або іншого обструктивного захворювання легенів;
- розвиток гіпоглікемії, особливо у хворих цукровим діабетом лабільного перебігу, при одночасному призначенні з інсуліном або пероральними цукро-знижувачами препаратами;
- порушення ліпідного обміну: підвищення концентрації тригліцеридів і зниження ліпопротеїдів високої щільності;

- порушення статевої функції у чоловіків (частота 11-28 % при тривалому застосуванні неселективного БАБ пропранолола);
- загострення тяжкої переміжної кульгавості (наявність болю у спокої), синдрому Рейно та у поодиноких випадках – спонтанної (вазоспастичної) стенокардії;
- несприятливі ефекти на ЦНС у осіб літнього віку – сонливість, безсоння, кошмарні сновидіння, галюцинації, психічна депресія;
- синдром відміни.

Синдром відміни заслуговує особливої уваги. Він виникає при тривалому прийомі БАБ, але іноді достатньо і декількох днів терапії. Його виникнення пов'язують із збільшенням щільності бета-адренорецепторів (феномен апрегуляції) і, у меншій мірі, із здатністю впливати на обмін тиреоїдних гормонів з накопиченням T_3 у плазмі. Як результат, реактивність серця на стимули симпатoadреналової системи підвищується. Основними клінічними проявами синдрому відміни є: неспокій, тремтіння у тілі, раптове підвищення АТ, збільшення серцевих скорочень і нападів стенокардії, негативна динаміка ЕКГ. Найбільш тяжкі наслідки синдрому відміни – ІМ і раптова смерть. Для його запобігання препарат відміняється поступово протягом 10-14 днів.

Протипоказання

Абсолютні протипоказання:

- виражена синусова брадикардія (ЧСС у спокої менше 50 уд/хв);
- синдром слабкості синусового вузла;
- АВ-блокада II-III ступеня (окрім хворих із штучним водієм ритму серця);
- кардіогенний шок;
- декомпенсація хронічної серцевої недостатності, набряк легенів;
- артеріальна гіпотензія (сistolічний АТ нижче 110 мм рт. ст.);
- бронхіальна астма, ХОЗЛ.

Відносні протипоказання:

- порушення периферичного кровообігу (облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок, синдром Рейно);
- цукровий діабет.

У всіх цих випадках перевага високоселективним БАБ. Із обережністю застосовують БАБ при депресивних станах і феохромоцитомі.

Взаємодія БАБ з іншими лікарськими засобами

БАБ сумісні з більшістю препаратів, що використовуються у кардіологічній практиці. Вони потенціюють дію інших гіпотензивних засобів, добре поєднуючись із діуретиками (подовжується термін дії останніх за рахунок пригнічення активності реніну), інгібіторами АПФ, антагоністами рецепторів ангіотензину II. У хворих із стено-

кардією напруги раціональною є комбінація БАБ з нітратами (при цьому брадикардія, до якої призводять БАБ, нівелюється тахікардією, що викликається нітратами).

Сумісне застосування БАБ із антиаритмічними препаратами супроводжується збільшенням гіпотензивного ефекту, брадикардії, блокад проведення.

У малих дозах БАБ можна поєднувати з БКК групи ніфедипіна. Небажано і небезпечно їх комбінувати з БКК групи верапаміла через взаємне посилення побічних ефектів (можливий розвиток брадикардії, артеріальної гіпотензії, серцевої недостатності).

Небажано поєднувати БАБ із симпатолітиками (резерпін і препарати з його вмістом), оскільки при цьому різко послаблюється симпатичний вплив на міокард, з М-холіноміметиками (ацеклідін, пілокарпін), антихолінестеразними засобами (прозерін), серцевими глікозидами (небезпека розвитку брадіаритмій, АВ-блокади, асистолії), трициклічними антидепресантами (іміпрамін та ін.) через високу вірогідність негативних серцево-судинних ефектів, аж до зупинки серця.

БАБ знижують ефект бета-адреноміметиків, антигістамінних засобів, глюкокортикоїдів. Не слід комбінувати БАБ із теофіліном (відбувається уповільнення його біотрансформації у печінці та акумуляція). При призначенні БАБ на тлі прийому інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів необхідні особлива обережність і контроль глікемії.

Гіпотензивний ефект БАБ знижується на фоні прийому НПЗП, особливо індометацину (найімовірніше, за рахунок пригнічення синтезу простагліну в судинах і/або унаслідок затримки натрію і рідини).

Тести для контролю

1. Чоловік 45 років хворіє на гострий інфаркт міокарда. Об'єктивно: ЧД – 16 уд/хв, ЧСС = ПС = 72 уд/хв, АТ – 130/80 мм рт. ст. Печінка не пальпується, набряків немає. У комплексі медикаментозного лікування був призначений бісопролол. Найбільш імовірно, що це зроблено з метою:
 - А. Зниження загального периферичного опору судин.
 - В. Антиішемічної та антиаритмічної дії.
 - С. Зменшення серцевого викиду.
 - Д. Пригнічення активності реніну.
 - Е. Підвищення рівня глюкози у крові.
2. 48-річний хворий скаржиться на задишку, напади за грудного болю при фізичному навантаженні, головний біль. Об-но: ЧСС = 92 уд/хв. АТ – 180/95 мм рт. ст. Систолічний шум на верхівці серця. Ехокардіографія – асиметричне потовщення стінок лівого шлуночка, зменшення порожнини лівого шлуночка. Виберіть найбільш оптимальний гіпотензивний засіб?
 - А. Тріампур.
 - В. Гіпотіазид.
 - С. Клофелін.
 - Д. Метопролол.
 - Е. Празозин.

3. Хворому 50 років після обстеження виставлено діагноз ІХС: післяінфарктний кардіосклероз. Стабільна стенокардія напруги III ФК. Призначена медикаментозна терапія, на фоні прийому якої значно покращилася якість життя. Який із перерахованих призначених препаратів доведено зменшує смертність?
- A. Бісопролол.
 - B. Мілдронат.
 - C. Нітросорбід.
 - D. Корінфар.
 - E. Панангін.

C08. АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЮ

Історична довідка

Антагоністи кальцію (АК) використовуються у терапевтичній практиці майже півстоліття і насамперед призначалися для лікування стенокардії. Першим було синтезовано верапаміл у 1962 р. (Німеччина), другим – ніфедипін у 1966 р. Про дилтіазем перша згадка в англомовній літературі датується 1971 р. (Японія).

Класифікації антагоністів кальцію

АТС класифікація

C: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

C08 Антагоністи кальцію

C08C Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини

C08CA Похідні дигідропіридина

C08CA01 Амлодипін

C08CA05 Ніфедипін

C08CA06 Німодипін

C08CA08 Нітрендипін

C08CA09 Лацидипін

C08CA14 Ріодипін

C08D Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на серце

C08DA Похідні фенілалкіламіна

C08DA01 Верапаміл

C08DB Похідні бензотіазепіна

C08DB01 Дилтіазем

C08E Неселективні антагоністи кальцію

C08EA Похідні фенілалкіламіна

C08EA01 Фенділін

Саме класифікація АТС, побудована на підставі хімічної структури АК, набула найбільшого поширення у клінічній практиці.

Класифікація Singh

Вибірковість дії АК на серце і периферичні судини лягла у основу *класифікації Singh*:

- «кардіоселективні» (cardioselective) або «брадікардитичні» (heart rate-lowering) АК (похідні верапаміла та дилтіазема), які мають негативну іно-, хроно- та дромотропну дію та можуть знижувати скоротливу здатність міокарда, зменшувати ЧСС і уповільнювати передсердно-шлуночкову провідність;
- «вазоселективні» (vasoselecting) або «вазодилатуючі» (vasodilating) АК (похідні ніфедипіна) не мають клінічно значимої дії на функцію синусового вузла і передсердно-шлуночкову провідність.

Класифікація за поколіннями

Залежно від фармакокінетичних характеристик і тканинної специфічності виділяють *три покоління АК* (табл. 2.28).

Таблиця 2.28

Класифікація антагоністів кальцію за поколіннями (Т. Toyo-Oka і Nayler, 1996)

Хімічна група	I покоління	II покоління		III покоління
		IIa	IIb	
Дигідропіридини артерії > серце	Ніфедипін	Ніфедипін SR/XL/GITS Фелодипін ER Нікардипін SR	Фелодипін Нікардипін Ісрадипін Нісолдипін Нітрендипін	Амлодипін S-амлодипін Лерканідипін Лацидипін
Бензотіазепіни артерії = серце	Дилтіазем	Дилтіазем SR		
Фенілалкіламіни артерії < серце	Верапаміл	Верапаміл SR		

Класифікація за тривалістю дії

За тривалістю дії АК розділяють на *чотири групи*:

- короткої дії (6-8 год) – необхідно приймати 3-4 рази на добу (верапаміл, дилтіазем, ніфедипін, нікардипін та ін.);
- із середньою тривалістю дії (8-18 год) – необхідно приймати 2 рази на добу (ісрадипін, фелодипін та ін.);
- тривалої дії – необхідно приймати 1 раз на добу (ретардні форми верапаміла, дилтіазема, ісрадипіна, ніфедипіна та фелодипіна);
- надтривалої дії – з ефектом 24-36 год (амлодипін).

Фармакокінетика

Загальною властивістю АК є ліпофільність та, відповідно, гарна всмоктуваність у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) 90-100 %. Єдиний шлях елімінації із організму – метаболізм у печінці, де вони перетворюються на неактивні метаболіти, а потім виводяться через нирки і ШКТ. У крові АК на 85-99 % знаходяться у зв'язку з альбумінами. Цими фармакокінетичними властивостями пояснюється уповільнення з віком людини виведення АК із організму, тому в осіб старше 60 років їх разову дозу або кратність прийому рекомендується зменшувати.

Біодоступність і період півжиття АК у плазмі крові представлені у табл. 2.29.

Фармакодинаміка

Основною фармакологічною дією АК є здатність блокувати транспорт іонів кальцію всередину клітини через потенціалзалежні «повільні» L-кальцієві канали та стримувати їх вхід у клітину в фазу деполяризації кардіоміоцитів і гладком'язових судинних клітин. Іони кальцію сприяють взаємодії електричних і механічних процесів у

кардіоміоцитах і гладком'язових клітинах судин, проникнення яких у клітину через «повільні» L-канали стимулює вивільнення із депо власного внутрішньоклітинного кальцію, необхідного для скорочення міофібрил.

Таблиця 2.29

Основні фармакокінетичні показники АК

Препарат	Біодоступність (%)	Період півжиття у плазмі крові (год)	Час досягнення максимальної концентрації у плазмі (год)	Об'єм розподілу (л/кг ваги тіла)
Амлодипін	60-80	35-52	6-12	21
Верапаміл	10-30	4-10*	1-2	1,6-6,8
Дилтіазем	30-40	2-7*	1-2	5,3
Ісрадипін	17-33	7-8*	1,6	4
Лацидипін	3-52	7-8	1	?
Нікардипін	7-30	4-5	0,5-1	?
Нісолдипін	4-8	8-12*	1-2	2,7-5,9
Нітрендипін	15-30	8-18	2	13,4
Ніфедипін	23-30**	2-11*	0,6-1,4	0,5
Фелодипін	12-16	3-14(10-36)***	1,5(2-8)***	6-18

Примітки:

* Періоди півжиття ретардних форм триваліші, ніж звичайних.

** Біодоступність ніфедипіна-XL вища від звичайної форми і складає 55-58%.

*** Фармакокінетичні параметри ретардної форми фелодипіна, який і використовується у кардіологічній практиці.

Головною фармакологічною властивістю АК є системна вазодилатація. Послаблюючи гладку мускулатуру судин, вони знижують артеріальний тиск (АТ) і загальний периферичний судинний опір (ЗПСО). «Кардіоселективні» АК також знижують скоротливу здатність міокарда, зменшують ЧСС, пригнічують автоматизм синусового вузла і уповільнюють АВ-проведення, що не властиво «вазоселективним» АК. У результаті гальмування повільного деполяризуючого потоку кальцію у клітини збудливих тканин АК пригнічують формування потенціалу дії і роз'єднують процес «збудження-скорочення», що лежить в основі їх антиаритмічної дії.

Основними фармакодинамічними діями АК є гіпотензивна, антиангінальна та антиаритмічна.

Гіпотензивна дія АК обумовлена вазодилатацією на рівні резистивних судин (артеріол). У терапевтичних дозах вони не впливають на венозне русло, тому при їх застосуванні рідко виникає ортостатична гіпотензія. Судинорозширювальна дія найбільш виражена у «вазоселективних» АК (похідні дигідропіридина). Препарати I і II покоління цієї групи у результаті зменшення ЗПСО і зниження АТ сприяють рефлексорній активації симпато-адреналової системи та виникненню тахікардії. У гіпотензивній дії «кардіоселективних» АК (похідні верапаміла та дилтіазема) основну роль відіграє зменшення серцевого викиду за рахунок негативних іно- та хронотропних ефектів.

Антиангінальна дія АК реалізується за рахунок зниження ЗПСО і зменшення

навантаження на лівий шлуночок (післянавантаження), потреби міокарда у кисні, дилатації коронарних судин. У результаті зменшується потреба міокарда у кисні і збільшується його оксигенація. Верапаміл і дилтіазем, окрім того, зменшують ЧСС, що веде до ще більшого зниження потреби міокарда у кисні.

Антиаритмічну дію мають препарати групи верапаміла і дилтіазема, які також відносяться до антиаритмічних препаратів IV класу. Завдяки здатності пригнічення автоматизму синусового вузла та уповільнення АВ-провідності вони застосовуються при лікуванні надшлуночкових тахіаритмій.

Плейотропні ефекти АК мають вирішальне значення у виборі терапевтичної тактики.

Антиатерогенні властивості АК із здатністю уповільнювати прогресування атеросклеротичного процесу доведені в експериментальних і клінічних дослідженнях (INSIGHT, VHAS, ELSA, PREVENT) та враховані у рекомендаціях ЄСАГ/ЕСК 2007 р. Наявність у пацієнта атеросклерозу сонних артерій, за даними ультразвукового дослідження, схиляє вибір препарату для початку лікування АГ на користь АК.

АК викликають зворотній розвиток гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), мають кардіопротективну та ренопротективну дію, гальмують агрегацію тромбоцитів. За результатами 4 великих метааналізів вони стоять на другому місці після інгібіторів АПФ.

Кардіопротективна дія найбільше виражена у верапаміла та дилтіазема.

Нефропротективна дія АК обумовлена стабільним антигіпертензивним ефектом, зменшенням клубочкової гіпертензії, пригніченням проліферативних процесів, а також зменшенням протеїнурії.

Показання та принципи використання у терапевтичній клініці

Показання до застосування АК:

– Артеріальна гіпертензія:

- АГ (моно- та комбінована терапія).
- Ізольована систолічна АГ у осіб похилого віку.
- АГ із супутніми станами (цукровий діабет, бронхіальна астма, захворювання нирок, подагра, дисліпопротеїдемія, виразкова хвороба шлунка).

– Ішемічна хвороба серця:

- Вазоспастична стенокардія (варіантна форма, стенокардія Принцметала).
- Стабільна стенокардія напруги.
- Стабільна стенокардія напруги у поєднанні з надшлуночковими тахіаритміями.
- Гострий інфаркт міокарда без зубця Q.
- ІХС із супутніми станами (цукровий діабет, бронхіальна астма, захворювання нирок, подагра, дисліпопротеїдемія, виразкова хвороба шлунка).

– *Надшлуночкові тахіаритмії (верапаміл, дилтіазем):*

- Купірування пароксизмів надшлуночкової тахікардії (тахікардії з вузьким QRS комплексом < 0,12 с).
- Контроль ЧСС при фібриляції і тріпотінні передсердь.

На даний час використання пролонгованих форм АК при тривалій терапії серцево-судинних захворювань визнана усіма експертами міжнародних організацій, а з 1999 р. вони незмінно залишаються у рекомендаціях ВООЗ/МОАГ як препарати першого вибору для лікування АГ.

Пролонговані дигідропіридинові АК є першочерговими у лікуванні ізольованої систолічної АГ у осіб похилого віку. Їх використання у вигляді монотерапії або у комбінації з еналаприлом і/або гідрохлортіазидом дозволяє зменшити ризик серцево-судинних ускладнень: частоту раптової смерті на 26 %, смертність від серцево-судинних захворювань на 41 %, загальну смертність на 42 % і частоту інсультів на 44 %.

На відміну від інших антигіпертензивних препаратів, пролонговані АК можна безпечно призначати при такій супутній патології, як стенокардія, гіпертрофія лівого шлуночка, атеросклероз сонних і/або коронарних артерій, цукровий діабет, бронхіальна обструкція, синдром Рейно, подагра, стенозуючі ураження артерій головного мозку та нижніх кінцівок, а також вагітним і особам чорної раси.

Для недигідропіридинових АК додатковими показаннями є супутня стенокардія напруги, ознаки атеросклеротичних змін у сонних артеріях і суправентрикулярні порушення ритму.

Що стосується АК короткої дії і, особливо, похідних дигідропіридина (ніфедипіна), вони не рекомендуються для тривалої терапії АГ. Їх недоліком є швидке підвищення і подальше «пікове» зниження концентрації у крові, що короткочасно знижує АТ і активує симпатичну і РААС з подальшим підвищенням АТ. Але вони високо ефективні при терапії гіпертензивного кризу.

Сучасні вітчизняні та міжнародні стандарти по веденню пацієнтів із стабільно стенокардією напруги рекомендують використання АК як основну антиангінальну терапію при непереносимості або неефективності бета-блокаторів.

Особливим показанням для призначення АК є вазоспастична стенокардія. Стійкий терапевтичний ефект досягається призначенням високих доз цих препаратів.

Антиаритмічний ефект верапаміла і дилтіазема визначив їх використання при купіруванні пароксизмальних реципрокних атріовентрикулярних вузлових тахікардій. Їх ефективність тут складає 80-100 %.

Іншим показанням для верапаміла та дилтіазема є контроль ЧСС при тахісистолічній формі персистуючої і/або постійній фібриляції передсердь.

Внутрішньовенне введення верапаміла протипоказане при фібриляції передсердя у хворих із синдромом Вольфа-Паркінсона-Вайта, оскільки у деяких хворих у відповідь на його введення спостерігається різке збільшення частоти скорочень шлуночків до 300 за хвилину і більше.

Добові дози та кратність прийому АК

Препарат	Терапевтична доза (мг/добу)	Максимальна доза (мг/добу)	Кратність прийому
<i>Похідні дигідропіридина</i>			
Ніфедипін	10-20	80	3-4
Ніфедипін-ретард	40-80	120	1
Амлодипін	2,5-10	10	1
Фелодипін	5-10		1
Лацидипін	2-6		1
Ісрадипін-ретард	5-10		1
<i>Похідні бензодіазепінів</i>			
Дилтіазем	30-60	360	3-4
Дилтіазем-ретард	180-240	360	1
<i>Похідні фенілалкіламінів</i>			
Верапаміл	40-80	480	3

Побічні дії

Побічні дії АК безпосередньо пов'язані з їх фармакологічними властивостями:

- З вазодилатацією (головний біль, запаморочення, приливи крові до обличчя, серцебиття, периферичні набряки, скороминуча гіпотонія) – більш притаманні для похідних дигідропіридина короткої дії.
- З негативною інотропною дією (серцева недостатність) – при використанні верапаміла і, у меншій мірі, дилтіазема.
- З порушенням провідності серця (брадикардія, синоатріальна блокада, порушення АВ-провідності, асистолія) – при використанні верапаміла і дилтіазема.
- З порушеннями функції ШКТ (закреп, діарея, нудота, блювота та ін.) – частіше зустрічаються у хворих похилого віку при лікуванні верапамілом.
- З порушеннями метаболізму (погіршення вуглеводного обміну) – при лікуванні ніфедипіном.
- З фармакокінетичною і фармакодинамічною взаємодією АК з іншими лікарськими препаратами (дігосином, циметидином, теофіліном, ріфампіцином, бета-блокаторами, вазодилаторами та ін.).

Протипоказання

Абсолютні:

- Артеріальна гіпотензія (САТ нижче 90 мм рт. ст.).
- Гострий інфаркт міокарда (перші 1-2 тижні).
- Систолічна дисфункція лівого шлуночку (клінічні і рентгенологічні ознаки застою у малому і/або великому колах кровообігу, фракція викиду лівого шлуночку менше 40 %).
- Важкий аортальний стеноз.

- Синдром слабкості синусового вузла.
- Синусова брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв).
- АВ-блокада II-III ст.
- WPW-синдром з антероградним проведнням за додатковими шляхами.
- Вагітність (перший триместр) і грудне вигодовування.

Відносні:

- Вагітність (пізні терміни).
- Цироз печінки.
- Ниркова недостатність.
- Гіпертрофічна кардіоміопатія з вираженою обструкцією.

Таблиця 2.31

Протипоказання до призначення АК (рекомендації ЄСАГ/ЄСК 2003 р.)

Препарати	Протипоказання	
	абсолютні	відносні
Дигідропіридинові антагоністи кальцію		Тахіаритмії, хронічна серцева недостатність
Верапаміл, дилтіазем	АВ-блокада II-III ступеня, ХСН	

Взаємодія АК з іншими лікарськими засобами

АК часто використовуються в комбінованій терапії. Дигідропіридинові АК можна поєднувати з рештою препаратів, рекомендованих для лікування АГ (діуретики, бета-адреноблокатори (БАБ), інгібітори АПФ і блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА)). Особливо ефективне поєднання з БАБ. При цьому відбувається потенціювання гемодинамічних ефектів кожного з препаратів і посилення антигіпертензивної дії. БАБ перешкоджають активації симпато-адреналової системи та розвитку тахікардії, яка можлива при лікуванні дигідропіридиновими АК, і зменшують вірогідність розвитку периферичних набряків. Найбільш ефективна комбінація АК і БАБ у пацієнтів із АГ та ІХС, а також при рефрактерній до монотерапії тяжкій АГ. Необхідно пам'ятати, що поєднання БАБ із верапамілом може привести до брадикардії і важкого порушення провідності.

Ефективна комбінація АК з інгібіторами АПФ або БРА. Окрім посилення гіпотензивного ефекту вона має виражену органопротективну дію і метаболічну нейтральністю, що дозволяє використовувати її у пацієнтів з порушеннями ліпідного, вуглеводного і пурінового обміну. Інгібітори АПФ і БРА зменшують вірогідність розвитку периферичних набряків – найбільш частого небажаного ефекту АК.

Тіазидні та «петлеві» діуретики, БАБ, інгібітори АПФ і нітрати підсилюють антиангінальний і антигіпертензивний ефекти АК. Таким самим чином діють аміодарон, хінідін, альфа 1-адреноблокатори і антипсихотичні лікарські засоби (нейролептики).

Антигіпертензивний ефект АК послаблюють нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), особливо індометацин (затримка натрію і блокада синтезу простагландинів нирками), альфа-адреностимулятори, естрогени (затримка натрію), симпатоміметики та препарати кальцію.

При сумісному застосуванні АК із препаратами літію можливе посилення нейротоксичності (нудота, блювота, діарея, атаксія, тремор, шум у вухах).

Прокаїнамід, хінідин та інші лікарські засоби, що викликають подовження інтервалу QT, підсилюють негативний інотропний ефект і можуть підвищувати ризик значного подовження інтервалу QT.

Тести для контролю

1. У хворої 30 років, яка знаходиться у терапевтичному відділенні з приводу ревматичного ендокардиту, раптово з'явився напад серцебиття. Пульс – 170/хв, ритмічний, слабкий. На ЕКГ інтервали R-R – рівні, шлуночкові комплекси не змінені. У анамнезі – гострі респіраторно-вірусні захворювання, бронхіти. Який препарат найдоцільніше призначити хворій?
А. Пропранолол.
В. Лідокаїн.
С. Коринфар.
D. Верапаміл.
Е. Дигітоксин.
2. До ургентної лікарні надійшов хворий пароксизмальною тахікардією на фоні синдрому WPW. Який препарат не доцільно використовувати при даній патології?
А. Аміодарон.
В. Лідокаїн.
С. Верапаміл.
D. Дігосин.
Е. Пропранолол.
3. Хворого 58 років, що страждає на подагричний артрит, турбує головний біль, підвищення АТ. Об-но: пульс 56 уд/хв, ритмічний. АТ – 190/100 мм рт. ст. Аускультативно: серцеві тони звучні, акцент II тону над аортою, шуми не вислуховуються. Рівень сечової кислоти крові 0,52 ммоль/л. Який із гіпотензивних засобів найбільш доцільно призначити хворому?
А. Верапаміл.
В. Амлодипін.
С. Гідрохлортиазид.
D. Пропранолол.
Е. Тріампур.

C09. ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ НА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВУ СИСТЕМУ

C09A. ІНГІБІТОРИ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ

Історична довідка

Історія відкриття інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) починається з 60-х років ХХ століття, коли було зазначено, що укуси змії бразильської *Bothrops jararaca* призводять до різкого зниження рівня артеріального тиску (АТ). Пептиди, які виявили в отруті, потенціюють гіпотензивний ефект брадикініну, пригнічуючи кініназу-2. Виділену речовину назвали «брадикінінпотенціюючий фактор». Після ряду додаткових досліджень, Yang і співавт. показали, що вона ідентична ІАПФ. Так було створено перший ІАПФ – тепротид.

Клінічне застосування ІАПФ налічує більше 30 років і бере свій початок із 1975 р., коли Д. Кушман і М. Ондетті синтезували перший не пептидний представник цієї групи препаратів, який отримав назву «каптоприл». Незабаром, у середині 70-х років минулого століття були синтезовані ще два ІАПФ – лізиноприл і еналаприл. У 80-і роки з'явилися кілька десятків хімічних сполук, які здатні гальмувати активність перетворення ангіотензину I у біологічно активний ангіотензин II.

За період, у якому доказова медицина зайняла лідируючі позиції, ІАПФ увійшли до переліків основних засобів лікування артеріальної гіпертензії (АГ), хронічної серцевої недостатності (ХСН), безсимптомної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) та ішемічної хвороби серця (ІХС).

Класифікації ІАПФ

АТС класифікація

C: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

C09 Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему

C09A Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)

C09AA Інгібітори АПФ

C09AA01 Каптоприл

C09AA02 Еналаприл

C09AA03 Лізиноприл

C09AA04 Периндоприл

C09AA05 Раміприл

C09AA07 Беназеприл

C09AA09 Фозиноприл

C09AA10 Трандолаприл

C09AA13 Моексиприл

C09AA14 Еналаприлат

Хімічна класифікація ІАПФ

У клінічній практиці єдиної класифікації не існує. Найбільш поширеною є хімічна класифікація ІАПФ, відповідно до якої препарати поділяють на *чотири основні групи*, залежно від хімічної групи в їх молекулі, відповідальної за взаємодію з активним центром АПФ:

- ІАПФ I покоління, що містять сульфгідрильну групу (каптоприл, півалоприл, зофеноприл).
- ІАПФ II покоління, що містять карбоксиалкільну групу (еналаприл, лізиноприл, цілазаприл, раміприл, периндоприл, беназеприл, моексиприл).
- Інгібітори АПФ III покоління, що містять фосфинільну групу (фозиноприл, церонаприл).
- Інгібітори АПФ IV покоління, що містять гідроксамову групу (ідраприл).

Класифікація за активністю ІАПФ

- Активні лікарські форми – безпосередньо мають біологічну активність (каптоприл, альцеприл, альтіоприл, фентіаприл, лібензаприл, лізиноприл, церонаприл).
- Проліки – після всмоктування в ШКТ у результаті гідролізу вони перетворюються на активні діacidні метаболіти (наприклад, еналаприл – у еналаприлат, фозиноприл – у фозиноприлат і т. ін.).

Фармакокінетична класифікація ІАПФ

З урахуванням шляхів виведення препарату з організму, Л. Опай (1994) запропонував *фармакокінетичну класифікацію ІАПФ*:

Клас I – ліпофільні ліки (елімінація переважно печінкою) – каптоприл, алацеприл, альтіоприл, фентіаприл.

Клас II – ліпофільні проліки.

Підклас IIА – препарати з переважно нирковою елімінацією (більше 60 %) – беназеприл, делаприл, квінаприл, периндоприл, цілазаприл, еналаприл.

Підклас IIВ – препарати з двома основними шляхами елімінації – моексиприл, раміприл, спіраприл, фозиноприл.

Підклас IIС – препарати з переважно печінкової елімінацією – темокаприл, трандолаприл.

Клас III – гідрофільні препарати (елімінація переважно нирками) – лізиноприл, лібензаприл, церонаприл.

Класифікація ІАПФ за тропністю до тканинного АПФ

ІАПФ класифікують також за тропністю до тканинного АПФ, більша частина якого зосереджена у клітинах ендотелію. Найбільшою тропністю до тканинного АПФ

має квінаприл, його здатність до взаємодії з АПФ ендотеліоцитів у 25 разів більша, ніж у каптоприлу, у 19 – ніж у фозиноприлу, у 16, ніж у еналаприлу та у 5, ніж у раміприлу.

Фармакокінетика

Інгібітори АПФ найчастіше призначаються перорально, іноді парентерально (еналаприл). Більшість із них добре всмоктується із ШКТ. Поступаючи у кровообіг, молекули активної речовини зв'язуються з білками, після чого проявляють свою фармакологічну активність. Проліки стають активними тільки після метаболічної трансформації (гідролізу) в органах і тканинах.

З метою поліпшення всмоктування у ШКТ більшість сучасних ІАПФ випускаються у вигляді проліків. Вони відрізняються від неестерифікованих препаратів більш відстроченим початком дії і збільшенням тривалості ефекту.

Фармакокінетика активних ІАПФ неоднакова. Ліпофільні препарати (наприклад, каптоприл) частково метаболізуються у печінці з утворенням метаболітів, деякі з яких мають біологічну активність, у той час як гідрофільні ІАПФ (лізіноприл, лібензаприл і церонаприл) не метаболізуються у організмі та виводяться нирками у незміненому вигляді. Системна біодоступність ліпофільних ІАПФ, як правило, вища, ніж у гідрофільних препаратів.

У біотрансформації неактивних ІАПФ (проліків) у активні метаболіти, окрім печінки, певну роль відіграють гідролази слизової оболонки ШКТ, крові та позасудинних тканин. Ниркова екскреція – головний шлях елімінації усіх відомих активних ІАПФ і активних діацидних метаболітів більшості неактивних препаратів. Тому у хворих із ХНН зазвичай рекомендується починати терапію із призначення більш низьких доз ІАПФ, ніж у хворих із нормальною функцією нирок.

Серед ІАПФ також виділяють препарати, активні діацидні метаболіти яких виводяться не тільки через нирки, але і з жовчю та калом. До них відносяться моексиприл, раміприл, спіраприл, трандолаприл і фозиноприл. Ці ІАПФ більш безпечні при тривалому застосуванні, ніж препарати з переважно нирковою елімінацією. Основні фармакокінетичні властивості ІАПФ представлені у табл. 2.32.

Фармакодинаміка

Фармакологічна дія ІАПФ полягає у їх здатності пригнічувати активність ангіотензин І-перетворюючого ферменту (або кінінази II) і, таким чином, впливі на функціональну активність ренін-ангіотензинової (РАС) і калікреїн-кінінової систем. Гальмуючи активність ангіотензин І-перетворюючого ферменту, ІАПФ зменшують утворення ангіотензину II і, як результат, послаблюють основні серцево-судинні ефекти активації РАС, у тому числі артеріальну вазоконстрикцію і секрецію альдостерону. Гальмуючи активність кінінази II, інгібітори АПФ зменшують інактивацію брадикініну та інших кінінів і сприяють накопиченню цих речовин у тканинах і крові. Кі-

Основні фармакокінетичні параметри ІАПФ

Препарат	Біодоступність (%)	Зв'язування з білками плазми (%)	Період півжиття (год)	Основний шлях елімінації
Беназеприл	17-28	95-97	21-22	Нирки
Каптоприл	75-90	30	2-6	Нирки
Квінаприл	30-50	95-97	1-3	Нирки
Лізіноприл	6-60	5-10	7-13	Нирки
Моексиприл	22	70-72	10	Нирки + печінка (50 %)
Періндоприл	65-95	20	27-33 (120*)	Нирки
Раміприл	55-65	56	23-48 (113*)	Нирки + печінка (40 %)
Спіраприл	28-69	89	40	Печінка (85%)
Трандолаприл	40-60	80-94	16-24 (>100*)	Печінка + нирки (33 %)
Фозиноприл	32	95	12-15	Нирки + печінка (50 %)
Еналаприл	40	50	2-11 (35*)	Печінка

Примітка:

* Період напіввиведення для кінцевої фази елімінації.

ніни самостійно або через вивільнення простагландинів E2 і I2 приводять до судино-розширювальної та натрійуретичної дії. ІАПФ також, зменшуючи перетворення ангіотензину I у ангіотензин II, приводять до підвищення вмісту ангіотензину I у крові і тканинах. Як наслідок, накопичення ангіотензину I сприяє підвищеному його перетворенню у ангіотензин-(1-7), що має вазодилатуючу і натрійуретичну дію.

Окрім зазначених ефектів, ІАПФ знижують утворення інших вазоконстрикторних і антинатрійуретичних речовин, таких, як норадреналін, аргінін-вазопресин, ендотелін-1. Доведений також протективний вплив ІАПФ на ендотелій судин, що полягає у відновленні його функції у результаті підвищеного вивільнення оксиду азоту (NO) – судинного ендотелію, як важливого фактора розслаблення.

У цілому дію ІАПФ пов'язують з двома ключовими механізмами: зменшенням утворення вазоконстрикторних речовин (ангіотензину II, норадреналіну, аргінін-вазопресину, ендотеліну-1) і збільшенням утворення або зменшення розпаду вазодилатуючих речовин (брадикініну, ангіотензину-(1-7), NO, простагландинів E2 і I2).

Ефекти ІАПФ

I. Гемодинамічні

- Зниження загального периферичного опору.
- Зменшення наповнення лівого шлуночка.
- Збереження хвилинного об'єму кровообігу.
- Мінімальний вплив на частоту серцевих скорочень.
- Зменшення ендотеліальної дисфункції.

II. Нейрогуморальні

- Зниження рівня ангіотензину II і альдостерону.

- Зниження рівня адреналіну, норадреналіну і вазопресину у плазмі в результаті блокування ангіотензину II, який стимулює секрецію катехоламінів у мозковому шарі надниркових залоз.
- Збільшення рівня кінінів, простагліну та оксиду азоту.

III. Антипроліферативний

Один із основних ефектів ІАПФ – регрес гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). За даними аналізу більше ніж 100 досліджень, ІАПФ зменшують ГЛШ у середньому на 45 г (16,3 %). Відношення регресії гіпертрофії міокарда до зниження рівня АТ максимальне у порівнянні з іншими групами гіпотензивних препаратів – 2,3 г/мм рт. ст.

Механізм регресії ГЛШ під впливом ІАПФ:

- механічна причина (зниження АТ – зменшення післянавантаження);
- специфічний ефект на ангіотензин II – зміна здатності стимуляції росту;
- зменшення симпатичної активності;
- зменшення утворення колагену за рахунок пригнічення ангіотензину II, який діє як безпосередньо на фібробласти, так і через стимуляцію секреції альдостерону;
- пригнічення гідролізу N-ацетил-серіл-аспартил-лізил-проліну, що призводить до зменшення проліферації фібробластів, запальних клітин інфільтрації, активації трансформуючого фактора росту b та відкладення колагену.

IV. Ренопротективні

Доведено, що ІАПФ розширюють переважно еферентні артеріоли нирок і менше впливають на аферентні. Таким чином, внутрішньоклубочковий тиск знижується, зменшується протеїнурія, збільшується нирковий плазмопотік з незначною зміною швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). ШКФ залишається незмінною або збільшується разом із фільтраційною фракцією. Окрім того, ІАПФ зменшують нирковий судинний опір. Дилатація артеріол нирок може бути пов'язана зі збільшенням внутрішньониркової концентрації кінінів, розпад яких знижується. Таким чином здійснюється ренопротективний ефект усіх ІАПФ.

V. Антифібринолітичні

Ангіотензин II стимулює синтез інгібітора активатора плазміногену-1 (РАІ-1) та агрегацію тромбоцитів. Брідикінін стимулює активатор тканинного плазміногену. ІАПФ мають пригнічуючий ефект по відношенню до цих речовин, отже призводить до зворотних ефектів.

VI. Гіполіпідемічні

Ряд досліджень та клінічна практика показують уповільнення розвитку атеросклерозу при призначенні ІАПФ. Ця активність пов'язана з тканинним АПФ, що на 90 % перебуває у ендотелії, тому ІАПФ покращують функцію ендотелію, знижують чутливість до окислювальних механізмів і судинне запалення. Блокуючи ангіотензин II і збільшуючи рівень брадикініну та оксиду азоту, які покращують ендотеліальну функцію, ІАПФ перешкоджають прогресуванню процесу атерогенезу.

VII. Гіпоглікемічні

ІАПФ позитивно впливають на метаболізм вуглеводів і чутливість периферичних тканин до інсуліну, що, ймовірно, пов'язано з прямою дією ІАПФ – зниженням концентрації ангіотензину II і підвищенням рівня кінінів у крові. Ангіотензин II є конкурентним антагоністом інсуліну, кініни підвищують стимульоване інсуліном периферичне захоплення глюкози клітинами, прискорюють її окислення і знижують продукцію ендогенної глюкози. ІАПФ здатні відновлювати ранній пік секреції інсуліну. Ангіотензин II безпосередньо впливає на функцію ендотелію шляхом стимуляції утворення супероксидного аніону, що викликає деградацію NO. За наявності інсуліно-резистентності, коли утворення NO-синтази знижене, це може призводити до вираженої дисфункції ендотелію, підвищення судинного тонусу і розвитку проліферативних процесів у стінці судин. ІАПФ здатні поліпшувати стан ендотеліальної функції.

VIII. Антиаритмічні

Порушення ритму, найчастіше фібриляція передсердь, мають у своїй основі структурно-електрофізіологічні зміни, які виникають у результаті ремоделювання міокарда і є пусковим механізмом для маніфесту порушень ритму. Тому нарівні з використанням антиаритмічних засобів необхідно застосування препаратів, що стимулюють регрес ремоделювання міокардіальної тканини, відновлення нормальної електричної активності серця (так званим non-channel drugs), до яких відносяться ІАПФ.

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

– Артеріальна гіпертензія:

- Неускладнена АГ (монотерапія, комбінована терапія).
- Ускладнена АГ (моно- та комбінована терапія):
 - АГ + діабетична нефропатія;
 - АГ + ренопаренхіматозна нефропатія;
 - АГ + гіпертрофія лівого шлуночка;
 - АГ + атеросклероз;
 - АГ + протеїнурія або мікроальбумінурія;
 - АГ + фібриляція передсердь;
 - АГ + метаболічний синдром.

– II. Хронічна серцева недостатність (ХСН) і безсимптомна дисфункція ЛШ (комбінована терапія).

– III. Ішемічна хвороба серця (комбінована терапія):

- Гострий коронарний синдром.
- ІХС за наявності супутніх станів:
 - ІХС + цукровий діабет;
 - ІХС + АГ;
 - ІХС + захворювання нирок;
 - ІХС + дисліпідемії.

Акцентом терапії ІАПФ при АГ є досягнення цільового рівня і контроль АТ.

У залежності від хімічного складу і фармакокінетичних властивостей препарати діють по-різному. Терапевтичні дози, кратність прийому на добу для основних груп препаратів ІАПФ указані у табл. 2.33.

Таблиця 2.33

Добові дози та кратність прийому ІАПФ при АГ

Препарат	Початкова доза (мг/добу)	Діапазон добової дози (мг/добу)	Кратність прийому на добу
Беназеприл	2,5	10-40	1-2
Каптоприл	12,5	25-100	2-3
Квінаприл	5	10-40	1-2
Лізиноприл	5	5-40	1
Моксиприл	3,75	7,5-15	1-2
Періндоприл	1	1-8	1
Раміприл	1,25	1,25-10	1-2
Спіраприл	3	6-12	1
Трандолаприл	0,5	1-4	1
Фозиноприл	5	10-20	1-2
Еналаприл	2,5	5-40	1-2

При призначенні ІАПФ уперше при АГ в умовах стаціонару необхідно проводити гострий фармакологічний тест з вимірюванням АТ і ЧСС кожен годину протягом доби з метою не пропустити «ефект першої дози», а також орієнтовно робити прогноз про наявність ефекту при тривалому застосуванні препарату. При призначенні ІАПФ уперше в амбулаторних умовах також необхідно проводити гострий фармакологічний тест, але тривалість спостереження можна скоротити до 3 год.

ІАПФ належать до «препаратів вибору» при лікуванні ХСН і безсимптомної дисфункції лівого шлуночка. Клінічними перевагами їх застосування є зниження смертності, необхідності повторних госпіталізацій і запобігання прогресування ХСН, що доведено великою кількістю досліджень.

Терапію ІАПФ необхідно починати якомога раніше після верифікації діагнозу і виключення протипоказань з мінімальних доз. Кожні 2 тижні дозу подвоюють до досягнення цільової або вищої переносимої дози. Дози препаратів, які детально вивчалися у великих плацебоконтрольованих дослідженнях, наведено у табл. 2.34 та 2.35.

Найповніша інформація з лікування ХСН інгібіторами АПФ отримана у серії класичних досліджень з еналаприлом (CONSENSUS, SOLVD treatment, SOLVD prevention, V-HeFT II) у пацієнтів із різними стадіями декомпенсації. За об'єднаними даними великих досліджень, що включили більше 7000 пацієнтів із ХСН, тривале лікування цими препаратами приводить до зниження ризику смерті на 23 %, причому найбільш виражений на початку терапії: за перші 90 днів прийому препарату (зниження ризику 44 %).

Успіх лікування хворих із ХСН ІАПФ багато у чому залежить від призначення правильної схеми препарату: раціонального дозування, обліку характеру лікарських взаємодій і протипоказань.

Таблиця 2.34

Дозування та режим застосування деяких ІАПФ при серцевій недостатності

Препарати	Доза, мг				Кратність / час прийому
	ВРД	Стартова разова	Цільова добова		
			ХНН відсутня	ХПН наявна	
Каптоприл	150	6,25	50-100	37,5-75	3 / за 1 год до їжі
Еналаприл	40	2,5	10-20	10	2 / будь-який
Лізіноприл	80	2,5-5	10-20	2,5-5	1 / будь-який
Раміприл	10	2,5	10	2,5-5	1 / будь-який
Трандолаприл	4	1	4	1	1 / будь-який

Примітка:

ВРД – вища разова доза.

ХНН – хронічна ниркова недостатність (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв).

Таблиця 2.35

Особливості застосування окремих ІАПФ

Препарати	Доза, мг			Кратність / час прийому
	ВРД	СТД	ХПН	
Беназеприл	80	2,5-20	2,5-10	2 / будь-який
Периндоприл	8	4-8	2	1-2 / будь-який
Квінаприл	40	10-40	2,5-5	1 / будь-який
Цілазаприл	10	1,25	0,5	1-2 / до їжі
Спіраприл	6	3-6	3-6	1 / будь-який
Моексиприл	30	7,5-15	7,5	1-2 / до їжі
Фозиноприл	40	10-40	10	1-2 / будь-який

Примітка:

ВРД – вища разова доза.

СТД – середня терапевтична доза.

ХНН – хронічна ниркова недостатність (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв).

Важливим є дотримання рекомендацій починати терапію з мінімальних доз і в подальшому титрувати їх до цільових значень. Цільовими вважаються дози, на яких при великих дослідженнях доведена безпека лікування і здатність ІАПФ покращувати прогноз життя пацієнтів. Максимальний ступінь доказовості в лікуванні ХСН усіх стадій мають тільки «класичні» ІАПФ, що абсолютно не втратили свого значення – еналаприл і каптоприл.

У деяких випадках інгібітори можуть не приводити до зменшення клінічних проявів ХСН, але це не повинно бути приводом для відміни терапії, тому що при тривалому прийомі вони впливають на механізми, безпосередньо не пов'язані з симптоматикою.

Застосування ІАПФ у хворих ІХС пов'язано з їх здатністю викликати ангіодилатацію, а також через вплив на ендотеліальну функцію (пригнічувати проліферативні процеси в ендотелії судин і міокарда). Застосування ІАПФ має дворівневий ефект – негайний, обумовлений блокадою циркулюючих нейрогормонів, і відстрочений, пов'язаний з поступовою блокадою локальних тканинних нейрогормонів. Для забезпечення безперервності ефекту використовуються препарати тривалої, бажано добової дії.

Що стосується гострих коронарних синдромів, найкращі результати отримані у дослідженнях з відстроченим (не раніше 3 днів від початку) призначенням ІАПФ у пацієнтів з явною або безсимптомною дисфункцією ЛШ (SAVE, TRACE і AIRE). Призначення ІАПФ у період гострого ІМ з подальшим прийомом протягом декількох років дозволяє знизити загальну смертність у середньому на 23-25 %, ризик розвитку повторного ІМ – на 16 % і госпіталізацію у зв'язку з ХСН – на 27 %.

Тактика призначення ІАПФ у першу добу ІМ усім хворим з відсутністю протипоказань (дія на початкові етапи ремоделювання міокарда) привела до скромнішого зниження ризику смерті на 6,7 % ($p < 0,006$), що виражається у порятунку 5 життів на 1 000 пролікованих пацієнтів. У одному з таких досліджень (CONSENSUS-2) внутрішньовенне введення еналаприлата асоціювалося з недостовірним підвищенням смертності (у середньому на 9 %), імовірно, у зв'язку з частішим розвитком гіпотонії, що явилось підставою для заборони застосування внутрішньовенних форм ІАПФ у перші 24 год ІМ з елевацією сегменту ST, за винятком випадків некерованої артеріальної гіпертензії. Успіх лікування ІАПФ багато у чому залежить від дотримання правил безпеки їх призначення. У хворих з ІМ починати лікування цими препаратами рекомендується при рівні систолічного АТ не менше 100 мм рт. ст., титруванням з подальшим досягненням повної дози у межах 24-48 год. Але в реальній клінічній практиці темпи досягнення цільових доз повинні диктуватися, перш за все, відповідною реакцією АТ.

Протипоказання

Абсолютні протипоказання:

- Підвищена індивідуальна чутливість до препарату.
- Вагітність і лактація.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі на будь-який ІАПФ.
- Двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної нирки.

Відносні протипоказання:

- Тяжка ХНН (сироватковий креатинін вище 300 ммоль/л) або виражена гіперкаліємія (вище 5,5 ммоль/л).
- ГКМП з обструкцією вихідного тракту ЛШ, гемодінамічно значущий стеноз аортального або мітрального клапанів, субаортальний стеноз, констриктивний перикардит.
- Лейкопенія (число нейтрофілів менше 1000 в 1 мм^3), тяжка анемія (гемоглобін менше 70 г/л).

Застосування ІАПФ у таких ситуаціях можливе при ретельній оцінці співвідношення користі та ризику, коли є до нього життєві показання, а інша терапія не ефективна.

З обережністю слід застосовувати ІАПФ у хворих з ознаками ураження печінки і нирок (непередбачуваний ступінь ефекту препарату), гіперкаліємією (можливе її посилення, особливо на тлі ниркової недостатності), при втраті натрію і зневодненні

організму (масивна блювота, пронос, потовиділення) – можлива різка гіпотензія, зважаючи на стимуляцію активності РААС.

Вихідна гіпотонія не є абсолютним протипоказанням і за необхідності призначаються ІАПФ під постійним контролем АТ, з обов'язковим виконанням гострого фармакологічного тесту і проведенням лікування малими дозами (6,25 мг каптоприла, 2,5 мг еналаприла і т. ін.). Як правило, ступінь зниження АТ при дії ІАПФ тим більше, чим більше його початковий рівень.

Побічні дії і симптоми передозування

Можливі побічні ефекти та симптоми передозування при використанні ІАПФ представлені у табл. 2.36.

Таблиця 2.36

Побічні ефекти та симптоми передозування ІАПФ

Клас, підклас	Можливі побічні дії	Симптоми передозування
I	Кашель, імпотенція, с-м Стівенса-Джонсона	Гіпотонія, гострий ІМ, ГПМК, ТЕЛА
IIA	Кашель, імпотенція, с-м Стівенса-Джонсона, фотосенсибілізація, наліт на язичку і глотці, загострення панкреатиту	Гіпотонія, ГІМ, ГПМК, ТЕЛА, смерть
IIB	Кашель, імпотенція, с-м Стівенса-Джонсона, фотосенсибілізація, гинекомастія, набряки	
IIC	Кашель, імпотенція, підвищення креатиніну, с-м Стівенса-Джонсона, фотосенсибілізація	Гіпотонія, ГІМ, ГПМК, ТЕЛА
III	Кашель, імпотенція, с-м Стівенса-Джонсона	

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами

Метаболізм ІАПФ відбувається в основному без участі цитохрома Р450, тому клінічно значущих фармакокінетичних лікарських взаємодій у них відносно небагато. Проте, слід враховувати можливість негативних поєднань ІАПФ з іншими препаратами (табл. 2.37).

Таблиця 2.37

Лікарські взаємодії ІАПФ

Препарати	Механізм лікарської взаємодії	Результат лікарської взаємодії
Діуретики: – тiazидні – петльові – калійзберігаючі	Дефіцит натрію і рідини. Зниження утворення альдостерону	Різка гіпотонія, ризик ниркової недостатності. Гіперкаліємія
Антигіпертензивні засоби	Підвищення активності реніну або симпатичної активності	Посилення гіпотензивної дії
НПЗП (особливо індометацин)	Пригнічення синтезу простагландинів у нирках і затримка рідини	Зниження гіпотензивної дії
Препарати калію, харчові добавки, що містять калій	Сумація дії (затримка калію)	Гіперкаліємія
Засоби, що пригнічують кровотворення	Фармакодинамічна взаємодія	Ризик нейтропенії і агранулоцитозу
Естроген	Затримка рідини	Зниження гіпотензивної дії
Симпатоміметики	Фармакодинамічна взаємодія (антагонізм)	Зниження гіпотензивної дії

Тести для контролю

1. Хворий 58 років страждає на гіпертонічну хворобу ІІБ ст., яка ускладнилась СН ІІА ст. Який препарат найбільш доцільно призначити хворому?
А. Інгібітори АПФ.
В. Бета-блокатори.
С. Раунатин.
D. Антагоністи кальцію.
Е. Клофелін.
2. Чоловіку 40 років з АГ був призначений лікарський засіб, який за 3 дні поліпшив стан хворого та нормалізував рівень артеріального тиску. Через деякий час пацієнт звернувся до лікаря зі скаргами на непродуктивний кашель, який не змінювався під впливом проти-кашльових засобів і порушив сон хворого. У анамнезі обструктивних захворювань легень немає. Який препарат найбільш імовірно приймав хворий?
А. Анаприлін.
В. Клофелін.
С. Каптоприл.
D. Верапаміл.
Е. Резерпін.
3. У хворого 49 р. на хронічний гломерулонефрит, ХНН І ст. 3 роки тому виявлено артеріальну гіпертензію. Об-но: ЧСС 64 уд/хв, АТ – 200/110 мм рт. ст. Аналіз крові: Нв – 100 г/л, ШОЕ – 38 мм/год. Протеїнурія 0,5 г/л. ЕКГ – гіпертрофія лівого шлуночка. Оберіть найбільш оптимальний із гіпотензивних засобів для початкової терапії?
А. Атенолол.
В. Гідрохлортіазид.
С. Клофелін.
D. Еналаприл.
Е. Тріампур.

C09C. ПРОСТІ ПРЕПАРАТИ АНТАГОНІСТІВ АНГІОТЕНЗИНУ II

C09CA. Препарати антагоністів ангіотензину II

Історична довідка

Першим антагоністом рецепторів ангіотензину II (АРА II), який впровадили в терапевтичну практику в 1971 р., був саралазин – пептидна сполука, близька за структурою до ангіотензину (АТЗ) II, що конкурує з ним за зв'язування з рецепторами. У зв'язку з наявністю властивостей часткового агоніста, швидким розпадом в організмі, внутрішньовенним способом введення та складністю синтезу, широкого клінічного застосування саралазин не отримав.

Перший непептидний АРА II лосартан синтезовано у 1988 р. і впроваджено в клінічну практику в 1993 р. У США в 1997 р. АРА II визнані препаратами першої лінії у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ), в стандартах Європейського товариства кардіологів у 2001 р. – альтернативними до інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) препаратами в лікуванні та профілактиці хронічної серцевої недостатності (ХСН), у рекомендаціях Американської асоціації діабетологів у 2002 р. – засобами в лікуванні пацієнтів з АГ і цукровим діабетом II типу з нефропатією. З цього часу їх застосування в клінічній практиці тільки поширюється.

Класифікації АРА I

АТС класифікація

C: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

C09 Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему

C09C Прості препарати антагоністів ангіотензину II

C09CA Препарати антагоністів ангіотензину II

C09CA01 Лосартан

C09CA02 Епросартан

C09CA04 Ірбесартан

Інші класифікації АРА I

За хімічною структурою непептидні АРА II розподілені на 4 основні групи:

- біфенілові похідні тетразолу (лосартан, ірбесартан, кандесартан, тазосартан, олмесартан);
- небіфенілові похідні тетразолу (телмісартан);
- небіфенілові нететразолові сполуки (епросартан);
- негетероциклічні сполуки: (валсартан, фонсартан).

За наявністю фармакологічної активності АРА II розподіляють на активні лікарські форми та проліки. Так, валсартан, ірбесартан, телмісартан, епросартан самі

володіють фармакологічною активністю, тоді як кандесартану цилексетил стає активним лише після метаболічних перетворень у печінці.

АРА II розрізняють також залежно від наявності або відсутності у них активних метаболітів. Активні метаболіти лосартану, тазосартану і олмесартану мають більш сильну та тривалу дію, ніж самі препарати. Наприклад, активний метаболіт лосартану – EXP-3174 за фармакологічною активністю перевершує лосартан у 10-40 разів.

За механізмом зв'язування з рецепторами АРА II (а також їх активні метаболіти) розподіляють на конкурентні та неконкурентні антагоністи. Так, лосартан й епросартан зворотно зв'язуються з рецепторами та є конкурентними антагоністами, тоді як валсартан, ірбесартан, кандесартан, телмісартан, а також активний метаболіт лосартану EXP-3174 діють як неконкурентні антагоністи та зв'язуються з рецепторами незворотно.

Фармакокінетика

Особливості фармакокінетики АРА II роблять їх зручними у застосуванні пацієнтами. Ці лікарські засоби можна приймати незалежно від прийому їжі. Після перорального прийому максимальна плазмова концентрація досягається через 2 год, при постійному застосуванні стаціонарна концентрація встановлюється через 5-7 днів.

Усі АРА II відрізняються високим ступенем зв'язування з білками плазми (понад 90 %) та мають тривалий період напіввиведення – від 9 до 24 год. На тривалість дії АРА II впливає також характер та сила взаємодії з рецепторами (афінність), завдяки чому кратність їх застосування становить 1 раз на добу.

Шлях елімінації АРА II переважно позанирковий: більше 70 % дози виводиться з жовчю й менше 30 % – нирками. Препарати частково метаболізуються в печінці (менше 20 %), екскреція відбувається переважно в активному стані. Метаболізм здійснюється глюкуронілтрансферазою або мікросомальною системою печінки за участю цитохрому Р450. Останній бере участь у метаболізмі лосартану, ірбесартану і кандесартану, що є причиною лікарської взаємодії з іншими препаратами.

Порівняльна характеристика АРА II представлена у табл. 2.38.

Таблиця 2.38

Порівняльна фармакокінетика АРА II

Препарат	Ліпофільність*	Біодоступність (%)	Період напіввиведення (год)	Виведення (%)	
				печінкою	нирками
Лосартан	-2,45	12-67	2 (6-9)	65	35
Валсартан	-0,95	10-35	6-7	70	30
Ірбесартан	1,48	60-85	11-15	> 75	20
Епросартан	0,047	13	5-9	70	30
Кандесартан	-0,96	42	9-29	68	33
Телмісартан	3,2	42-58	9-24	> 98	<1

Примітка:

* Негативні значення вказують на гідрофільність.

Фармакодинаміка

Виділяють прямий та непрямі механізми дії АРА II.

Прямий механізм пов'язаний з селективною блокадою АТ31-рецепторів. Показано, що афінність АРА II до АТ31-рецепторів перевищує таку до АТ32-рецепторів у тисячі разів. Блокуючи АТ31-рецептори, АРА II усувають артеріальну вазоконстрикцію, що зумовлена дією АТ3 II, знижують гідралічний тиск у ниркових клубочках, зменшують секрецію альдостерону, аргінін-вазопресину, ендотеліну-1 та норадреналіну, які мають вазопресорну й антинатрійуретичну дію. Тривалий прийом АРА II призводить до послаблення проліферативних ефектів АТ3 II відносно гладком'язових судинних клітин, мезангіальних клітин, фібробластів, зменшення гіпертрофії кардіоміоцитів.

Непрямі механізми фармакологічних ефектів АРА II пов'язані з реактивною гіперактивацією ренін-ангіотензинової системи в умовах блокади АТ31-рецепторів, що проявляється в підвищеному утворенні АТ3 II, АТ3 III, АТ3 IV, АТ3 1-7. В умовах блокади АТ31-рецепторів ці пептиди викликають додаткову стимуляцію АТ32-, АТ33-, АТ34-та АТ3х-рецепторів, сприяючи, таким чином, артеріальній вазодилатації, натрійурезу, антипроліферативній дії (у т. ч. гальмуванню гіпертрофії кардіоміоцитів, проліферації фібробластів), регенерації тканин нейронів.

Ліпофільні АРА II можуть проникати через гематоенцефалічний бар'єр й гальмувати активність медіаторних процесів у симпатичній нервовій системі. Блокуючи пресинаптичні АТ31-рецептори симпатичних нейронів у центральній нервовій системі, вони пригнічують вивільнення норадреналіну та зменшують стимуляцію адренорецепторів гладкої мускулатури судин, що призводить до вазодилатації. Експериментальні дослідження показують, що цей додатковий вазодилатуючий механізм дії найбільш характерний для епросартану. Дані про дію лосартану, ірбесартану, валсартану та інших АРА II на симпатичну нервову систему (яка виявлялася при дозах, що перевищують терапевтичні) досить суперечливі.

Специфічна блокада АТ31-рецепторів дозволяє їм забезпечувати сталий антигіпертензивний ефект.

Кардіопротективна дія АРА II проявляється у зворотньому розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на АГ, а також у запобіганні погіршення скорочувальної функції ЛШ у хворих на ХСН.

Вазопротективна дія АРА II пов'язана з блокадою АТ31-рецепторів і стимуляцією АТ32- й АТ3х-рецепторів. АРА II відновлюють порушену вазомоторну функцію ендотелію, зменшують товщину оболонки резистивних артерій та збільшують їх просвіт у хворих на АГ, атеросклероз і цукровий діабет. АРА II викликають активацію кініногену, утворення оксиду азоту та простагліну, що мають антиатерогенну дію, а також блокують утворення вільних радикалів в артеріальній стінці.

Передбачається, що в основі церебропротективної дії АРА II лежить стимуляція АТ32-рецепторів в умовах блокади АТ31-рецепторів, яка викликає дилатацію артерій мозку та сприяє регенерації нейронів.

Ренопротекторні ефекти АРА II проявляються в наступному:

- зниження гідралічного тиску в ниркових клубочках, збільшення ефективного ниркового плазмотоку;
- зниження артеріального тиску;
- зниження ступеню та темпу прогресування мікроальбумінурії;
- уповільнення тубулоінтерстиціального фіброзування;
- уповільнення темпів прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) / хронічної ниркової недостатності (ХНН);
- зменшення мікроальбумінурії у хворих на АГ і діабетичну нефропатію.

У поодиноких клінічних дослідженнях показано, що АРА II не впливають на рівень ліпідів, глюкози, інсулінорезистентність, тобто є метаболічно нейтральними. У експериментальних дослідженнях показано, що вони можуть також підвищувати чутливість периферичних тканин до дії інсуліну.

Необхідно відзначити важливу з клінічної точки зору властивість лосартану, що полягає у його здатності збільшувати екскрецію сечової кислоти та знижувати рівень гіперурикемії.

Показання та принципи застосування

Основні показання:

- АГ, у тому числі реноваскулярна гіпертензія й гіпертензія після трансплантації нирки;
- ХСН, зумовлена систолічною дисфункцією ЛШ, при непереносимості ІАПФ;
- перенесений інфаркт міокарда з симптомами ХСН або зниженою фракцією викиду ЛШ при непереносимості ІАПФ;
- недіабетичні ХХН;
- ХХН при цукровому діабеті 2 типу;
- метаболічний синдром;
- перенесений інсульт (знижують ризик повторних);
- профілактика рестенозу після коронарної балонної ангіопластики (для валсартану).

Добові дози АРА II представлені в табл. 2.39.

Таблиця 2.39

Добові дози АРА II

Препарат	Лосартан	Валсартан	Кандесартан	Ірбесартан	Епросартан
Доза (мг/добу)	50-100	80-320	4-16	150-300	200-400

Основним показанням для клінічного застосування АРА II є лікування АГ різного ступеня вираженості. Усі АРА II мають приблизно однакову антигіпертензивну ефективність, яка становить у середньому 56-70 % при монотерапії і зростає до 80-85 % при їх комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами. Зазвичай їх ком-

бінують з тіазидними або тіазидоподібними діуретиками, які не тільки підсилюють, але й продовжують антигіпертензивну дію АРА II. Також потенціюють антигіпертензивний ефект АРА II антагоністи кальцію.

У ряді великих досліджень (RESOLVD, CATCH, Val-HeFT, RENAAL, VALUE, CHARM, SCOPE, ACCESS й VALIANT) доведено ефективність АРА II стосовно серцево-судинного ризику та прогнозу життя у хворих на АГ з різними супутніми станами.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіологів 2007 р., АРА II слід віддавати перевагу при лікуванні хворих на АГ за наявності симптомів ХСН, діабетичної нефропатії, метаболічному синдромі, інфаркті міокарда в анамнезі, фібриляції передсердь, гіпертрофії ЛШ і протеїнурії/мікроальбумінурії.

У хворих з ХСН застосування АРА II пов'язано з деякими обмеженнями. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, показаннями до застосування АРА II є наявність систолічної дисфункції ЛШ у хворих з ХСН, які не переносять ІАПФ (призначають замість ІАПФ), або збереження симптомів у хворих, які вже отримують ІАПФ (призначають разом з ІАПФ). При ХСН рекомендовані до застосування кандесартан і валсартан.

Ренопротекторну дію доведено у великих дослідженнях (RENAAL, IDNT, MARVAL, CALM) для лосартану, ірбесартану, валсартану, кандесартану. У препаратів, що з'явилися пізніше, ренопротекторна дія є менш вираженою. Попередні дані про наявність ренопротекторних властивостей отримано також для епросартану.

Ниркові ефекти АРА II спостерігаються в менших дозах, ніж гіпотензивний ефект. Це може мати додаткове клінічне значення у пацієнтів з важкою ХНН або ХСН, тому що ІАПФ навіть у знижених дозах призводять до посилення азотемії та різкої гіпотензії.

Про перспективи використання з метою ренопротекції «подвійної блокади» ренін-ангіотензинової системи за допомогою АРА II й ІАПФ вперше заговорили після завершення в 2000 р. дослідження CALM, яке продемонструвало, що в осіб з діабетичними та недіабетичними ХЗП при одночасному застосуванні цих груп препаратів має місце більш значне зниження рівня протеїнурії та ризику розвитку термінальної ХНН, ніж при їх використанні в вигляді монотерапії. Однак у подальшому роль комбінації ІАПФ й АРА II в регресі альбумінурії не була підтверджена в інших дослідженнях (IMPROVE та ONTARGET), що призвело до песимізму щодо їх спільного застосування. В теперішній час потенційні можливості досягнення ефективної ренопротекції за допомогою «подвійної блокади» ренін-ангіотензинової системи дискутуються та потребують подальших досліджень.

Побічна дія АРА II

АРА II володіють високим профілем безпеки та переносимості.

Можливі побічні ефекти:

- слабкість, запаморочення, головний біль, астенія, депресії, судоми;
- відчуття гіркоти у роті, нудота, діарея;
- нейтропенія, тромбоцитопенія, зниження рівня гемоглобіну;
- алергічні реакції;
- міалгії, артралгії;
- гіперкаліємія;
- підвищення аланінамінотрансферази.

Перераховані вище побічні ефекти в більшості випадків не вимагають відміни препарату (за результатами великих багатоцентрових досліджень відміна АРА II необхідна в середньому у 2,3 % пацієнтів).

Раптова відміна препарату не супроводжується розвитком рикошетної гіпертензії.

АРА II не впливають на метаболізм кінінів, тому не призводять до появи кашлю, пов'язаного з впливом брадикініну на легені, що є серйозною проблемою при використанні ІАПФ. Частота розвитку кашлю у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях АРА II складає від 1 % (валсартан, епросартан, телмісартан) до 4,6 % (лосартан, ірбесартан, кандесартан). Частота інших побічних ефектів, потенційно пов'язаних з активністю кінінової системи (ангіоневротичний набряк, кропивниця), не перевищує 1 %.

Частота гіпотензії «першої дози», що виникає при прийомі ІАПФ і зумовлена різким гемодинамічним ефектом, у АРА II становить менше 1 %.

На відміну від ІАПФ, АРА II не призводять до клінічно значущої затримки калію (частота розвитку гіперкаліємії менше 1,5 %).

Протипоказання

- Індивідуальна гіперчутливість до препаратів.
- Дитячий вік.
- Вагітність.
- Грудне вигодовування.
- Гіперкаліємія.
- Двосторонній стеноз ниркових артерій (стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки).
- Первинний гіперальдостеронізм (резистентність до терапії).
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) й перебування пацієнта на гемодіалізі.

Важка печінкова недостатність й обструкція жовчовивідних шляхів вважаються відносними протипоказаннями, оскільки активні метаболіти багатьох з АРА II в значних кількостях виводяться у складі жовчі (особливо кандесартану (67-80 %) і телмісартану (99 %)).

Обережність слід виявляти у пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові та/або гіпонатріємією (при лікуванні діуретиками, обмеженні надходження солі з дієтою, діареї, блювоті), а також у пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі, у зв'язку з можливістю розвитку симптоматичної гіпотензії.

З обережністю слід застосовувати АРА II при аортальному або мітральному стенозі, обструктивній гіпертрофічній кардіоміопатії. На фоні порушення функції нирок необхідний моніторинг рівнів калію та креатиніну сироватки.

Взаємодія АРА II з іншими лікарськими засобами

Антагоністи АРА II можуть мати фармакодинамічні та фармакокінетичні взаємодії (табл. 2.40).

Таблиця 2.40

Лікарські взаємодії АРА II

Взаємодіючі препарати	АРА II	Результат взаємодії
<i>Фармакодинамічні взаємодії</i>		
Алкоголь	Лосартан, Валсартан, Епросартан	Посилення гіпотензивного ефекту
Антигіпертензивні препарати, діуретики	Усі	Посилення гіпотензивного ефекту
Нестероїдні протизапальні засоби, естрогени, симпатоміметики	Усі	Послаблення гіпотензивного ефекту
К ⁺ -зберігаючі діуретики, Препарати, що містять К ⁺	Усі	Гіперкаліємія
<i>Фармакокінетичні взаємодії</i>		
Препарати літію	Валсартан, Ірбесартан, Телмісартан	Збільшення C_{\max} , ризик токсичних ефектів
Варфарин	Валсартан, Телмісартан	Зменшення C_{\max} , збільшення протромбінового часу
Дігосин	Телмісартан	Збільшення C_{\max}

Примітка:

C_{\max} — максимальна концентрація.

Тести для контролю

- У чому проявляється ренопротекторний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II?
 - Зниження гідралічного тиску в ниркових клубочках.
 - Збільшення ефективного ниркового плазмотоку.
 - Зниження ступеня та темпу прогресування мікроальбумінурії.
 - Уповільнення тубулоінтерстиціального фіброзування.
 - Всі з вищеперерахованих.
- Вкажіть протипоказання для призначення антагоністів рецепторів ангіотензину II:
 - Двосторонній стеноз ниркових артерій (стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки).
 - АВ-блокада II-III ступеня.
 - Хронічна серцева недостатність.

D. Бронхіальна астма, ХОЗЛ.

E. Синдром WPW.

3. Що з нижче перерахованого не є показанням для застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II?
- A. АГ, у тому числі реноваскулярна гіпертезія та гіпертензія після трансплантації нирки.
 - B. Хронічна хвороба нирок при цукровому діабеті 2 типу.
 - C. Метаболічний синдром.
 - D. Стабільна стенокардія напруги.
 - E. Недіабетична хронічна хвороба нирок.

C10. ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ЗАСОБИ

C10A. ПРЕПАРАТИ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ КОНЦЕНТРАЦІЮ ХОЛЕСТЕРИНУ ТА ТРИГЛІЦЕРИДІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ

C10AA. Інгібітори ГМГ КоА-редуктази

Історична довідка

Вперше спроби знизити рівень холестерину за допомогою лікарських засобів були зроблені в 50-60-х роках ХХ століття. У той час активно досліджувалися можливості клофібрату, рослинних стеринів і високих доз нікотинової кислоти. Не занадто висока ефективність, а також часті побічні ефекти цих препаратів стали підставою пошуку засобів з принципово іншими механізмами дії. На сьогодні створено п'ять груп гіполіпідемічних препаратів – секвестранти жовчних кислот, фібрати, препарати нікотинової кислоти, антиоксиданти і статини.

Статини (інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктази) – найбільш ефективна і добре вивчена група гіполіпідемічних препаратів, які радикально змінили підхід до первинної та вторинної профілактики атеросклерозу в його різноманітних клінічних формах, відсунувши на другий план традиційні гіполіпідемічні засоби.

Історія статинів почалася в 1976 р., коли був відкритий новий клас антибіотиків – монокалінів, здатних пригнічувати синтез холестерину (ХС) у печінці. Згодом вони отримали назву статинів.

Першими представниками цього класу, що одержали широке клінічне поширення, стали похідні грибків («природні» статини) – ловастатин, симвастатин, правастатин. Перший інгібітор ГМГ-КоА-редуктази – компактин – виділений у 1976 р. групою японських дослідників на чолі з А. Ендо з продуктів життєдіяльності грибової цвілі *Penicillium citrinum*. Компактин не отримав застосування в клініці, проте дослідження на клітинних культурах *in vivo* продемонстрували його ефективність і стали стимулом до пошуку інших статинів. У 1980 р. з грибового мікроорганізму *Aspergillus terreus* виділено потужний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази ловастатин, впроваджений у клініку в 1987 р.

Надалі були синтезовані синтетичні статини – флувастатин, церивастатин, аторвастатин, розувастатин. У зв'язку з виявленими при застосуванні церивастатину побічних ефектів, у кінці 1990-х рр. виробництво його припинено.

У широку клінічну практику статини почали активно впроваджувати в 80-х роках минулого століття.

АТС класифікація

С: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ СИСТЕМУ

С01 Кардіологічні препарати

С10 Гіполіпідемічні засоби

С10А Препарати, які знижують концентрацію холестерину та тригліцеридів у сироватці крові

С10АА Інгібітори ГМГ КоА-редуктази

С10АА01 Симвастатин

С10АА02 Ловастатин

С10АА03 Правастатин

С10АА04 Флувастатин

С10АА05 Аторвастатин

С10АА06 Церивастатин

С10А А07 Розувастатин

Таблиця 2.41

Хімічна класифікація статинів

Статин	Хімічний клас	Ліпофільність	Група
Ловастатин	Дериват мевінівої кислоти, ефір	Так	Природні (похідні пеніцилінових грибків і грибів <i>Aspergillus terreus</i>)
Правастатин	Дериват нафталін-гептанової кислоти, натрієва сіль	Ні	Напівсинтетичні
Симвастатин	Дериват мевінівої кислоти, ефір	Так	Напівсинтетичні
Флувастатин	Дериват гептенової кислоти, натрієва сіль	Так	Синтетичні
Аторвастатин	Дериват пірол-гептанової кислоти, кальцієва сіль	Так	Синтетичні
Розувастатин	Дериват піримідиніл-гептенової кислоти, кальцієва сіль	Ні	Синтетичні

Фармакокінетика

Абсорбція статинів у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) варіює від 31 % у ловастатину до 99 % у аторвастатину.

У печінці всі статини піддаються ефекту «першого проходження». Ступінь екстракції у печінці варіює від 46 % у правастатину до 90 % у розувастатину. Всі статини інтенсивно (більше 95 %) зв'язуються з білками плазми, за винятком правастатину (48 %).

Порівняльна фармакокінетика статинів наведена в табл. 2.42.

Печінка – головний шлях видалення статинів. Тільки правастатин, найбільш гідрофільний серед них, виводиться, головним чином, через нирки (до 60 %), однак ниркова недостатність (НН) не викликає підвищення концентрації правастатину в плазмі крові. У інших статинів частка печінкової екскреції (за рахунок синтезу жовчних кислот) досягає 70-90 %.

Порівняльна фармакокінетика статинів

Параметри	Лова- статин	Симва- статин	Права- статин	Флюва- статин	Аторва- статин	Розува- статин
Ліпофільність	Ліпо- фільний	Ліпо- фільний	Гідро- фільний	Ліпо- фільний	Ліпо- фільний	Гідро- фільний
Час прийому	Вранці/ ввечері під час їжі	Ввечері	На ніч	На ніч	Будь- який	Будь- який
Абсолютна біодоступність, %	5	5	18	24	12	20
Час напіввиведення, год.	3	2	1,3	1,2	14	19
Зв'язування з білками	>95	95-98	50	>98	98	88
Наявність активних метаболітів	Так	Так	Ні	Ні	Так	Мало
Участь у метаболізмі ферментів	CYP3A4	CYP3A4	Ні	CYP2C9	CYP3A4	Практично ні
Екскреція з сечею	10	13	20	6	<5	10

Фармакокінетика правастатину і флувастатину у літніх не змінена. Але після прийому препаратів площа під фармакокінетичною кривою більше на 40-60 % у жінок і на 20-50 % у чоловіків. Так само при прийомі аторвастатину в цьому віці вона на 42 % вище, ніж у молодих осіб.

Фармакодинаміка

Статини є продуктами життєдіяльності мікроорганізму *Aspergillus terreus* або їх синтетичними аналогами. Їх відносять до нового класу антибіотиків – монокалінів. Статини інгібують активність ферменту ГМГ-КоА-редуктази, зменшують утворення ендогенного холестерину. За принципом негативного зворотного зв'язку у відповідь на зниження синтезу холестерину відбувається збільшення утворення рецепторів до ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), які захоплюють ЛПНЩ, а також ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) із крові.

Під впливом статинів ліпідний профіль плазми крові змінюється наступним чином: знижується вміст загального холестерину і холестерину в ЛПНЩ, дещо підвищується рівень холестерину в ЛПВЩ і знижується рівень тригліцеридів.

Гіполіпідемічна дія статинів представлена в табл. 2.43.

Таблиця 2.43

Гіполіпідемічна дія статинів

Група	ЛПДНЩ	ЛПНЩ	ЛПВЩ	ХС	ТГ
Статини	++	+++	+	+++	+

Примітка:

+ – слабковиражений ефект; ++ – помірний ефект; +++ – виражений ефект.

Зниження рівня загального холестерину на 1 % призводить до зменшення ризику розвитку ішемічної хвороби серця, інсультів і т. ін. – на 2 %. А конверсія ГМГ-КоА в мевалонову кислоту являє собою ранній етап біосинтезу холестерину, тому під впливом статинів в організмі не відбувається накопичення потенційно токсичних стеролів (ізопентинілу, сквалену). Крім того, ГМГ-КоА, після інгібування статинами ГМГ-ази, легко метаболізується назад до ацетил-КоА, який бере участь у багатьох біохімічних реакціях, що відбуваються в організмі.

Відомі й інші ефекти статинів: підвищення стійкості ендотелію до впливу пошкоджуючих факторів, стабілізація атеросклеротичної бляшки, пригнічення окиснювальних та запальних процесів. Один з найбільш важливих поряд з гіполіпідемічним є протизапальний ефект статинів. Саме завдяки своїй двоєдиній дії вони найбільш ефективні як у профілактиці, так і лікуванні атеросклерозу та його ускладнень.

Показання та принципи використання статинів

Основні ефекти статинів:

- зниження синтезу холестерину та концентрації ЛПНЩ;
- підвищення рівня ЛПВЩ;
- зниження рівня тригліцеридів;
- підвищення стабільності атеросклеротичної бляшки.

Плейотропні (додаткові, не ліпідні) ефекти статинів:

- стабілізація атеросклеротичної бляшки;
- пряма судинорозширювальна й антиішемічна дія, зниження периферичного опору, протидія вазоспазму;
- гальмування міграції та інгібування проліферації гладком'язових клітин;
- антитромботичні ефекти:
 - зменшення агрегації тромбоцитів;
 - зниження синтезу тромбіну;
 - збільшення фібринолізу;
 - зниження активності тканинного фактора моноцитів і концентрації фрагментів тромбіну;
 - зниження в'язкості крові;
 - зменшення рівня інгібітора активатора плазміногену 1 при збільшенні виробництва тканинного активатора плазміногену в ендотеліальних клітинах і зниження вираженості тканинного фактора;
 - зменшення ризику тромбозу глибоких вен;
- вплив на ендотелій:
 - збільшення синтезу NO;
 - вазодилатація за рахунок нормалізації властивостей ендотелію;
 - збереження і/або відновлення бар'єрної функції ендотелію відносно окислених ЛПНЩ;

- зменшення інфільтрації артеріальної стінки макрофагами;
- протизапальна дія:
 - зниження активності асептичного запалення незалежно від ліпідного фактора;
 - протизапальна дія на макрофаги, інфіковані хламідією;
 - зниження рівня С-реактивного білка;
 - зменшення рівнів реактивних різновидів кисню (тобто супероксидні і гідроксильні радикали), прояв протизапальної активності;
- імуносупресивна дія:
 - зменшення ризику відторгнення під час пересадки органів;
 - синергізм в імуносупресивній дії з циклоспорином;
- позитивні клінічні ефекти у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом:
 - зниження артеріального тиску (АТ) і альбумінурії;
 - зменшення ризику діабету;
 - зниження реактивності гладком'язових судинних клітин до катехоламінів;
 - запобігання розвитку або зменшення ступеня гіпертрофії лівого шлуночка серця;
- лікування та профілактика порушень ритму серця:
 - антиаритмічна дія;
- лікування та профілактика захворювань головного мозку:
 - зменшення формування депозитів бета-амілоїда і зниження ризику деменції;
 - профілактика хвороби Альцгеймера;
- профілактика та лікування остеопорозу:
 - підвищення щільності кісткової тканини і зниження частоти переломів кісток у людей похилого віку;
 - зменшення активності остеокластів;
 - стимуляція кісткоутворюючого білка й остеобластів;
- профілактика та лікування жовчнокам'яної хвороби:
 - зниження насичення холестеринем жовчі;
 - розчинення каменів жовчного міхура;
- тенденція до зменшення випадків раку та інших онкологічних захворювань при застосуванні статинів.

Найбільш часті **показання до призначення статинів** представлені в табл. 2.44.

Інші показання до застосування статинів:

- Первинна і вторинна профілактика атеросклерозу будь-якої локалізації:
 - коронарний;
 - мозговий (судинна деменція, ішемічний інсульт);
 - сонних артерій;

Найбільш часті показання до призначення статинів

Показання	Статин					
	Аторва- статин	Симва- статин	Лова- статин	Права- статин	Флува- статин	Розува- статин
Гіперхолестеринемія	+	+	+	+	+	+
Гіперліпідемія	+	+	+	+		+
Гіпертригліцеридемія	+	+		+		+
Змішана гіперліпідемія	+	+		+	+	+
Гетерозиготна гіперхолестеринемія		+		+		+
Гомозиготна гіперхолестеринемія	+	+				+
Первинна дисбеталіпопротеїнемія	+	+		+		
Первинна профілактика ІХС			+			+
Уповільнення прогресування ІХС (вторинна профілактика)		+	+	+	+	+
Профілактика цереброваскулярних подій		+		+		+
Профілактика транзиторної ішемічної атаки		+		+		+

- периферичних артерій;
- нирок;
- іншої локалізації.
- Гострий інфаркт міокарда з першого дня хвороби.
- Цукровий діабет.
- Артеріальна гіпертензія.
- Трансплантація серця.
- Пересадка нирок.
- Шлуночкові аритмії.
- Хвороба Альцгеймера.
- Тромбоз глибоких вен.
- Менопауза.
- Остеопороз і профілактика переломів.
- Зниження насичення холестерином жовчних каменів, розчинення холестеринових каменів.
- Лікування дітей та підлітків.

Статини, з урахуванням плейотропних властивостей, діють практично на всі ланки атерогенезу. Їх призначають тривалими курсами, при цьому треба прагнути до використання мінімально ефективних доз (еквівалентні дози препаратів: 20 мг симвастатину відповідають 40 мг ловастатину, правастатину або 80 мг флувастатину, або 10 мг аторвастатину або 0,4 мг церивастатину).

Рекомендовані дози статинів наведені в табл. 2.45.

Рекомендовані дози статинів

Міжнародна та хімічна назви INN	Початкова доза для лікування гіперхолестеринемії, мг	Доза для лікування ішемічної хвороби серця, мг	Максимальна доза, мг
Симвастатин	5-10	10-20	40
Правастатин	10	10-20	40
Ловастатин	10	10-20	80
Аторвастатин	10	10-20	80
Флувастатин	20	20-40	80
Розувастатин	5-10	10-20	40

За необхідності корекція режиму дозування проводиться через 1 місяць лікування. Якщо рівень холестерину в ЛПНЩ опускається нижче 1,94 ммоль/л (75 мг/дл) або рівень загального холестерину в плазмі крові нижче 3,6 ммоль/л (140 мг/дл) – дозу препарату слід зменшувати.

Статини збільшують тривалість життя пацієнтів з розрахунку 0,2 року з кожного непрожитого року.

Статини високоефективні у хворих із спадковою гетерозиготною формою гіперхолестеринемії і у хворих з неспадковою (полігенною) формою гіперхолестеринемії. Хворим з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією і повною відсутністю рецепторів до ЛПНЩ призначати статини недоцільно (винятком є лише аторвастатин, у якого найбільш висока ефективність).

Побічні дії

У табл. 2.46 перераховані усі можливі побічні ефекти статинів. Їх сумарна частота близько 1-3 %, що можна порівняти з перенесенням плацебо.

Протипоказання

Протипоказаннями до застосування статинів є підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, захворювання печінки в активній стадії, стійке підвищення сироваткових трансаміназ, вагітність, годування грудьми.

Взаємодія статинів з іншими лікарськими засобами

При одночасному застосуванні статинів і препаратів, що інгібують фермент цитохром P4503A4, зростає ризик розвитку міопатії. P4503A4 бере участь у метаболізмі статинів і знижує швидкість їх елімінації.

При одночасному призначенні статинів з фібратами, ніотиною кислотою, імунодепресантами (циклоспорином і ін.), триазолу (флуконазолом, інтраконазолом) або еритроміцином підвищується імовірність розвитку міопатії.

Симвастатин і аторвастатин підвищують концентрацію дигоксину в плазмі крові, що вимагає відповідного спостереження. Симвастатин посилює ефект непрямих антикоагулянтів, що збільшує ризик кровотеч.

Побічні ефекти статинів

Побічні дії	Симваста-тин	Аторваста-тин	Ловаста-тин	Праваста-тин	Флюваста-тин	Розуваста-тин
1	2	3	4	5	6	7
Шлунково-кишковий тракт						
Диспепсія	+	+	+		+	
Нудота	0.4% (0.6%)	+	2.5% (2.5%)	1.6% (1.6%)	3.2% (2.0%)	+
Блювота	+	+	+			
Болі в животі	0.9% (0.9%)	2.8% (0.7%)	2.0% (1.6%)	2.4% (2.5%)	4.9% (3.8%)	+
Метеоризм	0.9% (0.7%)	2.1% (3.3%)	4.3% (4.2%)	1.2% (1.1%)	2.6% (2.5%)	
Закреп	+	2.1% (1.8%)	3.2% (1.9%)	1.2% (1.3%)	3.1% (3.3%)	+
Діарея	0.5% (0.3%)	2.7% (1.5%)	2.4% (2.3%)		4.9% (4.2%)	
Анорексія		+	+	+		
Печія			+			
Порушення смаку			+	+		
Сухість у роті			+	+		
Панкреатит	+	+	+	+		
Підвищення трансаміназ у 3 рази	+		+	+	+	+
Холестатична жовтяниця	+	+	+			
Гепатит	+	+	+	+	+	
Цироз печінки				+		
Некроз печінки				+		
Гематома				+		
Нервова система						
Головний біль	+	5.4% (7.0%)	+	1.9% (1.8%)	8.9% (7.8%)	+
Безсоння		+	+	1.0% (0.9)	2.7% (1.4%)	
Гіперестезії					+	
Парестезії	+	+	+	+	+	
Амнезія				+		
Судоми	+	+	+	+		
Запаморочення	+	1.2% (0.7%)	2.2% (2.1%)	2.2% (2.5%)	+	
Тремор				+		
Периферична нейропатія	+	+		+		
Сверблячка		+		+		
Атрофія зорового нерва			0.9% (0.8%)			
Мимовільний рух очей				+		
Парез лицьового нерва				+		
Психічні розлади			+			
Тривога				+		
Депресія				+		
Алергічні реакції						
Алергічні реакції у цілому	+	0.9% (2.6%)	+	+	2.3% (2.2%)	+
Висип, кропив'янка	0.6% (0.6%)	3.9% (0.7%)	1.0% (0.7%)	2.1% (2.2%)	2.3% (2.4%)	
Набряк обличчя					+	
Васкуліт	+			+	+	
Тромбоцитопенія	+	+	+	+	+	

1	2	3	4	5	6	7
Алергічні реакції						
Вовчакоподібний синдром	+			+		
Ангіоневротичний набряк (синдром Стівенса-Джонсона)	+	+		+	+	
Токсичний епідермальний некроз (синдром Лайєлла)		+	+	+		
Анафілактичний шок				+		
Кістково-м'язова система						
Артралгії	+	2.0% (1.5%)	+	+	4.0% (4.1%)	
Артрит					2.1% (2.0%)	
Ревматична поліміалгія	+					
Міалгія	1.2% (1.3%)	3.2% (1.1%)	1.8% (1.7%)	1.4% (1.4%)	5.0% (4.5%)	+
Міозит		+	+		+	
Міопатія	+	+	+	+	+	+
Рабдоміоліз	+	+	+	+	+	+
Підвищення рівня креатинкінази	+	+	+	+	+	+
Сечостатева система						
Порушення функції нирок (через міоглобінурію)		+		+		+
Протеїнурія						+
Імпотенція		+		+		
Гінекомастія				+		
Система крові						
Анемія	+		+	+		
Лейкопенія				+		
Тромбоцитопенія	+	+	+	+	+	
Шкіра						
Фотосенсибілізація	+			+		
Диспігментація шкіри				+		
Алопеція		+		+		
Гіперглікемія		+				
Гіпоглікемія		+				
Астенія	+	2.2% (1.9%)	1.4% (1.4%)			+
Болі у грудях			+			
Інфекції верхніх дихальних шляхів				1.3% (1.3%)	16.2% (16.5%)	
Катаракта			+	+		

Примітка:

% – це число взяте з плацебо-контрольованих досліджень, в дужках вказано відсоток частоти побічного ефекту у групі плацебо.

Не виявлено клінічно значущих взаємодій при застосуванні статинів з діуретиками, антигіпертензивними засобами (інгібіторами АПФ, блокаторами кальцієвих каналів, блокаторами бета-адренорецепторів) та органічними нітратами.

Слід бути обережними при одночасному застосуванні статинів та імунодепресантів.

Тести для контролю

1. Жінка 60 років хворіє на ішемічну хворобу серця. У крові рівень загального холестерину складає 7,2 ммоль/л, креатиніну – 101 ммоль/л, сечовини – 5,2 ммоль/л. У комплексній терапії хворому був призначений аторвастатин. Найбільш імовірно, що це зроблено з метою:
 - А. Зниження надмірного рівня сечовини.
 - В. Зниження надмірного рівня креатиніну.
 - С. Пригнічення активності реніну.
 - Д. Антиішемічної дії.
 - Е. Зниження синтезу холестерину.
2. Чоловік 52 років скаржиться на задишку, напади за грудинного болю при фізичному навантаженні. Об'єктивно: ЧСС 76 уд/хв. АТ – 140/95 мм рт. ст. Систолічний шум над аортою. На ехокардіографії – виражений атеросклероз аорти. Рівень загального холестерину крові – 6,7 ммоль/л. Який препарат доцільно призначити для боротьби з гіперхолестеринемією?
 - А. Лозартан.
 - В. Левоцетиризину дегідрохлорид.
 - С. Симвастатин.
 - Д. Метопролол.
 - Е. Празозин.
3. Жінка, 63 роки, страждає на цукровий діабет 2 типу. Рівень ЛПВЩ – 1,7 ммоль/л, ЛПНЩ – 3,5 ммоль/л, глюкоза крові – 7,5 ммоль/л. У комплексній терапії пацієнтці призначений симвастатин. До основних ефектів статинів відносять усі крім:
 - А. Зниження синтезу холестерину.
 - В. Підвищення рівня ЛПВЩ.
 - С. Зниження рівня тригліцеридів.
 - Д. Підвищення рівня ЛПНЩ.
 - Е. Підвищення стабільності атеросклеротичної бляшки.

Н: ГОРМОНАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВЖИВАННЯ (ЗА ВИНЯТКОМ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ)

Н02. КОРТИКОСТЕРОЇДИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВЖИВАННЯ

Н02А. ПРОСТІ ПРЕПАРАТИ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВЖИВАННЯ

Н02АВ. Глюкокортикоїди

Історична довідка

Глюкокортикоїди – стероїдні гормони, які синтезуються корою наднирників. Цей термін відноситься також до напівсинтетичних препаратів, таких як преднізолон, дексаметазон та інші, що є похідними гідрокортизону, найбільш активного природного глюкокортикоїду.

Вживання глюкокортикоїдів як лікарських засобів почалося у 40-х рр. ХХ століття. У 1937 р. з кори надниркових залоз було виділено мінералокортикоїд дезоксикортикостерон, в 40-х рр. – глюкокортикоїди кортизон і гідрокортизон. Незабаром було здійснено їх синтез.

Основним найбільш активним глюкокортикоїдом, що утворюється в організмі людини, є гідрокортизон (кортизол), менш активні представлені кортизоном, кортикостероном, 11-дезоксикортизолом, 11-дегідрокортикостероном.

Продукування гормонів наднирниками знаходиться під контролем ЦНС та пов'язана з функцією гіпофіза. Адренокортикотропний гормон гіпофіза (АКТГ, кортикотропін) є фізіологічним стимулятором кори наднирників. Кортикотропін посилює утворення та виділення глюкокортикоїдів. Останні, у свою чергу, впливають на гіпофіз, пригнічуючи синтез кортикотропіна і зменшуючи, таким чином, подальшу стимуляцію наднирників (за принципом негативного зворотного зв'язку). Тривале введення глюкокортикоїдів (кортизону та його аналогів) може привести до пригнічення й атрофії кори наднирників, а також до зниження утворення не лише АКТГ, але й гонадотропних і тиреотропних гормонів гіпофіза.

Класифікації глюкокортикоїдів

АТС класифікація

Н: ГОРМОНАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ (ЗА ВИНЯТКОМ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ)

Н02 Кортикостероїди для системного вживання

Н02А Прості препарати кортикостероїдів для системного вживання

Н02АА Мінералокортикоїди

H02AA02 Флудрокортизон

H02AB Глюкокортикоїди

H02AB01 Бетаметазон

H02AB02 Дексаметазон

H02AB04 Метилпреднізолон

H02AB06 Преднізолон

H02AB08 Триамцинолон

H02AB09 Гідрокортизон

H02AB10 Кортизон

H02AB18 Мазипредон

Системні глюкокортикоїди можна розділити на декілька груп.

Класифікація за походженням

- Природні (гідрокортизон, кортизон).
- Синтетичні (преднізолон, метилпреднізолон, преднізон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон).

Класифікація за тривалістю дії (у дужках – біологічний (з тканин) період напіввиведення ($T_{1/2}$ біол.))

- Глюкокортикоїди короткої дії ($T_{1/2}$ біол. – 8-12 год): гідрокортизон, кортизон;
- Глюкокортикоїди середньої тривалості дії ($T_{1/2}$ біол. – 18-36 год): преднізолон, преднізон, метилпреднізолон;
- Глюкокортикоїди довгої тривалості дії ($T_{1/2}$ біол. – 36-54 год): триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон.

Тривалість дії глюкокортикоїдів залежить від шляху та місця введення, дози, що вводиться, розчинності лікарської форми (мазипредон – водорозчинна форма преднізолону). Після вживання per os або в/в введення тривалість дії залежить від $T_{1/2}$ біол., при в/м введенні – від розчинності лікарської форми та $T_{1/2}$ біол., після локальних ін'єкцій – від розчинності лікарської форми та специфічного шляху/місця введення.

Фармакокінетика

При вживанні глюкокортикоїди всмоктуються швидко та майже повністю у верхніх відділах тонкої кишки. Максимальна концентрація в крові відзначається через 0,5-1,5 год. Їжа дещо уповільнює швидкість їх усмоктування, при цьому не зменшує його ступінь.

Ін'єкційні форми глюкокортикоїдів випускаються у вигляді різних ефірів. Найбільш поширені – сукцинати, гемісукцинати, фосфати, ацетати. Сукцинати, гемісукцинати і фосфати водорозчинні та при парентеральному введенні мають швидку та відносно короткочасну дію. У невідкладних ситуаціях є препаратами вибору та вводяться внутрішньовенно. При в/м введенні максимальний ефект розвивається через 1-2 год. Серед водорозчинних існують і ефіри, що є проліками, наприклад, метилпреднізолон сулептанат. Після в/в введення він швидко гідролізується з вивільненням активного метилпреднізолону.

Ацетати й ацетоніди – дрібнокристалічні суспензії, не розчинні у воді. Їх дія розвивається повільно (години) та продовжується тривало (тижні). Їх вводять у суглоби, суглобові сумки і так далі. При в/м введенні водонерозчинні ефіри повільно всмоктуються з початком дії через 24-48 год, з максимумом – через 4-8 днів і тривалістю дії до 4 тижнів. Не можна вводити їх в/в.

У плазмі глюкокортикоїди пов'язані з білками – транскортином і альбуміном. При цьому природні глюкокортикоїди зв'язуються з білком на 90 %, а напівсинтетичні глюкокортикоїди – на 40-60 %. Цим обумовлена вища концентрація в тканинах напівсинтетичних глюкокортикоїдів і їх більш висока активність.

Глюкокортикоїди метаболізуються мікросомальними ферментами печінки з утворенням неактивних метаболітів (глюкуронидів або сульфатів). Природні препарати метаболізуються швидше та мають менш тривалий період напіввиведення, ніж напівсинтетичні. Кортизон і преднізон піддаються пресистемному метаболізму, при якому відбувається перетворення їх на активні метаболіти, – гідрокортизон і преднізолон, відповідно. Фторовані глюкокортикоїди (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболізуються повільніше, ніж інші, і мають в 2-3 рази більший період напіввиведення.

Екскреція метаболітів здійснюється нирками. При нирковій недостатності корекція дози не проводиться.

Фармакодинаміка

Механізм дії глюкокортикоїдів до кінця не з'ясований. Вважають, що дія на клітини-мішені здійснюється, головним чином, на рівні регуляції транскрипції генів. Остання опосередковує взаємодією глюкокортикоїдів із специфічними глюкокортикоїдними внутрішньоклітинними рецепторами (альфа-ізоформа). Ці ядерні рецептори здатні зв'язуватися з ДНК і відносяться до сімейства ліганд-чутливих регуляторів транскрипції. Рецептори глюкокортикоїдів виявлені практично в усіх клітинах. Проте, в різних клітинах їх кількість варіює, вони також можуть розрізнятися за молекулярною масою, спорідненістю до гормону та іншими фізико-хімічними характеристиками. Внутрішньоклітинні рецептори, що є цитозольними білками, неактивні і входять до складу гетерокомплексів, що включають також білки теплового шоку (heat shock protein, Hsp90 і Hsp70), імунофілін з молекулярною масою 56 000 та ін. Білки теплового шоку сприяють підтримці оптимальної конформації гормонозв'язуючого домена рецептора і забезпечують високу спорідненість рецептора з гормоном.

Після проникнення через мембрану всередину клітини глюкокортикоїди зв'язуються з рецепторами, що приводить до активації комплексу. При цьому олігомерний білковий комплекс дисоціює – від'єднуються білки теплового шоку (Hsp90 і Hsp70) і імунофілін. Внаслідок цього рецепторний білок, що входить у комплекс у вигляді мономера, набуває здатності димеризуватися. Слід за цим комплекси «глюкокортикоїд + рецептор» транспортуються в ядро, де взаємодіють з ділянками ДНК та регулюють

(активують або пригнічують) процес транскрипції певних генів (ефект генома). Це призводить до стимуляції або супресії утворення м-РНК. Внаслідок трансляції РНК на рибосомах синтезуються різні регуляторні білки. Одним з найважливіших є ліпокортин, який інгібує фермент фосфоліпазу-А2 та, тим самим, пригнічує синтез простагландинів і лейкотриєнів, що грають ключову роль у розвитку запальної реакції.

Ряд ефектів глюкокортикоїдів (наприклад, швидке інгібування глюкокортикоїдами секреції АКТГ) розвивається дуже швидко і не може бути пояснений експресією генів (т. з. ефекти внегеномних глюкокортикоїдів). Такі властивості можуть бути опосередковані нетранскрипторними механізмами або взаємодією з виявленими в деяких клітинах рецепторами глюкокортикоїдів на плазматичній мембрані. Вважають, що ефекти глюкокортикоїдів можуть реалізовуватися на різних рівнях залежно від дози. Наприклад, при низьких концентраціях глюкокортикоїдів (>10-12 моль/л) виявляються ефекти (для їх розвитку потрібно більше 30 хв) геномні, при високих – позанегеномні.

Основні клінічні ефекти

1. Вплив на водно-електролітний обмін

Глюкокортикоїди уповільнюють виділення з організму натрію та води за рахунок збільшення реабсорбції у дистальному відділі ниркових каналців, посилюють виведення калію. Такі мінералокортикоїдні ефекти більшою мірою властиві природним глюкокортикоїдам (кортизону та гідрокортизону), в меншій – напівсинтетичним (преднізону, преднізолону, метилпреднізолону). У фторованих препаратів – триамцинолона, дексаметазону та бетаметазона – мінералокортикоїдна активність відсутня.

Глюкокортикоїди пригнічують усмоктування кальцію в кишківнику, сприяють виходу кальцію з кісткової тканини та підсилюють його ниркову екскрецію. Внаслідок розвиваються гіпокальціємія та гіперкальціурія.

2. Вплив на вуглеводний обмін

Стимуляція глюконеогенезу в печінці, зменшення проникності мембран для глюкози, гіперглікемія, глюкозурія до розвитку стероїдного діабету. Глюкокортикоїди є контрінсулярними гормонами.

3. Вплив на білковий обмін

Глюкокортикоїди пригнічують синтез білка, посилюють процеси катаболізму, особливо в шкірі, в м'язовій і кістковій тканинах. Це призводить до схуднення, м'язової слабкості, атрофії шкіри та м'язів, стріям, крововиливам, уповільнення загоєння ран. Як наслідок розпаду білкового матриксу кісток і гіпокальціємії розвивається остеопороз.

4. Вплив на жировий обмін

Перерозподіл підшкірної жирової клітковини за кушингоїдним типом здійснюється внаслідок того, що в тканинах кінцівок переважає ліполіз, а в тканинах грудей, шиї, обличчя, плечового поясу – ліпогенез.

5. Вплив на серцево-судинну систему

Глюкокортикоїди підвищують чутливість адренорецепторів до катехоламінів, підсилюють пресорну дію ангіотензину-II. Зменшують проникність капілярів, підтримують нормальний тонус артеріол, скоротливість міокарда. Недостатність кори надниркових залоз характеризується низьким серцевим викидом, розширенням артеріол, слабкою реакцією на адреналін. У поєднанні з гіповолемією, викликану дефіцитом мінералокортикоїдів, ці зміни можуть привести до судинного колапсу.

6. Протизапальна дія

Протизапальна дія глюкокортикоїдів обумовлена багатьма чинниками, провідним з яких є пригнічення активності фосфоліпази А2. Глюкокортикоїди діють опосередковано: збільшують експресію генів, що кодують синтез ліпокортинів (анексинів), індують продукцію цих білків, один з яких – ліпомодулін – інгібує активність фосфоліпази А2. Пригнічення цього ферменту призводить до пригнічення вивільнення арахідонової кислоти та гальмування утворення декількох медіаторів запалення – простагландинів, лейкотриєнів, тромбоксану, чинника активації тромбоцитів та ін. Крім того, глюкокортикоїди зменшують експресію гену, що кодує синтез ЦОГ-2, додатково блокуючи утворення прозапальних простагландинів.

Глюкокортикоїди покращують мікроциркуляцію в осередку запалення, викликають вазоконстрикцію капілярів, зменшують ексудацію рідини. Стабілізують клітинні мембрани, в т. ч. мембрани лізосом, запобігаючи виходу лізосомальних ферментів і знижуючи їх концентрацію в місці запалення.

Таким чином, глюкокортикоїди впливають на альтеративну та ексудативну фази запалення, перешкоджають поширенню запального процесу.

Обмеження міграції моноцитів в осередок запалення та гальмування проліферації фібробластів обумовлюють антипроліферативну дію.

Глюкокортикоїди пригнічують утворення мукополісахаридів, обмежуючи тим самим зв'язування води та білків плазми в осередку ревматичного запалення. Пригнічують активність колагенази, перешкоджаючи деструкції хрящів і кісток при ревматоїдному артриті.

7. Імуномодуюча та протиалергічна дія

Глюкокортикоїди пригнічують проліферацію лімфоїдної тканини та клітинний імунітет, що лежить в основі їх застосування при трансплантації органів і тканин. Глюкокортикоїди гальмують утворення та порушують кінетику Т-лімфоцитів (більше Т-хелперів, ніж Т-супресорів), знижують їх цитотоксичну активність. В-лімфоцити стійкіші до дії глюкокортикоїдів, але введення високих доз метилпреднізолону веде до зниження концентрації імуноглобулінів, що пов'язано з початковим посиленням їх катаболізму та подальшим гальмуванням синтезу. В той самий час у хворих з імунодефіцитом вони знижують супресорну активність лімфоцитів, відновлюючи тим самим рівень імуноглобулінів. Глюкокортикоїди перешкоджають взаємодії імуноглобулінів з тучними клітинами, макрофагами, інгібуючи вивільнення з них біологічно активних речовин.

Останніми роками виявлена здатність глюкокортикоїдів впливати на систему цитокінів, синтез яких моноцитами та макрофагами має важливе значення для імунорегуляції та розвитку запалення. Глюкокортикоїди пригнічують вироблення так званих «прозапальних» цитокінів (інтерлейкіни 1, 6 та 8, чинник некрозу пухлин), які беруть участь у механізмах імунної відповіді, впливаючи на Т-клітинне розпізнавання антигенів (Т-клітками). Цим цитокінам відводять велику роль у патогенезі ревматичних захворювань, бактерійного менінгіту.

8. Вплив на систему крові

Глюкокортикоїди викликають лімфоцитопенію, моноцитопенію та еозинопенію. В той самий час вони стимулюють утворення еритроцитів і тромбоцитів.

При інтерпретації аналізу крові слід враховувати, що після прийому навіть однієї дози глюкокортикоїдів відзначається зниження рівня лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів, базофілів з одночасним розвитком нейтрофільного лейкоцитозу та, можливо, невеликим зрушенням формули ліворуч. Максимум змін у крові відбувається через 4-6 год, відновлення початкового стану – через 24 год. Після завершення тривалого курсу глюкокортикоїдної терапії зміни зберігаються впродовж 1-4 тижнів.

9. Вплив на ендокринну систему

Відзначається пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, обумовлене механізмом негативного зворотнього зв'язку. Глюкокортикоїди викликають зниження вироблення статевих гормонів, яке є наслідком прямого інгібування їх синтезу та зменшення продукції лютеїнізуючого гормону гіпофізу. Зменшення рівня статевих гормонів розглядається як один з чинників розвитку глюкокортикоїдного остеопорозу.

Загальні показання до призначення глюкокортикоїдів

Існує три різні види глюкокортикоїдної терапії.

1. Замісна терапія

Вживання глюкокортикоїдів при наднирковій недостатності, коли використовують фізіологічні дози глюкокортикоїдів. Для замісної терапії хронічної надниркової недостатності глюкокортикоїди можуть застосовуватися протягом усього життя. При цьому кортизон або гідрокортизон вводяться з урахуванням циркадного ритму – 2/3 дози вранці і 1/3 увечері. Інші глюкокортикоїди приймають один раз на день вранці.

2. Супресивна терапія

Вживання глюкокортикоїдів при адреногенітальному синдромі у фармакологічних (супрафізіологічних) дозах, що веде до пригнічення секреції адренокортикотропного гормону та подальшого зниження гіперсекреції андрогенів корою надниркових залоз. У цьому випадку тільки 1/3 добової дози кортизону або гідрокортизону дається вранці, а 2/3 дози ввечері. Іншим варіантом є призначення глюкокортикоїдів рівними дозами 3 рази на день.

3. Фармакодинамічна терапія

Найбільш частий варіант використання глюкокортикоїдів у фармакологічних дозах. Фармакодинамічна терапія розподіляється на системну та місцеву. При системній терапії глюкокортикоїди призначають з розрахунку на їх протизапальну, протиалергічну, імуносупресивну, протишокову та протиблювотну дії. При більшості захворювань вони викликають симптоматичне поліпшення та не впливають на першопричину захворювання, тобто лікування цими препаратами не є етіотропним.

При проведенні системної фармакодинамічної терапії можуть бути використані різні шляхи введення та режими дозування глюкокортикоїдів залежно від стану хворого (табл. 2.47).

Таблиця 2.47

Режими дозування глюкокортикоїдів при системній фармакотерапії

Режим дозування	Показання	Коментар	Ефективність	Небажані реакції
Всередину, низька доза (<10 мг преднізолону) 1 раз на день	Підтримуюча терапія	Фізіологічна доза, послаблення симптомів захворювання	+	+
Середня доза (>10 мг преднізолону), альтернуюча схема (через день)	Захворювання легкого та середнього перебігу; підтримуюча терапія	Рідший розвиток побічних реакцій, менше пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи	++	+
Помірна/висока доза один раз на день	Контроль активності захворювання	Виражений ефект при багатьох ревматичних захворюваннях; більш рідкі побічні реакції, ніж при розділенні на декілька прийомів	++	++
Помірна/висока доза в декілька прийомів	Швидкий контроль активності захворювання	Більш значний ефект, ніж при однократному прийомі еквівалентної дози	+++	+++
«Міні-пульс» (100-200 мг) преднізолону протягом 2-5 днів	Швидкий контроль активності важкого захворювання	Швидший ефект; можливість подальшого використання низької підтримуючої дози	+++	++
Внутрішньом'язово депо-глюкокортикоїди	Обмежене використання	Тимчасове поліпшення стану	++	++
Внутрішньовенно пульс-терапія	Невідкладна терапія важких, загрозливих життю захворювань	Швидкий ефект; можливість подальшого використання низької підтримуючої дози	++++	++++

Показання в терапевтичній клініці

1. Ревматичні захворювання

Глюкокортикоїди в ревматології є найбільш ефективними й універсальними протизапальними препаратами, що мають виражену імунomodulatory активність. Завдяки цьому досягнуто прогресу у лікуванні більшості ревматичних захворювань, перш за все, системного червоного вовчаку. При системній склеродермії, системних васкулітах, ревматичній поліміалгії, дерматоміозиті, поліміозиті, гігантклітинному артеріїті вони є засобами першої лінії.

У хворих на системний червоний вовчак, залежно від проявів захворювання та його перебігу, глюкокортикоїди можуть призначатися як системно, так і місцево (табл. 2.48).

Таблиця 2.48

Способи призначення глюкокортикоїдів при системному червоному вовчаку

Прояви та перебіг захворювання	Спосіб призначення
Шкірні прояви	Місцеве вживання або введення в осередок ураження
Незначна активність захворювання	Преднізолон < 0,5 мг/кг/доб (або інший глюкокортикоїд в еквівалентній дозі) в один або декілька прийомів
Виражена активність захворювання	<i>Всередину:</i> Преднізолон – 1 мг/кг/доб (або інший глюкокортикоїд в еквівалентній дозі) в один або декілька прийомів; тривалість курсу не більше 4 тижнів. <i>Внутрішньовенно:</i> Метилпреднізолон – 1 г або 15 мг/кг за 30 хв протягом 1-4 днів

Основні принципи використання глюкокортикоїдів пов'язані зі шляхом їх використання.

Системна терапія:

- низькі дози;
- високі дози;
- альтернуюча терапія;
- пульс-терапія;
- поєднана (насамперед з цитостатиками).

Локальна терапія:

- внутрішньосуставний, периартикулярний та інші шляхи введення.

Місцева терапія (мазі, краплі, аерозоль).

Системне вживання глюкокортикоїдів – найбільш ефективний метод лікування ревматичних захворювань, що дозволяє істотно поліпшити прогноз і тривалість життя пацієнтів.

При ревматичних захворюваннях використовують глюкокортикоїди короткої дії – преднізолон і метилпреднізолон, після прийому яких активність АКТГ відновлюється через 24-36 год. Тривалий прийом триамцинолона та дексаметазону небажаний. Триамцинолон призводить до більш частого розвитку м'язової атрофії, схуднення, слабкості, ураження шлунково-кишкового тракту, а дексаметазон – до вираженого

пригнічення функції кори надниркових залоз і значної затримки рідини в організмі.

У лікуванні глюкокортикоїдами умовно виділяють 5 основних фаз:

- індукція глюкокортикоїдів короткої дії у дозі, що приблизно відповідає 1 мг/кг/доб преднізолону з 8-годинним інтервалом;
- консолідація: перехід на одноразовий прийом усієї дози у ранкові години;
- зниження: швидкість його залежить від дози, можливий перехід на альтерную терапію;
- підтримуюче лікування (мінімально ефективна доза препарату);
- профілактика ускладнень глюкокортикоїдної терапії (починається з фази індукції).

Зазвичай доза глюкокортикоїдів варіює від 40 до 100 мг/доб (0,5-1,5 мг/кг/доб в перерахунку на преднізолон). Спочатку денну дозу препарату розподіляють на 3 прийоми, потім переходять на одноразовий прийом у ранкові години. У табл. 2.49 представлені основні показання до системного застосування глюкокортикоїдів при ревматичних захворюваннях.

Таблиця 2.49

Основні показання до системного застосування глюкокортикоїдів

Захворювання	Показання	Препарат
Ревматоїдний артрит	Неефективність НПЗП або протипоказання для призначення НПЗП (+ базисна терапія)	Преднізолон 10 мг/доб
	Ревматоїдний васкуліт	Преднізолон 1 мг/кг/доб + ЦФ 1-2 мг/кг/доб
Системний червоний вовчак	Артрит, низька активність хвороби	Преднізолон 15 мг/доб
	Ураження нирок, ЦНС	Преднізолон 1 мг/кг/доб + ЦФ
Поліміозит/дерматоміозит		Преднізолон 1 мг/кг/доб
Синдром Шегрена	Васкуліт	Преднізолон 1 мг/кг/доб
Вузликовий поліартерит і синдром Черга-Строса	Помірна активність	Преднізолон 1 мг/кг/доб
	Висока активність	Преднізолон 1 мг/кг/доб + ЦФ 1-2 мг/кг/доб
Гранулематоз Вегенера		Преднізолон 1 мг/кг/доб + ЦФ 1-2 мг/кг/доб
Системна склеродермія	Міозит, плеврит, васкуліт, перикардит, артрит	Преднізолон 15-60 мг/доб
Синдром еозинофілії-міалгії		Преднізолон 1 мг/кг/доб
Рецидивуючий поліхондрит		Преднізолон 0,5-1,0 мг/кг/доб
Побічні ефекти базисної терапії		Преднізолон 15-60 мг/доб

Підбір початкової дози глюкокортикоїдів, тривалість терапії, темпів її зниження слід проводити не емпірично, але орієнтуючись на стандартизовані клініко-лабораторні параметри активності захворювання.

2. Бронхіальна астма

Ефект глюкокортикоїдів обумовлений двома чинниками: пригніченням в бронхах алергічного запалення та підвищенням чутливості бета-2-рецепторів бронхів до симпатомиметиків і катехоламінів.

При загостренні бронхіальної астми на будь-якому ступені лікування рекомендується призначати «рятівний» курс глюкокортикоїдів перорально.

Показання до нього:

- прогресивне погіршення стану хворого та зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду;
- зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду нижче 60 % від норми;
- порушення сну, викликане бронхіальною астмою;
- збереження ранкових симптомів протягом дня;
- зниження ефективності інгаляційних бронхолітиків;
- необхідність введення бета-2-стимуляторів за допомогою стаціонарного інгалятора або ін'єкцій.

Схема проведення «рятівного» курсу: 30-60 мг/доб преднізолону (або еквівалентна доза іншого препарату) у вигляді одноразового прийому протягом 2 днів, в наступні дні при стабілізації стану – зниження дози та відміна. Дітям – 1-2 мг/кг протягом 1-5 днів, не знижуючи дозу.

Необхідно враховувати наступні *особливості вживання глюкокортикоїдів у хворих на бронхіальну астму*:

- При важкому нападі їх слід застосовувати якомога раніше, оскільки вони запобігають раптовій смерті, знижують ймовірність рецидиву.
- При важкому нападі необхідно вводити в/в швидкодіючий глюкокортикоїд (преднізолону фосфат, гідрокортизону гемісукцинату та інші). Якщо немає можливості парентерального введення, хворий повинен прийняти глюкокортикоїд перорально.
- Ефект глюкокортикоїдів відзначається лише через 1-2 год після в/в введення. Тому необхідно комбінувати глюкокортикоїди з бета2-стимуляторами та/або амінофіліном (еуфіліном).
- Інгаляційні глюкокортикоїди (беклометазона дипропінат та інші) є засобом профілактики нападів бронхіальної астми, вони сприяють зниженню дози системних глюкокортикоїдів або взагалі дозволяють обійтися без їх призначення. При загостренні бронхіальної астми перед призначенням інгаляційного глюкокортикоїду можна провести короткий (5-7 днів) курс глюкокортикоїдів перорально.

3. Запальні захворювання товстої кишки

Глюкокортикоїди застосовуються у вигляді коротких курсів для індукції ремісії. При неспецифічному виразковому коліті, особливо при локалізації у дистальному відділі, глюкокортикоїди застосовують як препарати першої лінії у вигляді свічок або

клізм (гідрокортизон, преднізолон).

При середньо-важкій і важкій формах неспецифічного виразкового коліту і хворобі Крона преднізолон (преднізон) застосовують перорально (40-60 мг/день). Парентеральний глюкокортикоїди вводять стаціонарним хворим з тяжкою формою протягом 7-10 днів (40-60 мг/день). Після відновлення нормального харчування хворих переводять на преднізолон перорально з подальшою поступовою відміною. У будь-якому випадку слід прагнути до якомога коротших курсів глюкокортикоїдів.

Для зменшення системної дії застосовують спеціальні ефіри преднізолону (метасульфобензоат) або нові препарати (беклометазона дипропіонат, тиксокортола півалат, будезонід). Перспективним є вживання будезоніда у вигляді спеціальної оральної лікарської форми з контрольованим вивільненням у товстому кишківнику. При хворобі Крона будезонід по ефективності дорівнює преднізолону, але перевершує його по переносимості та у меншій мірі пригнічує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему. Враховуючи, що ефект від лікування розвивається повільно (максимум через 4-8 тижнів), будезонід рекомендовано застосовувати тривало для підтримки стійкої ремісії.

4. набряк мозку

Глюкокортикоїди запобігають і ослабляють вираженість вазогенного набряку мозку, який розвивається при пухлинах мозку, деяких інфекціях (абсцес мозку, бактеріальний менінгіт). При цьому типі набряку первинним є підвищення проникності гемато-енцефалічного бар'єру, внаслідок чого відбувається проникнення в позаклітинний простір осмотично активних речовин і води. Ефект глюкокортикоїдів обумовлений їх стабілізуючим впливом на мембрани клітин ендотелію судин мозку. Найбільш ефективними препаратами при вазогенному набряку мозку є дексаметазон, бетаметазон і метилпреднізолон.

Проте глюкокортикоїди неефективні при целюлярному (цитотоксичному) набряку мозку, де первинним є пошкодження клітин мозку. Цей тип набряку притаманний ішемічно-гіпоксичним ураженням мозку (асфіксія, тромбоз, крововилив, емболія та інші).

5. Інфекційні захворювання

Глюкокортикоїди при інфекціях застосовують у ситуаціях, коли надмірно виражені імунні реакції можуть швидше посилити наявний патологічний процес, ніж привести до його вирішення. Не дивлячись на часте призначення глюкокортикоїдів при важких формах інфекцій, їх ефект об'єктивно доведений тільки при обмеженій кількості інфекційних захворювань.

При пневмоцистній пневмонії (у хворих на СНІД) глюкокортикоїди, вживані в перші 72 год від початку введення антибіотиків, значно послаблюють запалення, покращують оксигенацію, знижують частоту розвитку дихальної недостатності та смертності.

При туберкульозному перикардиті призначення глюкокортикоїдів приводить до швидкого поліпшення стану хворих і зниження летальності. При туберкульозному ме-

нінгіті призначення глюкокортикоїдів знижує ризик розвитку ускладнень, зокрема, гідроцефалії. Дексаметазон в цьому випадку вводиться в/м в дозі 12 мг/день дорослим і 8 мг/день дітям з масою тіла менше 25 кг протягом 3 тижнів з поступовою відміною в подальші 3 тижні.

При тифозній лихоманці глюкокортикоїди знижують смертність хворих із шоком (дексаметазон: перша доза – 3 мг/кг, далі вісім доз по 1 мг/кг кожні 6 год в/в).

Терапевтичний ефект глюкокортикоїдів також підтверджений при правці, інфекційному мононуклеозі з прогресуючою бронхообструкцією, гнійному менінгіті (особливо викликаному *Haemophilus influenzae*), важких формах ларинготрахеобронхіта («помилковий круп»), алергічному бронхолегеневому аспергильозі.

Ефект глюкокортикоїдів не доведений при церебральних формах малярії, вірусному бронхіоліті, гострому вірусному гепатиті, хронічному гепатиті В, септичному шоці, вірусі простого герпесу.

У будь-якому іншому випадку до необхідності використання глюкокортикоїдів необхідно підходити індивідуально, зважаючи на співвідношення можливої користі та ризику від їх вживання.

При бактеріальному менінгіті у дітей, викликаному *Haemophilus influenzae*, і, можливо, *Streptococcus pneumoniae*, доведена ефективність короткого курсу дексаметазону. Дексаметазон знижує летальність, зменшує лихоманку, купірує набряк мозку та покращує неврологічний прогноз, включаючи зменшення випадків втрати слуху.

Ефект дексаметазону обумовлений гальмуванням індукованого продуктами розпаду бактерій вивільнення з макрофагів, астрцитів й інших клітин біологічно активних речовин – цитокінів (інтерлейкін-1-6 та інші), простагландинів, чинника активації тромбоцитів, – які збільшують проникність гемато-енцефалічного бар'єру, викликають менінгеальне запалення, підвищують внутрішньочерепний тиск і погіршують мозковий кровотік. Крім того, дексаметазон знижує утворення окису азоту, що посилює пошкодження нервової тканини.

Принципово важливо, щоб перша доза дексаметазону була введена, як найменше за 10-15 хв до початку вживання антибіотиків, оскільки вони викликають лізис мікроорганізмів, при якому відбувається вивільнення вказаних вище біологічно активних речовин під дією фрагментів зруйнованої бактеріальної клітини. Дексаметазон викликає деяке зниження проникності гемато-енцефалічного бар'єру, проте вона зберігається на рівні, достатньому для проходження антибіотиків, що використовуються при менінгіті.

Дозування: по 0,15 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 год протягом 4 днів.

Запобіжні засоби: необхідно стежити за станом шлунково-кишкового тракту, при розвитку кровотечі або мелені препарат відміняється. Не слід застосовувати цю методику у новонароджених (не доведена ефективність) та при вірусному менінгіті.

Основні принципи використання

1. Принципи тривалої терапії глюкокортикоїдами

- призначати тільки коли не досягнутий терапевтичний ефект при лікуванні іншими, менш активними лікарськими засобами. Виняток становлять надниркова недостатність, адреногенітальний синдром, небезпечні для життя захворювання;
- починати з найменшої ефективної дози, яку за необхідності можна збільшити до отримання бажаного ефекту;
- підбирати дозу індивідуально, звертаючи увагу більше на характер захворювання, реакції хворого на лікування, а не на вік або масу тіла;
- після отримання бажаного ефекту дозу слід поступово знижувати до мінімальної, на якій зберігається клінічний ефект;
- використовувати глюкокортикоїди середньої тривалості дії;
- приймати з урахуванням циркадного ритму, можна один раз на добу;
- після стабілізації стану хворого переходити на альтерную терапію.

2. Хронотерапевтичний підхід

Враховуючи циркадний фізіологічний ритм виділення глюкокортикоїдів, при постійному лікуванні не можна ділити добову дозу на 3-4 частки та приймати через рівні проміжки часу, оскільки при цьому зростає ризик пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Прийом вранці знижує небезпеку пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та розвитку остеопорозу, оскільки вранці гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система найменш чутлива до супресивної дії екзогенних глюкокортикоїдів.

В більшості випадків препарати глюкокортикоїдів слід приймати у вигляді однієї ранкової дози, особливо це стосується препаратів тривалої дії. Іншим варіантом є прийом більшої частки препарату (2/3-3/4) вранці та меншої частки, що залишилася, біля полудня.

3. Альтернуюча терапія

Альтернуюча терапія використовується у хворих, яким планується пройти тривалий пероральний курс глюкокортикоїдів. Вона полягає в призначенні препарату через день у вигляді однієї дози. Ця доза має бути в 2 рази більше за ту, яка використовувалася до переходу на альтерную терапію.

Переваги альтернуючої терапії:

- менше пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, зниження ризику розвитку надниркової недостатності;
- зниження ризику розвитку інфекційних ускладнень;
- зменшення затримки росту у дітей.

При цьому, альтернуюча терапія не зменшує ризик розвитку остеопорозу.

Перехід з щоденного прийому на альтерную терапію має бути поступовим і лише після стабілізації стану хворого. Проте при деяких захворюваннях, наприклад,

нефротичному синдромі у дітей, лікування може бути відразу розпочато з альтернууючої терапії.

Для альтернууючої терапії придатні тільки глюкокортикоїди середньої тривалості дії (преднізолон, метилпреднізолон, преднізон), після прийому однієї дози яких гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система пригнічується на 12-36 год. Не можна використовувати глюкокортикоїди тривалої дії (трамцинолон, дексаметазон, бетаметазон), оскільки навіть їх призначення через день не зменшує ризик пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

Альтернууюча терапія недостатньо ефективна при лікуванні гематологічних захворювань, виразкового коліту, злоякісних пухлин, при важких станах. Інколи у хворих на бронхіальну астму, ревматоїдний артрит може відбуватися загострення симптомів захворювання на другий «безгормональний» день. У цих випадках можна збільшити дозу препарату, прийняти невелику додаткову дозу на другий день або, при бронхіальній астмі, призначити інгаляційні глюкокортикоїди.

4. Пульс-терапія

Пульс-терапія – призначення надвисоких доз глюкокортикоїдів на короткий термін. Найчастіше використовується метилпреднізолон, який у вигляді натрію сукцинату вводять в дозі 1-2 г внутрішньовенно краплинно за 30-60 хв один раз на день протягом 3-5 днів. Найбільша концентрація препарату у крові розвивається через 1 год з подальшим зниженням протягом 6-7 год. Метилпреднізолон накопичується в різних тканинах, причому більше в запалених, ніж нормальних (у тому числі, в головному мозку), а також в еритроцитах.

Показаннями до пульс-терапії є важкі та небезпечні для життя захворювання, перш за все, системні захворювання сполучної тканини.

Ревматологія:

- анкілозуючий спондиліт (важкий рефрактерний перебіг);
- васкуліти;
- вовчаночний нефрит;
- поліміозит/дерматоміозит;
- ревматоїдний артрит (за наявності важких васкулітів або вісцелярних уражень, найгостріший суглобовий синдром);
- системний червоний вовчак без ураження нирок (ефективний метод купіювання лихоманки, артралгій, серозитів, міозиту, гематологічних порушень, уражень ЦНС).

Неврологія:

- гострий неврит зорового нерву;
- гостра травма спинного мозку;
- розсіяний склероз.

Гематологія:

- тромбоцитопенічна пурпура.

Трансплантологія:

- реакція відторгнення трансплантату.

Побічні реакції

При системній терапії глюкокортикоїдами побічні реакції можуть включати зміни з боку багатьох органів і систем (табл. 2.50).

Таблиця 2.50

Побічні реакції при системній терапії глюкокортикоїдами

Кістково-м'язова система: <ul style="list-style-type: none">– міопатія;– остеопороз;– патологічні переломи;– компресійні переломи хребта;– асептичний некроз голівки стегнової кисті	Шлунково-кишковий тракт: <ul style="list-style-type: none">– стероїдні виразки шлунка та кішківника;– кровотечі, перфорації;– езофагіт;– диспепсія;– панкреатит
Шкіра: <ul style="list-style-type: none">– крововиливи;– вугрі;– стрії;– витончення шкіри;– атрофія шкіри і підшкірної клітковини при в/м введенні (найбільш небезпечно введення в дельтовидний м'яз)	Ендокринна система: <ul style="list-style-type: none">– затримка статевого дозрівання;– пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи;– уповільнення зростання у дітей;– порушення менструального циклу (вторинна аменорея);– стероїдний діабет, маніфестація латентного діабету
Регенерація: <ul style="list-style-type: none">– порушення загоєння ран.	Серцево-судинна система: <ul style="list-style-type: none">– гіпертензія.
Центральна нервова система: <ul style="list-style-type: none">– нестійкий настрій;– психоз;– синдром псевдопухлини мозку	Водно-електролітний обмін: <ul style="list-style-type: none">– затримка натрію і води;– гіпокаліємія;– набряки;– гіперосмолярна кома
Очі: <ul style="list-style-type: none">– глаукома;– задня субкапсулярна катаракта;– екзофтальм	Імунітет: <ul style="list-style-type: none">– «змазування» клінічної картини інфекцій;– активізація туберкульозу і інших інфекцій
Метаболічні: <ul style="list-style-type: none">– гіперглікемія;– гіперліпідемія;– підвищення апетиту;– кушингоїдний синдром;– негативний азотистий баланс	

Ризик появи побічних реакцій підвищується зі збільшенням доз і тривалості вживання глюкокортикоїдів. Залежно від частоти, умов виникнення та клінічної значущості побічні реакції, обумовлені системним вживанням глюкокортикоїдів, підрозділяються на декілька груп (табл. 2.51).

Сучасні методи вживання глюкокортикоїдів (альтернуюча терапія, пульс-терапія), їх інгаляційне та внутрішньосуставне введення дозволяють не лише зменшити часто-

ту розвитку побічних реакцій, але й підвищити ефективність терапії. Проте при будь-якій схемі терапії необхідно проводити контроль за побічними реакціями.

Таблиця 2.51

Час та умови виникнення побічних реакцій при використанні глюкокортикоїдів

На початку лікування (як правило, неможливо уникнути)	Порушення сну; емоційна лабільність; підвищення апетиту; підвищення маси тіла
У хворих, що відносяться до груп ризику, та при супутньому вживанні інших препаратів	Гіпертензія; гіперглікемія (аж до розвитку діабету); ульцерогений ефект; вугревий висип
При підтримуючій або інтенсивній терапії (ризик знижується при використанні мінімальних доз і щадних режимів)	Кушингоїдний синдром; пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно- надниркової системи; інфекційні ускладнення; остеонекроз; міопатія; порушення загоєння ран
Пізнні реакції (можливо, дозозалежні)	Остеопороз; атрофія шкіри; катаракта; атеросклероз; затримка зростання; жирове переродження печінки
Рідкі та непередбачувані ускладнення	Психоз; синдром псевдопухлини мозку; глаукома; епідуральний ліпоматоз; панкреатит

Засоби контролю за побічними реакціями глюкокортикоїдів

- Спостереження за динамікою маси тіла.
- Вимірювання рівня артеріального тиску.
- Дослідження цукру у крові та сечі.
- Визначення електролітного складу плазми (для профілактики гіпокаліємії, особливо при супутньому вживанні діуретиків).
- Контроль стану шлунково-кишкового тракту (у хворих з диспептичними явищами для попередження утворення виразок призначають антациди).
- Контроль стану кістково-м'язової системи (тривалий прийом глюкокортикоїдів в дозі >7,5 мг/день преднізолону веде до розвитку остеопорозу довгих трубчастих кісток). Найбільше враження виражені кістково-м'язової системи відбувається в перші 6 місяців, причому призначення препаратів через день не послаблює кісткових уражень. Для профілактики та лікування рекомендуються препарати кальцію, вітамін Д, тіазидні діуретики з одночасним обмеженням споживання натрію, біфосфонати, статеві гормони. Слід проявляти обережність відносно найбільш небезпечного ускладнення – асептичного

некрозу кісток. Необхідно попереджати хворих про можливість його розвитку. При появі будь-яких «нових» болів, особливо в плечовому, тазостегновому та колінному суглобах, необхідно виключати асептичний некроз кістки.

- Офтальмологічне обстеження з виміром внутрішньоочного тиску та дослідженням за допомогою щілинної лампи на предмет катаракти.
- Контроль розвитку інфекційних ускладнень.

Протипоказання

Протипоказання для призначення глюкокортикоїдів відносні і тому мають братися до уваги при плануванні тривалої терапії. До них відносяться цукровий діабет (особливо небезпечні фторовані глюкокортикоїди), психічні захворювання, епілепсія, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, виражений остеопороз, важка артеріальна гіпертензія, важка серцева недостатність.

У невідкладних ситуаціях глюкокортикоїди вводять без урахування протипоказань.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Деякі лікарські засоби здатні впливати на концентрацію глюкокортикоїдів у крові. Так, фенобарбітал і рифампіцин інтенсифікують метаболізм гормонів у печінці й тим самим зменшують їх лікувальну дію. Поєднане вживання стероїдів та тіазидних діуретиків значно збільшує ризик гіперглікемії і гіпокаліємії. Одночасне призначення з ацетилсаліциловою кислотою знижує її рівень у крові так, що концентрація виявляється нижче терапевтичної.

Бета-2-адреномиметики тривалої дії (сальметерол і формотерол) та інгаляційні глюкокортикоїди мають комплементарну дію та синергізм.

Теофілін у низьких дозах володіє не лише бронхорозширюючим, але й протизапальним ефектом, і може підсилювати протизапальну активність інгаляційних стероїдів. Ймовірно, цим можна пояснити збільшення їх клінічного ефекту при комбінуванні з низькими дозами теофіліну у хворих на бронхіальну астму.

Тести для контролю

1. В клініку поступив хворий 18 років зі скаргами на виражену задишку, кашель, свербіж шкіри. Захворів гостро, годину тому після прийому ампіциліну. У дитинстві кропивниця, харчова поліалергія. Об'єктивно: параорбітальний набряк, почервоніння та набряк обличчя. Пульс – 96/хв, АТ – 80/50 мм рт. ст. Препаратом невідкладної допомоги буде:
 - А. Гідрокортизон.
 - В. Еуфілін.
 - С. Димедрол.
 - Д. Допамін.
 - Е. Мезатон.

2. Хворого 27 років, в анамнезі якого бронхіальна астма, вкусила бджола. З'явилися відчуття тиску у грудях, нестачі повітря, утруднення видиху, відчуття жару в верхній половині тулуба, запаморочення, виражений свербіж, судоми. Об'єктивно: дихання шумне, свистяче, АТ – 90/60 мм рт. ст., пульс – 110/хв, серце – тони ритмічні, послаблені, над легеньми – жорстке дихання, сухі свистячі хрипи. Яку групу препаратів слід застосувати першочергово?
- А. Серцеві глікозиди.
 - В. Метилксантини.
 - С. Глюкокортикоїди.
 - Д. Протисудомні.
 - Е. Анальгетики.
3. Хвора 20 років. Після укусу оси розвинувся набряк Квінке, на тулубі з'явився висип у вигляді пухирів, папул. Невідкладну допомогу треба починати з:
- А. Реополіглюкіну, гемодезу.
 - В. Норадреналіну, мезатону.
 - С. Свіжозамороженої плазми, Е-амінокапронової кислоти.
 - Д. Преднізолону, антигістамінних препаратів.
 - Е. Гіпотіазиду, фуросеміду.

Ж: ПРОТИМІКРОБНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ

Ж01. АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ

Ж01А. ТЕТРАЦИКЛІНИ

Тетрацикліни – група антибіотиків, що відносяться до класу близьких за хімічною будовою та біологічними властивостями полікетидів і характеризуються загальним спектром і механізмом антимікробної дії з повною перехресною стійкістю та близькими фармакологічними характеристиками. Відмінності стосуються деяких фізико-хімічних властивостей, ступеня антибактеріального ефекту, особливостей всмоктування, розподілу, метаболізму в макроорганізмі та переносимості.

Перший тетрациклін було отримано в кінці 40-х років. У зв'язку з появою великої кількості резистентних мікроорганізмів і численними небажаними реакціями застосування тетрациклінів обмежене.

Найбільше клінічне значення тетрацикліни (природний тетрациклін і напівсинтетичний доксициклін) зберігають при хламідійних інфекціях, рикетсіозах, деяких зоонозах, важкому висипі вугрів.

Класифікації тетрацикліну

АТС класифікація

Ж: ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ

Ж01 Антибактеріальні засоби для системного використання

Ж01А Тетрацикліни

Ж01АА Тетрациклін

Ж01АА02 Доксициклін

Ж01АА05 Метациклін

Ж01АА07 Тетрациклін

Ж01АА52 Доксициклін, комбінації

Ж01АА57 Тетрациклін, комбінації

Хімічна класифікація тетрацикліну

- Природні: діметилхлортетрациклін, окситетрациклін, тетрациклін.
- Напівсинтетичні: доксициклін, міноциклін, метацикліну гідрохлорид.
- Комбіновані лікарські форми з олеандоміцином: олететрін, олеморфоциклін.

У хімічній структурі тетрацикліну міститься чотири циклічні системи, що і визначило їх загальну назву (від грец. tetra – «чотири», kyklos – «коло, цикл»).

Фармакокінетика

При прийомі всередину тетрациклін добре всмоктується, причому доксициклін краще. Біодоступність доксицикліну не змінюється, а тетрацикліну – в 2 рази зменшується під впливом їжі. Максимальні концентрації у сироватці крові створюються через 1-3 год після прийому. При внутрішньовенному введенні швидко досягаються значно вищі концентрації у крові, ніж при прийомі всередину.

Тетрациклін розподіляється в багатьох органах і середовищах організму, причому доксициклін створює вищі тканинні концентрації тетрациклін. Концентрації у спинномозковій рідині складають 10-25 % рівня в сироватці крові, концентрації у жовчі в 5-20 разів вище, ніж в крові. Тетрациклін має високу здатність проходити через плаценту і проникати в грудне молоко.

Екскреція гідрофільного тетрацикліну здійснюється переважно нирками, тому при нирковій недостатності його виведення значно порушується. Більш ліпофільний доксициклін виводиться не тільки нирками, але і шлунково-кишковим трактом, причому у пацієнтів з порушенням функції нирок цей шлях є основним. Доксициклін має у 2-3 рази триваліший період напіввиведення в порівнянні з тетрацикліном. При гемодіалізі тетрациклін виділяється повільно, а доксициклін не виділяється взагалі.

Фармакодинаміка

Тетрацикліни є антибіотиками широкого спектру дії, активними відносно великого числа збудників (бактерій, спірохет і лептоспир, рикетсій, хламідій і найпростіших). У основі механізму дії лежить їх здатність зворотно зв'язуватися зі специфічними рецепторами, розташованими на бактерійних рибосомах, у результаті вони перешкоджають включенню амінокислот до пептидного ланцюга, що будується, і тим порушують синтез білка в мікробній клітині, що зрештою перешкоджає їх діленню. Тетрацикліни проникають до мікробної клітини переважно шляхом пасивної дифузії, але в деяких випадках і шляхом активного транспорту. Чутливі до тетрациклінів мікроорганізми накопичують їх у цитоплазмі, тому концентрація препаратів усередині клітини значно перевищує таку в позаклітинному середовищі.

У зазвичай вживаних концентраціях тетрациклін діє бактеріостатично. Його бактерицидна дія на деякі мікроорганізми виявляється лише при концентраціях, які у 30-60 разів перевищують бактеріостатичні. У високих концентраціях діють на деяких найпростіших. Мало або зовсім неактивні відносно більшості вірусів і цвілевих грибів. Недостатньо активні відносно кислотостійких бактерій.

Антибіотичні спектри індивідуального тетрацикліну дуже близькі між собою, де-що відрізняючись *in vitro* відносно ряду мікроорганізмів (табл. 2.52). Активність відносно грампозитивних бактерій у більшості випадків зменшується в напрямку хлортетрациклін-тетрациклін-окситетрациклін. Багато штамів грамнегативних бактерій (*Proteus* spp., *E. coli*, *Aerobacter* і ін.) більш чутливі до тетрацикліну, ніж до

хлортетрацикліну. З трьох тетрациклінів – окситетрациклін є найбільш активним амебоцидним агентом, перевищує хлортетрациклін за дією на деякі рикетсії (*Rickettsia akari*, *R. burneti*) і пригнічує зростання *Ps. aeruginosa* і *Mycobacterium* у нижчих концентраціях. Найбільші відмінності в чутливості до трьох тетрациклінів виявлені серед штамів грамнегативних бактерій.

Таблиця 2.52

Спектр активності тетрацикліну

Мікроорганізми	Активність тетрацикліну
Грам(+) коки	Стафілококи, стрептококи, проте в даний час наголошується висока стійкість пневмококів, бета-гемолітичного стрептококу групи А і більшості стафілококів. Ентерококи стійкі
Грам(+) палички	Лістерії, збудники сибірської виразки
Грам(-) коки	<i>M. catarrhalis</i> . Гонококи найчастіше стійкі
Грам(-) палички	Іерсинії, кампілобактерії, бруцели, <i>H. influenzae</i> , <i>H. ducreyi</i> , холерний вібріон, збудники чуми, туляремія. Багато штамів <i>E. coli</i> , сальмонел і шигел стійкі
Анаероби: Спірохети. Рикетсії. Хламідії. Мікоплазми. Актиноміцети	Клостридії (окрім <i>C. difficile</i>), фузобактерії. Більшість штамів <i>B. fragilis</i> стійкі
Найпростіші	<i>P. falciparum</i> .

Механізми резистентності бактерій до тетрацикліну

Стійкість мікроорганізмів до тетрацикліну *in vitro* розвивається повільно, за типом пеніциліну. Резистентність до одного супроводжується перехресною стійкістю до іншого тетрацикліну, що пояснюється близькістю їх хімічної будови і механізму дії. Практично не виявляються штами мікроорганізмів, що зберегли чутливість до одного з тетрациклінів при розвитку стійкості до іншого. У резистентних до тетрацикліну штамів нерідко відзначається стійкість до левоміцетину. Найчастіше стійкі до тетрацикліну штами виявляються серед стафілококів і збудників шлунково-кишкових інфекцій; так наприклад, у хворих на хронічну дизентерію стійкі штами виділяються в 2 рази частіше, ніж у хворих на гостру дизентерію. Також спостерігається збільшення числа штамів гемолітичних стрептококів і пневмококів стійких до тетрацикліну, який, проте, зберігає високу чутливість до пеніциліну й еритроміцину.

Виникнення стійкості до тетрацикліну не завжди знаходиться в прямій залежності від тривалості лікування і дози препарату, що вживається. Не дивлячись на частіше виявлення стійких штамів у хворих, що тривало лікувалися, встановити безпосередню залежність між інтенсивністю застосування тетрацикліну і частотою виділення резистентних бактерій не завжди вдається.

Основним шляхом запобігання розповсюдженню тетрациклін-стійких штамів мікроорганізмів є використання для лікування поєднань антибіотиків з різним механізмом антимікробної дії. Синергідними найчастіше є комбінації тетрацикліну з олеандоміцином, еритроміцином. Відносно ряду збудників встановлено посилення антибактеріального ефекту при поєднанні тетрацикліну зі стрептоміцином. Слід враховувати, що результати, отримані при вивченні комбінацій тетрацикліну з іншими антибіотиками *in vitro*, не завжди підтверджуються в клініці. Поєднання тетрацикліну з пеніциліном з чітким антагонізмом *in vitro* виявляються іноді синергідними в умовах організму хворого.

Показання

- Хламідійні інфекції (пситакоз, трахома, уретрит, простатит, цервіцит).
- Мікоплазменні інфекції. Бореліози (хвороба Лайма, зворотний тиф).
- Рикетсіози (Ку-лихоманка, плямиста лихоманка Скелястих гір, висипний тиф).
- Бактерійні зоонози: бруцельоз, лептоспіроз, сибірська виразка, чума, туляремія (у двох останніх випадках – у поєднанні зі стрептоміцином або гентаміцином).
- Інфекції дихальних шляхів: загострення хронічного бронхіту, позалікарняна пневмонія.
- Кишкові інфекції: холера, ієрсиніоз.
- Гінекологічні інфекції: аднексит, сальпінгоофорит (при важкому перебігу – у поєднанні з бета-лактамами, аміноглікозидами, метронідазолом).
- Вугровий сип. Рожеві вугрі.
- Ранова інфекція після укусів тварин.
- Інфекції, що передаються статевим шляхом: сифіліс (при алергії до пеніциліну), пахова гранульома, венерична лімфогранульома.
- Інфекції очей.
- Актиномікоз.
- Бацилярний ангіоматоз.
- Ерадикація *H. pylori* при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки (тетрациклін у поєднанні з антисекреторними лікарськими засобами, вісмуту субцитратом і іншими антимікробними препаратами).
- Профілактика тропічної малярії.

Правила призначення та режими дозування тетрациклінів зведені в табл. 2.53.

Протипоказання

- Вік до 8 років (доксидиклін дозволений дітям до 8 років для профілактики сибірської виразки).
- Вагітність.
- Годування грудьми.
- Важка патологія печінки.

Правила призначення та режими дозування тетрацикліну

Тетрацикліни	Лікарська форма	Режим дозування	Особливості
Тетрациклін	Табл. 0,05 г; 0,1 г; 0,25 г. Капс. 0,25 г. Мазь 3 % у тубах по 15 г. Очна мазь 1 % у тубах по 3 г, 7 г і 10 г	<i>Всередину (за 1 год до їжі):</i> дорослі: 0,3-0,5 г кожні 6 год; діти старше 8 років: 25-50 мг/кг/добу (але не більше 3 г) в 4 прийоми. <i>Місцево:</i> мазь наносять на уражені ділянки шкіри 4-6 разів на добу; очн. мазь закладають за віко кожні 2-4 год	Їжа в 2 рази знижує біодоступність. Часто знаходять <i>H.pylori</i> . Місцево застосовується при висипі вугрів, рожевих вуграх і бактерійних інфекціях очей
Доксициклін	Капс. 0,05 г і 0,1 г. Табл. 0,1 г і 0,2 г. Сер. 0,01 г/мл у флак. по 20 мл і 60 мл. Р-р д/ін. 0,1 г/5 мл. Пір. д/ін. 0,1 г; 0,2 г	<i>Всередину (незалежно від прийому їжі):</i> дорослі: 0,2 г/добу у 1-2 прийоми; діти старше 8 років: 5 мг/кг/добу (але не більше 0,2 г) в 1-2 прийоми. <i>В/в краплинно (за 1 год):</i> дорослі: 0,2 г/добу у 1-2 введення; діти старше 8 років: 5 мг/кг/добу за 2 введення	Активніший відносно пневмококів. Краще переноситься. Менше взаємодіє з їжею, антацидами і препаратами заліза. Не застосовується для ерадикації <i>H.pylori</i> Для профілактики легеневої форми сибірської виразки після контакту зі спорами може призначатися дітям до 8 років

Побічні дії

Шлунково-кишковий тракт: біль або дискомфорт у животі, нудота, блювота, діарея.

Центральна нервова система: запаморочення, нестійкість; підвищення внутрішньочерепного тиску при тривалому прийомі (синдром псевдопухлини мозку).

Печінка: гепатотоксичність аж до розвитку жирової дистрофії або некрозу печінки. Чинники ризику: початкові порушення функції печінки, вагітність, швидке внутрішньовенне введення, ниркова недостатність.

Кістки: порушення утворення кісткової тканини, уповільнення лінійного зростання кісток (у дітей).

Зуби: дісколорація (жовте або сіро-коричневе фарбування), дефекти емалі.

Метаболічні порушення: порушення білкового обміну з перевагою катаболізму, наростання азотемії у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Фотосенсибілізація: сип і дерматит під впливом сонячного світла, причому ураження шкіри нерідко поєднується з поразкою нігтів.

Алергічні реакції (перехресні до всього тетрацикліну): сип, кропив'янка, набряк Квінке, анафілактичний шок.

Місцеві реакції: тромбофлебіт (при внутрішньовенному введенні).

Інші: глосит, що супроводжується гіпертрофією сосочків і почорнінням язика; езофагіт, ерозії стравоходу (частіше при прийомі капсул); панкреатит; пригнічення нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту і піхви, суперінфекція, яка включає орофарінгеальний, кишковий і вагінальний кандидоз, рідше *C.difficile*-асоційований коліт.

Заходи контролю при застосуванні тетрацикліну

Пероральні препарати тетрацикліну необхідно приймати стоячи і запивати повним стаканом води з метою профілактики пошкодження стравоходу (езофагіт, виразка) і роздратування слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

Тетрациклін слід обов'язково приймати натщесерце – за 1 год до або через 2 год після прийому їжі.

За винятком доксицикліну, тетрацикліни не повинні призначатися особам зі зниженою функцією нирок, оскільки вони можуть погіршити їх стан. Тетрациклін може також негативно впливати на печінку, особливо при внутрішньовенних ін'єкціях особам з пониженою функцією нирок і печінки.

Парентеральні лікарські форми слід використовувати лише в випадках, коли неможливий прийом пероральних препаратів, оскільки є повідомлення про запалення і тромбоз вен.

Лікарські форми тетрацикліну для місцевого застосування (мазі) не показують значної ефективності за винятком деяких інфекційних захворювань очей і шкіри. Існують два види очних препаратів – краплі та мазь.

Попередження

Алергія. Перехресна до всіх тетрациклінових препаратів.

Вагітність. Застосування тетрациклінів при вагітності не рекомендується, оскільки вони проходять через плаценту і можуть викликати важкі порушення розвитку кісткової тканини.

Годування грудьми. Тетрацикліни проникають в грудне молоко та можуть негативно впливати на розвиток кісток і зубів дитини, що знаходиться на грудному вигодовуванні.

Педіатрія. Не можна призначати тетрациклін під час зростання і утворення зубів – протягом другої половини вагітності й у віці до 8 років (за винятком випадків відсутності безпечнішої альтернативи), оскільки вони можуть викликати уповільнення зростання кісток, незворотну зміну кольору зубів (на жовто-сіро-коричневий), гіпоплазію емалі. Є повідомлення про вибухання тім'ячка у маленьких дітей, що отримували великі дози тетрацикліну.

Порушення функції нирок. Тетрациклін протипоказаний при нирковій недостатності. Доксидиклін може використовуватися у пацієнтів з нирковою недостатністю, оскільки у них основним шляхом його екскреції є шлунково-кишковий тракт.

Порушення функції печінки. Тетрациклін протипоказаний при важких порушеннях функції печінки у зв'язку з ризиком гепатотоксичності.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами

При прийомі тетрацикліну всередину одночасно з антацидами, що містять кальцій, алюміній і магній, з натрію гідрокарбонатом і холестираміном, може знижуватися їх біодоступність унаслідок утворення не всмоктуваних комплексів і підвищення рН шлункового вмісту. Між прийомами перерахованих препаратів і тетрацикліну необхідно дотримувати інтервали 1-3 год.

Не рекомендується поєднувати тетрациклін з препаратами заліза, оскільки при цьому може порушуватися всмоктування і тих, і інших.

Карбамазепін, фенітоїн і барбітурати підсилюють печінковий метаболізм доксицикліну і зменшують його концентрацію в крові, що може вимагати корекції дози даного препарату або заміни на тетрациклін.

При поєднанні з тетрацикліном можливе ослаблення ефекту пероральних контрацептивів, що містять естрогени.

Тетрацикліни можуть підсилювати дію непрямих антикоагулянтів унаслідок інгібування їх метаболізму в печінці, що вимагає ретельного контролю протромбінового часу.

Є повідомлення про те, що при поєднанні тетрацикліну з препаратами вітаміну А зростає ризик синдрому псевдопухлини мозку.

Тести для контролю

1. Хворий 24 р. скаржиться на біль і зниження об'єму в колінних суглобах, підвищення t тіла до 38°C , загальну слабкість. Хворіє біля 3-х тижнів. Об'єктивно: колінні суглоби набрякові, гіперемовані, рухи різко обмежені. Ан. крові: Нв – 110 г/л, Л. – $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 30 мм/год. Ан. сечі – рН – 1018, Л. – 10-12 в п/зр. В сироватці крові: хламідійні антитіла 1:32. Для етіотропного лікування хворого Ви рекомендуєте:
А. Цефалоспорини.
В. Тетрацикліни.
С. Пеніциліни.
D. Бісептол.
Е. Нітрофуранові.
2. Хворий 27 р. страждає на виразкову хворобу з локалізацією виразки в дванадцятипалій кишці протягом 12 років. Теперішнє погіршення стану спостерігається 2 тижня. Оберіть патогенетично обґрунтовану схему терапії:
А. Тетрациклін+амоксацилін+кларитроміцин+вісмута сукцинат.
В. Вісмута сукцинат+метронідазол.
С. Фамотидин+ метронідазол.

D. Омепразол+оксацілін.

E. Фамотидин+амоксіцилін+кларитроміцин.

3. У хворого 32 р. з позалікарняною пневмонією хламідійної етіології відсутній ефект на прийом амоксициліна. Який альтернативний антибактеріальний препарат слід призначити пацієнту?

A. Ципрофлоксацин.

B. Пеніцилін.

C. Доксициклін.

D. Гентамицин.

E. Цефтріаксон.

J01C. БЕТА-ЛАКТАМНІ АНТИБІОТИКИ, ПЕНІЦИЛІНИ

Пеніциліни – група антимікробних препаратів природного та напівсинтетичного походження, об'єднана наявністю в структурі 6-амінопеніциланової кислоти, яка складається з бета-лактамного і тiazолідинового кілець.

Історична довідка

Пеніцилін (ПЦЛ) – перший антибіотик, виділений у 1928 р. О. Флемінгом з грибу *Penicillium notatum*. У 1940-1941 рр. англійський бактеріолог Х. Флорі, а також біохіміки Е. Чейн і Н. Хітлі працювали над виділенням і промисловим виробництвом ПЦЛ спочатку в Англії, потім у США. Вперше вони використали ПЦЛ для лікування бактеріальних інфекцій у 1941 р. У 1945 р. Флемінгу, Флорі та Чейну була присуджена Нобелівська премія з фізіології і медицини «за відкриття ПЦЛ і його цілющої дії при різних інфекційних хворобах». У колишньому СРСР перші зразки ПЦЛ отримали мікробіологи З. В. Ермольєва і Т. І. Балезіна в 1942 р. Створений ними Крустозін був отриманий з штаму гриба *Penicillium crustosum* і врятував життя багатьох бійців Радянської Армії під час Другої світової війни. Перший інгібітор бета-лактамаз – клавуланова кислота – отриманий з культури *Streptomyces clavuligeris* тільки на початку 70-х років ХХ сторіччя.

Класифікації ПЦЛ

АТС класифікація

J: ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ

J01 Антибактеріальні засоби для системного використання

J01C Бета-лактамні антибіотики, пеніциліни

J01CA Пеніциліни широкого спектру дії

J01CA04 Амоксицилін

J01CE Пеніциліни, які чутливі до дії бета-лактамаз

J01CE01 Бензилпеніцилін

J01CE08 Бензатин бензілпеніцилін

J01CR Комбінації ПЦЛів, зокрема з інгібіторами бета-лактамаз

J01CR01 Ампіцилін і інгібітор ферменту

J01CR02 Амоксицилін і інгібітор ферменту

J01CR03 Тикарцилін і інгібітор ферменту

J01CR05 Піперацилін і інгібітор ферменту

Інші класифікації ПЦЛ

Як лікарські препарати використовуються різні солі бензилпеніциліну, які мають неоднакову розчинність у воді. Добре розчинні солі (натрієва і калієва) є препаратами короткої дії, а погано розчинні (новокаїнова сіль і біциліни) – препаратами тривалої дії.

Останніми роками в практику впроваджені препарати ПЦЛ, що отримуються напівсинтетичним шляхом, так звані напівсинтетичні ПЦЛ.

Природні та напівсинтетичні ПЦЛ

I. Природні (біосинтетичні) ПЦЛ:

- *Для парентерального введення (руйнуються в кислому середовищі шлунка):*
 - Нетривалої дії:
 - бензилпеніциліну натрієва сіль (Пеніцилін G);
 - бензилпеніциліну калієва сіль.
 - Тривалої дії:
 - бензилпеніциліну новокаїнова сіль (бензилпеніцилін прокаїн);
 - біцилін-1 (бензатин бензилпеніцилін);
 - біцилін-3 (бензатина бензилпеніцилін+бензилпеніцилін натрію+бензилпеніцилін новокаїнової солі);
 - біцилін-5 (бензилпеніцилін прокаїн + бензатин бензилпеніцилін).
- *Для ентерального введення (кислотостійкі):*
 - феноксиметилпеніцилін (пеніцилін V).

II. Напівсинтетичні ПЦЛ:

- *Антистафілококові пеніциліназорезистентні ПЦЛ:*
 - оксацилін;
 - клоксацилін;
 - диклоксацилін;
 - флуклоксацилін;
 - нафцилін;
 - метацилін.
- *Широкого спектру дії:*
 - амінопеніциліни – ампіцилін і його похідні (амоксицилін, полу-, бак- і талампіцилін та ін.).
- *Антисинєгнойні:*
 - карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тікарцилін);
 - уреїдопеніциліни (азлоцилін, піперацилін, апалцилін, сульбеніцилін, карфецилін).
- *Амідопеніциліни:*
 - мецилінам (амідіноцилін і його похідні).
- *Комбіновані з інгібіторами бета-лактамаз (інгібіторозахищені):*
 - амоксицилін/клавуланат;
 - ампіцилін/сульбактам;
 - тикарцилін/клавуланат;
 - піперацилін/тазобактам.

Фармакокінетика

1. Природні ПЦЛ

Солі бензилпеніциліну (калієва, натрієва) мають однаковий спектр протимікробної дії, який обмежується переважно грампозитивною мікрофлорою; вводяться тільки парентерально внаслідок руйнування в шлунку під впливом соляної кислоти; до них швидко розвивається антибіотикорезистентність внаслідок їх нестійкості до дії бактеріальних бета-лактамаз.

Бензилпеніциліна натрієва сіль вводиться в/м, в/в, у порожнини, калієва сіль – переважно в/м. Калієва сіль бензилпеніциліну містить багато калію, її не рекомендується застосовувати у хворих з нирковою недостатністю. Солі бензилпеніциліну добре проникають в органи, тканини та рідини організму, за виключенням тканин ока, простати і ліквору в нормальних фізіологічних умовах (але при запаленні оболонок мозку долають гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і проникають у ліквор). Бензилпеніциліни швидко всмоктуються з місця внутрішньом'язового введення і досягають максимальної концентрації препарату в крові через 30-60 хв, але концентрація, що діє, у плазмі зберігається недовго, у зв'язку з чим кратність ін'єкцій складає 6-8 р/добу. Це призвело до застосування в медичній практиці погано розчинних солей бензилпеніциліну: бензилпеніцилін новокаїнової солі (бензилпеніциліну прокаїн) і бензатину бензилпеніциліну (біцилін-1), а також комбінованих препаратів на їх основі (біциліни-3, 5).

Пролонговані форми бензилпеніциліну, або депо-пеніциліни (біциліни-1, 3, 5) утворюють з водою суспензії, які можна вводити тільки внутрішньом'язово, оскільки вони руйнуються в кислому середовищі шлунка. Вони поволі всмоктуються з місця введення, створюючи депо в м'язовій тканині. Це дозволяє підтримувати концентрацію антибіотика в крові значний час і скоротити, таким чином, частоту введення препарату. Бензилпеніциліну новокаїнова сіль вводиться тільки внутрішньом'язово, внутрішньовенне й ендолумбальне введення забороняються. Максимальна концентрація бензилпеніциліну новокаїнової солі в крові після внутрішньом'язового введення спостерігається через 30-60 хв, кратність введення 1-2 р/добу. Біцилін-1 вводять 1 раз на тиждень або 2 рази на місяць (залежно від дози), біцилін-5 – 1 раз у 2-3 тижні. Пролонговані ПЦЛ повністю дифундують у рідину і дуже слабо в тканини, тому не створюють високої концентрації у вогнищі запалення і застосовуються переважно для долікування сифілісу (окрім нейросифілісу) і профілактики ревматизму, скарлатини.

Феноксиметилпеніцилін кислотостійкий, призначається всередину. При прийомі всередину швидко всмоктується в лужному середовищі тонкої кишки. Терапевтична концентрація в крові створюється через 30 хв і зберігається протягом 3-6 год. Період напіввиведення з плазми – 30-45 хв. На 60-80 % зв'язується білками плазми. Високі концентрації реєструються в нирках, менші – в печінці, шкірі, стінці тонкої кишки. Проходить через плацентарний бар'єр, у невеликій кількості виявляється в грудному молоці. Метаболізується в печінці (30-35 %). У новонароджених, немолодих людей і при нирковій недостатності період напіввиведення подовжується.

Ступінь зв'язування з білками плазми для різних природних ПЦЛ коливається в невеликих межах і в середньому складає 40-60 %. Всі природні ПЦЛ у невеликій кількості проникають через плацентарний бар'єр і грудне молоко, виводяться переважно нирками в незміненому вигляді (50-70 %) і мала частка у вигляді метаболітів.

II. Напівсинтетичні ПЦЛ

Напівсинтетичні ПЦЛ отримують шляхом хімічної модифікації, приєднуючи різні радикали до молекули 6-амінопеніциланової кислоти. Унаслідок такої модифікації з'являється стійкість до дії бета-лактамаз, кислотостійкість, ефективність при призначенні всередину та розширення спектру дії.

Серед антистафілококових пеніциліназорезистентних ПЦЛ основним препаратом є оксацилін. Інші препарати цієї групи в Україні не зареєстровані. Після прийому всередину швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Стійкий в слабокислому середовищі. Зв'язування з білками плазми крові складає 93 %. Максимальна концентрація після в/м введення досягається через 1-2 год і швидко зменшується через 4 год. При парентеральному введенні в крові досягаються вищі концентрації, ніж при прийомі всередину. Не проникає через непошкоджений ГЕБ, проникає через плацентарний бар'єр, виявляється в грудному молоці. Близько 20-30% після прийому всередину і більше 40% після в/м введення швидко виводиться з сечею.

Амінопеніциліни – кислотостійкі препарати, тому їх призначають *per os*. Натрієву сіль ампіциліну вводять внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Амоксицилін є похідним ампіциліну, близьким до нього за спектром активності. Має кращі фармакокінетичні показники: при прийомі всередину всмоктується в 2,5 рази краще, біодоступність (95 %) не залежить від прийому їжі, дає вищі та стабільніші концентрації в крові, діарея виникає значно рідше, ніж при лікуванні ампіциліном. У нижніх відділах травного тракту концентрація препарату низька, у зв'язку з чим він не застосовується при кишкових інфекціях.

Антисинегнойні (антипсевдомоназні) ПЦЛ (карбоксіпеніциліни і урєїдопеніциліни) відносяться до пеніциліназонестійких антибіотиків. Антипсевдомоназні ПЦЛ є кислотонестійкими препаратами, тому в клінічній практиці їх використовують тільки парентерально.

Фармакокінетичні параметри амоксициліну і клавуланату схожі і при комбінованому прийомі істотно не змінюються. Амоксицилін/клавуланат характеризується високою біодоступністю при прийомі всередину, гарним проникненням у різні тканини та рідини організму (виняток становлять ГЕБ і гематофтальмічний бар'єри).

Фармакодинаміка

Механізм дії ПЦЛ

Механізм дії ПЦЛ полягає у блокуванні так званих пеніцилінзв'язуючих білків. Дані білки є бактеріальними ферментами, що беруть участь у синтезі пептидогліканів клітинної мембрани. В результаті зв'язування ПЦЛ з пеніцилінзв'язуючими білками

відбувається їх інактивація і порушення синтезу клітинної мембрани. Це приводить до загибелі бактерій, тобто до бактерицидного ефекту ПЦЛ.

І. Природні ПЦЛ

Усі природні ПЦЛ характеризуються вузьким спектром протимікробної активності. Вони ефективні переважно відносно грампозитивних мікроорганізмів (*Bacillus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*), грамнегативних коків (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*), деяких анаеробів (*Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp.), спірохет (*Treponema* spp., *Borrelia* spp., *Leptospira* spp.). Грамнегативні мікроорганізми зазвичай стійкі до природних ПЦЛ, за винятком *Haemophilus ducreyi* і *Pasteurella multocida*.

II. Напівсинтетичні ПЦЛ

На відміну від інших ПЦЛ, оксацилін стійкий до гідролізу багатьма бета-лактамазами, тому застосовується тільки при інфекціях, викликаних стафілококами, які виробляють бета-лактамази.

Амінопеніциліни – антибіотики широкого спектру дії. Усі вони руйнуються бета-лактамазами як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій. В порівнянні з природними ПЦЛ антимікробний спектр амінопеніцилінів включає чутливі штами ентеробактерій *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Haemophilus influenzae*; окрім цього, ампіцилін і амоксицилін краще природних пеніцилінів діють на *Listeria monocytogenes* і чутливі ентерококи. Зі всіх пероральних бета-лактамів амоксицилін має найбільшу активність відносно *Str. pneumoniae*. Важливе клінічне значення має його дія на *H. pylori*.

Антипсевдомоназні ПЦЛ за спектром протимікробної активності близькі до напівсинтетичних амінопеніцилінів, але на відміну від них ефективні відносно багатьох штамів бактерій *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., деяких штамів бактерій *Enterobacter* spp. et *Morganella* spp., а також *Bacteroides fragilis*. Урєїдопеніциліни перевершують карбоксипеніциліни за ефективністю відносно більшості штамів бактерій *Pseudomonas aeruginosa* та інших псевдомоназ, а також більшості штамів бактерій родини *Enterobacteriaceae*.

Клавуланова кислота (та інші бета-лактамази тазобактам і сульбактам) завдяки наявності в своїй структурі бета-лактаманого кільця утворюють стабільний комплекс з бета-лактамазою бактерій, що приводить до незворотного пригнічення активності бета-лактамази і тим самим запобігає інактивації антибіотика. Комбінування клавуланової кислоти з амоксициліном дозволило розширити антимікробний спектр амоксициліну за рахунок *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, стафілококів, які продукують бета-лактамази, гонококів, неспороутворюючих анаеробів, *Klebsiella* spp.

Показання до використання ПЦЛ

1. Бензилпеніциліни

– Інфекції, викликані *S. pyogenes* (стрептококовий тонзиліт, скарлатина).

- Інфекції, викликані *S. pneumoniae* (позалікарняна пневмонія, менінгіт).
- Інфекції, викликані *E. faecalis* (у комбінації з гентаміцином).
- Лікування і профілактика кластрідіальної інфекції (засіб вибору).
- Менінгококова інфекція (засіб вибору).
- Сифіліс (засіб вибору).
- Лептоспіроз.
- Актиномікоз.
- Як засіб емпіричної терапії при:
 - інфекційному ендокардиті нативного клапану (у комбінації з гентаміцином);
 - абсцедуючій пневмонії (у комбінації з метронідазолом).

2. Бензатин бензилпеніцилін

- Сифіліс.
- Стрептококовий тонзиліт у дітей.
- Скарлатина (лікування і профілактика).
- Профілактика ревматизму.

3. Феноксиметілпеніцилін

- Стрептококовий тонзиліт у дітей.
- Профілактика ендокардиту при стоматологічних процедурах.
- Скарлатина.
- Інфекції порожнини рота і ясен.

4. Оксацилін

- Стафілококові інфекції різної локалізації (засіб вибору).
- Інфекції передбачуваної стафілокової етіології.
- Неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин (фурункул, карбункул, піодермія та ін.).
- Мастити.
- Інфекційний ендокардит у внутрішньовенних наркоманів (засіб вибору).
- Гострий гнійний артрит (засіб вибору).

У даний час застосування оксациліну доцільно виключно при стафілококових інфекціях (в основному позалікарняних).

5. Амоксицилін

Засіб вибору при неускладнених позалікарняних респіраторних інфекціях у дорослих і дітей в амбулаторній практиці; при цих захворюваннях не поступається за ефективністю інгібіторозахищеним амінопеніцилінам. Входить до основної схеми ерадикаційної терапії при виразках шлунка та дванадцятипалої кишки.

- Нетяжкі позалікарняні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів:
 - пневмонія (засіб вибору);
 - загострення хронічного бронхіту;
 - гострий середній отит (засіб вибору);
 - гострий синусит (засіб вибору);

- стрептококовий тонзиліт-ангіна (засіб вибору).
- Кишкові інфекції (дизентерія, сальмонельоз).
- У схемах ерадикації *H. Pylori*.
- Профілактика ендокардиту при стоматологічних втручаннях.

6. Ампіцилін

- Інфекції, викликані *E. faecalis* (засіб вибору).
- Менінгіт, викликаний лістеріями та гемофільною паличкою (у комбінації з аміноглікозидами).
- Інфекції нижніх дихальних шляхів:
 - позалікарняна пневмонія середньотяжкого перебігу (засіб вибору);
 - загострення хронічного бронхіту.
- Вторинний гнійний менінгіт у дітей і немолодих (у комбінації з цефалоспорином III покоління).
- Кишкові інфекції (шигелльоз, сальмонельоз).
- Інфекційний ендокардит нативного клапану (у комбінації з гентаміцином) (засіб вибору).

7. Карбеніцилін

Інфекції, які викликані чутливими до карбеніциліну штамми *P. aeruginosa* (у комбінації з аміноглікозидами або фторхінолонами). В даний час показання до застосування карбеніциліну обмежені у зв'язку з високим рівнем стійкості мікробів до препарату.

8. Урєїдопеніциліни

- Інфекції нижніх дихальних шляхів.
- Інфекції сечовивідних шляхів (ускладнені і неускладнені).
- Інтраабдомінальні інфекції.
- Інфекції шкіри і м'яких тканин.
- Септицемія.
- Гінекологічні інфекції (включаючи ендометрит і аднексит у післяродовому періоді).
- Бактерійні інфекції у пацієнтів з нейтропенією (у комбінації з аміноглікозидами).
- Інфекції кісток і суглобів.
- Змішані інфекції (викликані грампозитивними/грамнегативними мікроорганізмами аеробів і анаеробів).

9. Амоксицилін/клавуланат

- Позалікарняні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів:
 - пневмонія легкого і середнього перебігу;
 - пневмонія деструктивна і абсцедуюча (засіб вибору);
 - загострення хронічного бронхіту (засіб вибору);
 - гострий середній отит;

- гострий синусит;
- загострення хронічного синуситу (засіб вибору);
- рецидивуючий тонзиллофарингіт (засіб вибору);
- епіглотит (засіб вибору).
- Неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин.
- Позалікарняні інтраабдомінальні інфекції (засіб вибору).
- Позалікарняні гінекологічні інфекції органів малого тазу (у комбінації з доксицикліном):
 - ендометрит;
 - сальпігоофорит.
- Рани після укусів тварин (засіб вибору).
- Профілактика в абдомінальній хірургії та акушерстві-гінекології (засіб вибору).

10. Ампіцилін/сульбактам

- Інфекції шкіри і м'яких тканин.
- Позалікарняні інтраабдомінальні інфекції.
- Позалікарняні гінекологічні інфекції.
- Позалікарняна деструктивна або абсцедуюча пневмонія.
- Профілактика в абдомінальній хірургії та акушерстві-гінекології.

11. Тикарцилін/клавуланат

Позалікарняні і нетяжкі госпітальні інфекції поза відділеннями інтенсивної терапії:

- Легені – абсцес, емпієма.
- Інтраабдомінальні, малого тазу.

Алергічні реакції на ПЦЛ

ПЦЛ та інші бета-лактамі антибіотики викликають лікарську алергію частіше за інші лікарські засоби. Алергія до ПЦЛ зазвичай обумовлена продукцією специфічних IgE, а також утворенням імунних комплексів з антитілами інших класів. Алергічні реакції при першому застосуванні ПЦЛ пояснюються наявністю «прихованої сенсibiliзації» малими кількостями ліків у молочних продуктах, материнському молоці, яйцях, рибі, а також перехресними реакціями з грибами, що паразитують на шкірі і нігтях людей.

Розрізняють наступні *типи алергічних реакцій на ПЦЛ*:

- Ранні алергічні реакції: (кропив'янка, анафілактичний шок) – зазвичай виникають протягом 30 хв після застосування препарату. Ці реакції опосередковані IgE і виникають при повторному введенні препарату.
- Відстрочені алергічні реакції також опосередковані IgE, але розвиваються через 2-72 год після повторного застосування препарату. Відстрочені реакції можуть виявлятися кропив'янкою, свербінням, бронхоспазмом, набряком гортані.

- Пізні алергічні реакції розвиваються не раніше, ніж через 72 год і виявляються зазвичай п'ятнисто-папульозним висипом, кропив'янкою, артралгією, лихоманкою. Хоча пізні реакції можуть бути обумовлені IgE, зазвичай в їх основі лежать інші, до цих пір невідомі, імунні механізми.

До рідкісних побічних дій ПЦЛ можна віднести синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайела, інтерстиціальний нефрит, системний васкуліт, гемолітичну анемію, нейтропенію, неврит.

Тести для контролю

1. Застосування оксациліну доцільно при:
 - A. Стафілококових інфекціях.
 - B. Стрептококових інфекціях.
 - C. Пневмококових інфекціях.
 - D. Сифілісі.
2. До пеніцилінів нетривалої дії відносяться:
 - A. Бензилпеніциліну натрієва сіль.
 - B. Біцилін-1.
 - C. Біцилін-3.
 - D. Біцилін-5.
3. Показаннями до призначення бензатин бензилпеніциліну є всі, окрім:
 - A. Сифіліс.
 - B. Стрептококовий тонзиліт у дітей.
 - C. Профілактика ревматизму.
 - D. Інфекції порожнини рота і ясен.

J01D. ІНШІ БЕТА-ЛАКТАМНІ АНТИБІОТИКИ

J01DB. Цефалоспоринові антибіотики

Цефалоспоринові антибіотики є біциклічними з'єднаннями, які складаються з бета-лактамного та дигідротіазинового кілець, що створюють 7-аміноцефалоспоринову кислоту – загальне ядро молекули цефалоспоринів.

Історична довідка

Цефалоспорини (ЦФС) були вперше виділені з культур *Cephalosporium acremonium* у 1945 р. італійським вченим Джузеппе Бротзу, який помітив, що культури продукували речовини, які ефективно знищували збудника тифу *Salmonella typhi*, що має бета-лактамазну активність. Дослідники з університету Оксфорду, виділили цефалоспорин С. Перший антибіотик з групи ЦФС – цефалотин був отриманий американською фармацевтичною компанією «Елі Ліллі» в 1964 р.

Механізм дії ЦФС

ЦФС ковалентно пов'язуються з так званими пеніцилінзв'язуючими білками бактерій – ферментами, відповідальними за синтез пептидогліканів бактеріальної стінки. В результаті цього відбуваються інактивація ферментів, порушення синтезу клітинної стінки і загибель бактерій. Таким чином, ЦФС, як і пеніциліни, є бактерицидними антибіотиками.

Класифікації ЦФС

АТС класифікація

J: ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ

J01 Антибактеріальні засоби для системного використання

J01D Інші бета-лактамні антибіотики

J01DB Цефалоспорини першого покоління

J01DB01 Цефалексин

J01DB04 Цефазолін

J01DB05 Цефадроксил

J01DC Цефалоспорини другого покоління

J01DC02 Цефуроксим

J01DD Цефалоспорини третього покоління

J01DD01 Цефотаксим

J01DD02 Цефтазидим

J01DD04 Цефтріаксон

J01DD08 Цефіксим

J01DD12 Цефоперазон

J01DD13 Цефподоксим

J01DD14 Цефтибутен
 J01DD62 Цефоперазон, комбінації
J01DE Цефалоспорины четвертого покоління
 J01DE01 Цефепім

Інші класифікаційні критерії

ЦФС класифікують залежно від шляху введення (пероральні та парентеральні), спектру антимікробної дії, тривалості дії. Проте найбільш відома *класифікація за поколіннями* – I, II, III, IV, V (табл. 2.54).

Таблиця 2.54

Класифікація ЦФС за поколіннями

Шляхи введення	I покоління	II покоління	III покоління	IV покоління	V покоління
<i>Парентеральні</i>	Цефалотин Цефазолін Цефепірин	Цефуроксим Цефамандол Цефокситин Цефотетан Цефметазол	Цефотаксим Цефтріаксон Цефтазидим Цефтрізоксим Цефоперазон	Цефепім Цефпіром	Цефтобіпрол
<i>Пероральні</i>	Цефалексин Цефадроксил Цефрадин	Цефаклор Цефуроксим аксетил Цефпрозил	Цефіксим Цефтибутен		

Фармакокінетика

Пероральні ЦФС добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), хоча біодоступність окремих препаратів може значно варіювати. Наприклад, для цефіксима вона складає 40-50 %, тоді як у цефалексина, цефадроксила, цефаклора цей показник досягає 95 %. Всмокткування цефаклора, цефіксима і цефтибутена може дещо сповільнюватися у присутності їжі, тому ці лікарські засоби доцільно приймати до їжі. Цефуроксим аксетил під час всмокткування гідролізується з вивільненням активного цефуроксима, причому їжа сприяє цьому процесу; з метою посилення ефективності цей антибіотик слід використовувати під час їжі. Парентеральні ЦФС добре всмоктуються при внутрішньом'язовому введенні. ЦФС розподіляються в багатьох тканинах, органах (окрім простати) і секретах. Високі концентрації накопичуються в легенях, нирках, печінці, м'язах, шкірі, м'яких тканинах, кістках, синовіальній, перикардальній, плевральній і перитонеальній рідині. У жовчі найбільш високі рівні створюють цефтріаксон і цефоперазон. Цефуроксим і цефтазидим добре проникають у внутрішньоочну рідину. Здатність долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і створювати терапевтичні концентрації у лікворі найбільш виражена у ЦФС III покоління – цефотаксима, цефтріаксона і цефтазидима, а також цефепіма, що відноситься до IV покоління. Як наслідок, саме ці лікарські засоби є препаратами вибору для лікування менінгеальних інфекцій. Цефуроксим помірно проходить крізь ГЕБ тільки при запаленні оболонок мозку.

Більшість ЦФС практично не метаболізується, за виключенням цефотаксиму, який біотрансформується з утворенням активного метаболіту. Екскретуються препарати переважно нирками, при цьому в сечі створюються дуже високі концентрації. Цефтріаксон і цефоперазон мають подвійний шлях виведення – нирками і печінкою. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) більшості ЦФС коливається в межах 1-2 год. Триваліший $T_{1/2}$ мають цефіксим, цефтибутен (3-4 год) і цефтріаксон (до 8,5 год), що забезпечує можливість призначати їх всього 1 раз на добу. Фармакокінетичні показники найбільш вживаних пероральних і парентеральних ЦФС представлені в табл. 2.55 і 2.56.

Таблиця 2.55

Фармакокінетика пероральних ЦФС

Антибіотик	Абсорбція (%)	Час напів-виведення (год)	СР _{max} (мг/л)	Ниркова екскреція (%)	Зв'язування з білками (%)
Цефалексин	> 95	0,5-1,2	23,4	91	6-15
Цефрадин	> 95	0,7-2,0	21,3	85	6-20
Цефадроксил	> 95	1,1-2,0	13,7	95	20
Цефаклор	> 95	0,5-1,0	13,1	50-80	25
Цефіксим	40	3,0-4,0	4,8	18	67
Цефуроксим аксетил	37-52	1,0-2,0	6,3	36	33-50

Примітка:

СР_{max} = максимальна плазмова концентрація після перорального вживання ЦФС.

Фармакодинаміка

ЦФС I покоління найбільш активні по відношенню до грам-позитивних коків, включаючи метицилінчутливі стафілококи і стрептококи. Вони не активні відносно ентерококів, метицилінрезистентних штамів стафілококів і лістерій. Пероральні ЦФС I покоління добре всмоктуються в ШКТ, досягаючи терапевтичних концентрацій у плеврі, синовіальній рідині та кістках, за винятком середнього вуха. ЦФС I покоління не слід використовувати при підозрі на бактеріальний менінгіт внаслідок їх поганого проникнення крізь ГЕБ.

ЦФС II покоління подібно до ЦФС I покоління рідко є препаратами першої лінії. Зазвичай вони розглядаються як друга лінія антибіотиків для інфекцій шкіри, м'яких тканин і інфекцій дихального тракту, включаючи пневмонію і гострий бактерійний синусит. ЦФС II покоління зберігають активність відносно грам-позитивних організмів, включаючи штами пеніцилін стійкого *Streptococcus pneumoniae*, але менш активні відносно *S. aureus* порівняно з ЦФС I покоління. Завдяки вищій стабільності проти дії бактерійних бета-лактамаз грам-негативних бактерій ЦФС II покоління володіють підвищеною бактерицидною активністю проти сімейства *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae* і *Moraxella catarrhali*. Проте ЦФС II покоління мають менший спектр активності проти грам-негативних бактерій, на відміну від препаратів III покоління. Терапевтична концентрація ЦФС II покоління досягається в більшості тканин, включаючи плевру, синовіальну рідину та кістки.

Фармакокінетика парентеральних ЦФС

Антибіотик	Час напів- виведення (год)	СР _{max} (мг/л)	Ниркова екскреція (%)	Зв'язування з білками плазми (%)	Проникнення через ГЕБ (%)
I покоління					
Цефазолін	1,2-2,2	188	100	80	1,0-4,0
Цефалотин	0,5-1,0	30	60-95	65	0-50
Цефепірин	0,3-0,5	67	70-94	50	НД
II покоління					
Цефамандол	0,5-2,1	139	60-80	65-75	2,0-8,6
Цефуросим	1,0-2,0	38-64	90-100	33-50	11,6-13,7
Цефокситин	0,7-1,1	125	85	50-80	0,8-22
Цефотетан	2,8-4,6	79-132	80	76-91	28
Цефметазол	1,0	130	85	85	НД
III покоління					
Цефоперазон	1,6-2,6	153	15-30	93	0,8-11,5
Цефотаксим	0,9-1,7	102	40-60	13-38	4,0-54
Цефтазидим	1,4-2,0	69	80-90	5-24	14
Цефтрізоксим	1,4-1,9	85	28-31	58-92	22,6
Цефтріаксон	5,4-10,9	80	33-67	93-96	1,5-7,0
IV покоління					
Цефепім	2,3	18-164	85	20	9
V покоління					
Цефтобіпрол	3	34-33	83	16	НД

Примітка:

НД – немає даних.

ЦФС III покоління активні відносно більшості грамнегативних мікроорганізмів: *Haemophilus influenzae*, *Branchamella catarrhalis*, зокрема лактамазоутворюючих бактерій, більшості штамів ентеробактерій, таких, як *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, а також відносно протеїв. ЦФС III покоління характеризуються обмеженою активністю відносно грампозитивних коків, особливо метицилінчутливих штамів *S. aureus*. ЦФС III покоління не є засобами першої лінії відносно інфекцій, які викликані метицилінстійкими стафілококами і бактерійного запалення центральної нервової системи, яке викликано пеніцилінрезистентними *S. pneumoniae*.

ЦФС IV покоління мають широкий спектр дії відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій, штамів, резистентних до аміноглікозидів і/або цефалоспоринових антибіотиків III покоління. Вони стійкі до гідролізу більшості бета-лактамаз. Ефективні проти метицилінчутливих стафілококів, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *P. aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Providencia* і *Serratia* sp. Проте вони неактивні відносно метицилінрезистентних стафілококів, ентерококів і *Clostridium difficile*.

ЦФС V покоління – на даний час представлені єдиним препаратом цефтобіпрол, який має активність відносно метицилінчутливих штамів *Streptococcus pneumoniae*,

Pseudomonas aeruginosa і сімейства *Enterococci*. Цефтобіпрол стійкий до дії стафілококових бета-лактамаз. Даний антибіотик віднесений до п'ятого покоління ЦФС, хоча наявність даного покоління ЦФС не є загальновизнаною. Цефтобіпрол схвалений до застосування в Канаді, Швейцарії, США, Європейському союзі та Росії.

Механізми резистентності бактерій до ЦФС

Існує три основні механізми:

- Модифікація бактеріальних пеніцилінзв'язуючих білків із зниженням до них афінності ЦФС.
- Порушення проникності зовнішніх структур мікробної клітини і утруднення зв'язування ЦФС з пеніцилінзв'язуючими білками.
- Руйнування бактеріальними бета-лактамазами бета-лактамного кільця ЦФС.

Показання до використання ЦФС у терапевтичній клініці

Пероральна або парентеральна лікарська форма має певне значення для вибору ЦФС у тій або іншій клінічній ситуації. Усі ЦФС IV покоління і більшість препаратів III покоління представлені в парентеральному вигляді, препарати I і II поколінь представлені в основному в пероральній формі у вигляді пігулок, капсул, сиропів. Цефрадин, цефуроксим представлені як в ін'єкційних, так і в пероральних формах. Наявність ЦФС в ін'єкційній і пероральній формах дозволяє починати лікування з парентерального введення з подальшим переходом на пероральний прийом того ж препарату після появи клінічного ефекту. Пероральні форми ЦФС мають деякі переваги в порівнянні з парентеральними, зокрема комфортність прийому (що особливо важливо у дітей). Бактеріальні інфекції з важким перебігом, з високою вірогідністю грамнегативних збудників, особливо на тлі важкої супутньої патології – є загальними показаннями до застосування парентеральних форм ЦФС.

Клінічні показання до застосування різних поколінь ЦФС

ЦФС I покоління

- Інфекції шкіри та м'яких тканин: флегмона, абсцес і інфекція рани, викликані збудниками *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pyogenes*:
 - цефазолін часто використовується у госпіталізованих пацієнтів, цефалексин – переважно у амбулаторних пацієнтів.
- Фарингіт, викликаний *S. pyogenes*:
 - одноразове призначення цефадроксилу ефективно і більш зручне для пацієнтів у порівнянні з пеніциліном і амоксициліном.
- Гострий остеомієліт, викликаний *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*:
 - парентеральне призначення цефазоліну з переходом на пероральний цефалексин є альтернативою захищеним пеніцилінам.
- Хірургічна профілактика переважно проти інфекцій, що викликані *S. aureus*:

- цефазолін використовується для умовно-чистих ран.
- Неускладнена інфекція сечовивідного тракту, викликана такими збудниками, як *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*:
 - цефалексин застосовується у амбулаторних пацієнтів при підтвердженій чутливості збудника до даного препарату.

ЦФС II покоління

- Неускладнений гострий середній отит і гострий бактеріальний синусит, викликані *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*:
 - цефуроксим аксетіл рекомендований як альтернативний антибіотик, проте він менш активний, ніж амоксицилін проти пеніцилінстійкого *Streptococcus pneumoniae*.
- Пневмонія, викликана *S. pneumoniae* (як пеніцилін-чутливими, так і пеніцилін-стійкими штамми), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*:
 - цефпрозил і цефуроксим аксетіл мають помірну активність проти пеніцилін-стійкого *Streptococcus pneumoniae*.
- Інфекція кісток/суглобів (терапія парентеральними ЦФС з переходом на пероральні форми), викликана *S. aureus* (за винятком метицилінрезистентних штамів), *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*:
 - цефпрозил і цефуроксим аксетіл є альтернативними препаратами для даної інфекції, разом із захищеними пеніцилінами і ЦФС I покоління.
- Хірургічна профілактика після шлунково-кишкових і гінекологічних маніпуляцій. Збудники: *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* і анаеробна інфекція:
 - цефокситин часто використовується в даному випадку як профілактичний антибіотик.
- Запальні захворювання органів малого тазу, викликані *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *B. fragilis* і іншими анаеробами:
 - цефокситин у комбінації з пероральним доксицикліном рекомендований Центром з контролю та профілактики захворювань США у госпіталізованих пацієнтів.

ЦФС III покоління

- Ускладнена пневмонія або синусит (наприклад, емпієма плеври або запалення орбітальної клітковини):
 - або цефотаксим, або цефтріаксон у комбінації з кліндаміцином або ванкоміцином.
- Менінгіт, викликаний у новонароджених коліформною флорою (*Escherichia coli* та інші) або стрептококами групи В, а також бактеріями родин *Listeria* або *Enterococci*; у дорослих – менінгококами або пеніцилінчутливими пневмококами:
 - у новонароджених – цефотаксим з ампіциліном;

- у дорослих – ванкоміцин з цефотаксином або цефтріаксоном.
- Затяжний гострий середній отит:
 - цефтріаксон.
- Інфекція, викликана *Neisseria gonorrhea*:
 - цефтріаксон або цефіксим.
- Хвороба Лайма із залученням центральної нервової системи або суглобів:
 - всі ЦФС III покоління.
- Інфекції, які викликані синєгнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*):
 - цефтазидим має перевагу унаслідок меншої ото- і нефротоксичності.
- Лихоманка з нейтропенією.
- Загострення муковісцидозу.

ЦФС IV покоління

Показаннями для антибіотиків цього покоління є важкі, переважно нозокоміальні інфекції, збудниками яких є полірезистентна мікрофлора.

- Інфекція, яка викликана синєгнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*).
- Пневмонія (середньоважка і важка), яка викликана *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* або *Enterobacter spp.*
- Фебрильна нейтропенія (емпірична терапія).
- Ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієло-нефрит), викликані *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.
- Неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, викликані *Staphylococcus aureus* (тільки метіцилінчутливі штами), *Streptococcus pyogenes*.
- Ускладнені інтраабдомінальні інфекції (у комбінації з метронідазолом), які викликані *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*.

ЦФС V покоління

- Лікування ускладнених інфекцій шкіри та її придатків, включаючи викликані метицилінрезистентним золотистим стафілококом.
- Інфікована діабетична стопа без супутнього остеомієліту.

Добові дози та кратність прийому ЦФС

Добові дози та кратність прийому ЦФС представлені в табл. 2.57, 2.58.

Побічна дія ЦФС

За даними державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України, в структурі побічних дій (ПД), які викликають антибіотики та інші проти-мікробні препарати, на ЦФС доводиться 23,1 % випадків. Більше всього випадків зареєстровано при призначенні цефазоліна (45,3 %), цефтріаксона (34,5 %) і цефотаксима (12,0 %). Найбільша кількість ПД наголошувалася при призначенні препаратів

вітчизняного виробництва. Серед системних проявів ПД при застосуванні ЦФС домінують різні алергічні реакції (84,6 %).

Алергічні реакції: анафілактичний шок, набряк Квінке, кореподібний висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, генералізована еритема, макульозно-папульозні висипання, лихоманка, еозинофілія. Особливе значення має перехресна алергія з пеніцилінами, яка обумовлена наявністю в структурі загального як для ЦФС, так і для пеніцилінів бета-лактамного кільця. У людей з підвищеною чутливістю до пеніциліну алергічні реакції на ЦФС розвиваються в 5-6 разів частіше, тому хворі, що мали раніше алергічні реакції на пеніциліни, повинні отримувати ЦФС з обережністю. Представники I і II поколінь частіше викликають ПД, натомість представники III і IV і V поколінь ЦФС – рідше.

Таблиця 2.57

Основні пероральні ЦФС

Міжнародна назва	Лікарська форма	Режим дозування
Цефалексин	Табл. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г. Капс. 0,25 г; 0,5 г. Гран. д/сусп. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл у флак. по 60 мл. Пор. д/р-ру д/прийому всередину 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл; 0,5 г/5 мл у флак.	<i>Дорослі:</i> 0,5-1,0 г кожні 6 год; при стрептококовому тонзилофарингіті – 0,5 г кожні 12 год протягом 10 днів. <i>Діти:</i> 45 мг/кг/добу в 3 прийоми; при стрептококовому тонзилофарингіті – 12,5-25 мг/кг кожні 12 год протягом 10 днів
Цефутоксим аксетіл	Гран. д/сусп. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл у флак. або саше. Табл. 0,125 г; 0,25 г; 0,5 г	<i>Дорослі:</i> 0,25-0,5 г кожні 12 год під час їжі; при стрептококовому тонзилофарингіті – 0,25 г кожні 12 год під час їжі протягом 10 днів. <i>Діти:</i> 30 мг/кг/добу в 2 прийоми під час їжі; при середньому отиті – 40 мг/кг/добу в 2 прийоми під час їжі; при стрептококовому тонзилофарингіті – 20 мг/кг/добу в 2 прийоми під час їжі протягом 10 днів
Цефаклор	Капс. 0,25 г; 0,5 г. Пор. д/сусп. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл у флак. Сусп. д/прийому всередину 0,125 г/5 мл у флак. Гран. 0,125 г; 0,25 г; 0,375 г в пак. Табл. 0,5 г. Табл. 0,375 г; 0,5 г; 0,75 г	<i>Дорослі:</i> 0,25-0,5 г кожні 8 год (при стрептококовому тонзилофарингіті протягом 10 днів). <i>Діти:</i> 20-40 мг/кг/добу в 2-3 прийоми (при стрептококовому тонзилофарингіті протягом 10 днів)
Цефіксим	Капс. 0,1 г; 0,2 г; 0,4 г. Сусп. д/прийому всередину 0,1 г/5 мл. Пор. д/сусп. 0,1 г/5 мл	<i>Дорослі:</i> 0,4 г/добу в 1-2 прийоми. <i>Діти старше 6 міс:</i> 8 мг/кг/добу в 1-2 прийоми
Цефтибутен	Капс. 0,2 г; 0,4 г. Пор. д/сусп. 0,036 г/мл у флак.	<i>Дорослі:</i> 0,4 г/добу в один прийом. <i>Діти:</i> 9 мг/кг/добу в 1-2 прийоми

Основні парентеральні ЦФС

Міжнародна назва	Лікарська форма	Режим дозування
Цефазолін	Пор. д/ін. 0,125 г; 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г; 10,0 г у флак.	<i>В/в і в/м.</i> <i>Дорослі:</i> 2,0-6,0 г/добу в 2-3 введення; для профілактики – 1,0-2,0 г за 0,5-1 год до операції (якщо операція більше 3 год: повторно через 4 год). <i>Діти:</i> 50-100 мг/кг/добу в 2-3 введення
Цефутоксим	Пор. д/ін. 0,25 г; 0,75 г; 1,5 г у флак.	<i>В/в і в/м.</i> <i>Дорослі:</i> 2,25-4,5 г/добу в 3 введення; для профілактики – 1,5 г за 0,5-1 год до операції (якщо операція більше 3 год: повторно через 4 год). <i>Діти:</i> 50-100 мг/кг/добу в 3-4 введення
Цефотаксим	Пор. д/ін. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г у флак.	<i>В/в і в/м.</i> <i>Дорослі:</i> 3,0-8,0 г/добу в 3-4 введення; при менінгіті – 12-16 г/добу в 4-6 введеннь; при неускладненій гонорей – 0,5 г в/м одноразово. <i>Діти:</i> старше 1 міс: 50-100 мг/кг/добу в 2-3 введення; при менінгіті – 0,2 г/кг/добу в 4-6 введеннь
Цефтріаксон	Пор. д/ін. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г у флак.	<i>В/в і в/м.</i> <i>Дорослі:</i> 1,0-2,0 г/добу в одне введення; при менінгіті – 2,0-4,0 г/добу в 2 введення; при гострій гонорей – 0,25 г в/м одноразово. <i>Діти:</i> старше 1 міс: 20-75 мг/кг/добу в 1-2 введення; при менінгіті – 100 мг/кг/добу в 2 введення (але не більше 4,0 г/добу); при гострому середньому отиті – 50 мг/кг в/м, 1-3 ін'єкції (але не більше 1,0 г на введення)
Цефтазидим	Пор. д/ін. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г у флак.	<i>В/в і в/м.</i> <i>Дорослі:</i> 3,0-6,0 г/добу в 2-3 введення (при синьогнійній інфекції – 3 рази на добу). <i>Діти:</i> 30-100 мг/кг/добу в 2-3 введення; при менінгіті – 0,2 г/кг/добу в 3 введення
Цефоперазон	Пор. д/ін. 1,0 г; 2,0 г у флак.	<i>В/в і в/м.</i> <i>Дорослі:</i> 4-12 г/добу у 2 введення (при синьогнійній інфекції кожні 6 год). <i>Діти:</i> 50-100 мг/кг/добу в 2-3 введення
Цефепім	Пор. д/ін. 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г у флак.	<i>В/в і в/м.</i> <i>Дорослі:</i> 2,0-4,0 г/добу в 2 введення
Цефпіром	Пор. д/ін. 1 г у флак.	<i>В/в.</i> <i>Дорослі з нормальною функцією нирок:</i> 1,0-2,0 г/добу в 2 введення через 12 год
Цефтобіпрол	Пор. д/ін. 0,5 г у флак.	<i>В/в.</i> При інфекціях, викликаних грам- і грам+ бактеріями, а також при інфікованій діабетичній стопі без супутнього остеомієліту: 500 мг кожні 8 год протягом 120 хв. При інфекціях, викликаних грам+ бактеріями, виключаючи діабетичну стопу: 500 мг кожні 12 год протягом 60 хв

Серцево-судинна система: флебіт, тромбофлебіт у місці ін'єкції ЦФС.

Центральна нервова система (ЦНС): психомоторне збудження, галюцинації, екстрапірамідний синдром, енцефалопатії (дані ПД частіше виникають при вну-

трішньовенному введенні ЦФС). Хворі з нирковою недостатністю є групою ризику по відношенню розвитку ПД з боку ЦНС.

ШКТ: диспептичні явища, нудота, блювота, діарея (дані ПД частіше виникають при пероральному введенні ЦФС). Описані випадки розвитку псевдомембранозного коліту та кандидозу.

Печінка: підвищення активності трансаміназ (типове ускладнення), медикаментозний гепатоз і внутрішньопечінковий холестаз. У дітей у віці до 1 року описані випадки ядерної жовтяниці.

Сечовивідна система: нефротоксичність, пов'язана з елімінацією деяких ЦФС (особливо I покоління) шляхом екскреції нирковими канальцями. В результаті цього може розвиватися гострий інтерстиціальний нефрит, гострий канальцевий некроз з подальшою гострою нирковою недостатністю. Крім того, ЦФС можуть бути причиною розвитку гематурії і зворотної гострої ниркової недостатності.

Система кровотворення: агранулоцитоз, нейтропенія; рідше – тромбоцитопенія, порушення гемостазу.

Протипоказання до застосування ЦФС

ЦФС не протипоказані в жодному з триместрів вагітності, проте їх застосування повинно бути завжди зважене відповідно до критерію користь/ризик. Жінкам, що годують грудьми, призначення ЦФС повинно бути обмеженим, оскільки вони проникають у грудне молоко і можуть викликати зміну кишкової мікрофлори, сенсibilізацію дитини, шкірний висип, кандидоз.

Абсолютні протипоказання:

- алергія на ЦФС;
- дитячий вік: до 2 місяців – цефепім;
- грудне вигодовування – цефіксим і цефтибутен через відсутність відповідних клінічних досліджень.

Відносні протипоказання:

- гостра і хронічна ниркова недостатність – ЦФС потенційно нефротоксичні, при розвитку ниркової недостатності потрібна корекція дози ЦФС;
- алергічні реакції негайного типу в анамнезі (кропив'янка, анафілактичний шок) на пеніциліни – особливо ЦФС I покоління;
- новонароджені з гіпербілірубінемією, особливо недоношені – цефтріаксон, що має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові, може витіснити із зв'язку з білками білірубін;
- важкі порушення функції печінки – цефоперазон, у зв'язку з підвищеним ризиком гіпопротромбінемії і кровотеч.

Взаємодія ЦФС з іншими лікарськими засобами

Взаємодія ЦФС з іншими препаратами в клініці внутрішніх хвороб представлена в табл. 2.59.

Взаємодія ЦФС з іншими препаратами

ЦФС	Препарат або група препаратів, що взаємодіють з ЦФС	Результат взаємодії
Усі ЦФС	Антикоагулянти (Варфарин)	Підвищення ризику кровотеч
	Пентоксифілін	Підвищення ризику кровотеч
	Протисудомні препарати (особливо похідні вальпроєвої кислоти)	Підвищення ризику кровотеч
	Аміноглікозидні антибіотики	Підвищення ризику нефротоксичності
	Петлеві діуретики	Підвищення ризику нефротоксичності
Цефуроксим аксетил	Антациди	Зменшення всмоктування Цефуроксима аксетіла

Тести для контролю

- Показаннями для призначення ЦФС IV покоління є усе, окрім:
 - Інфекція, викликана *Pseudomonas aeruginosa*.
 - Пневмонія, викликана *Streptococcus pneumoniae*.
 - Фебрильна нейтропенія (емпірична терапія).
 - Інфікована діабетична стопа без супутнього остеомієліту.
- Усе нижчезгадане про цефтобіпрол є вірним, окрім:
 - Єдиний представник ЦФС V покоління.
 - Має активність відносно метіцилінчутливих штамів *Streptococcus pneumoniae*.
 - Застосовується перорально.
 - Стійкий до дії стафілококових бета-лактамаз.
- До цефалоспоринів III покоління належать усі нижчеперераховані, крім:
 - Цефепім.
 - Цефотаксим.
 - Цефтазидим.
 - Цефтріаксон.

J01DF. Монобактами

Історична довідка

Монобактами – моно циклічні бета-лактами. Відносяться до групи бета-лактамічних антибіотиків, але на відміну від пеніцилінів, цефалоспоринових та карбапенемів у хімічній структурі містять не біциклічну, але моноциклічну бета-лактамічну систему. З монобактамі у клінічній практиці застосовується один антибіотик – азтреонам, виділений з культури бактерій *Chmmobacterium-vialaceum* і зареєстрований у кінці 80-х рр. минулого століття. Він має вузький спектр антибактеріальної активності та використовується як альтернативний препарат для лікування інфекцій, викликаних грамнегативною аеробною флорою.

АТС класифікація

J: ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ

J01 Антибактеріальні засоби для системного використання

J01D Інші бета-лактамічні антибіотики

J01DF Монобактами

J01DF01 Азтреонам

Фармакокінетика

Азтреонам застосовується парентерально. Розподіляється у багатьох тканинах і рідинах організму. Проходить крізь гематоенцифалічний бар'єр при запаленні оболонок мозку, через плаценту та проникає у грудне молоко. Незначна частина метаболізується в печінці, екскретується переважно нирками, на 60-75 % в незміненому вигляді. Період напіввиведення за нормальною функцією нирок і печінки складає 1,5-2 год, у хворих з цирозом печінки може збільшуватися до 2,5-3,5 год, з нирковою недостатністю – до 6-8 год. За умов проведення гемодіалізу концентрація азтреонама у крові знижується на 25-60 %.

Фармакодинаміка

Азтреонам має бактерицидний ефект, який пов'язаний з порушенням утворення клітинної стінки бактерій. Своєрідність антимікробного спектру дії обумовлена тим, що він стійкий до багатьох бета-лактамаз, які продукуються грамнегативною аеробною флорою, та в той же час руйнується бета-лактамазами стафілококів, бактероїдів.

Основні клінічні ефекти

Азтреонам впливає на велику кількість мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Morganella*) та *P. aeruginosa*, у тому числі на нозокоміальні штами, стійкі до

аміноглікозидів, уреїдопеніцилінів та цефалоспоринів. Не діє на *Acinetobacter*, *S. maltophilia*, *B. cereus*, грампозитивні коки та анаероби.

Показання до призначення

Азтреонам використовують для лікування інфекцій, викликаних грамнегативними аеробними бактеріями:

- інфекції нижніх дихальних шляхів (позалікарняна та нозокоміальна пневмонія);
- інтраабдомінальні інфекції;
- інфекції органів малого тазу;
- інфекції сечовивідних шляхів;
- інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів;
- сепсис.

Враховуючи вузький спектр антимікробної дії азтреонаму, при емпіричній терапії тяжких інфекцій, його слід призначати у поєднанні з антимікробними препаратами, активними відносно грампозитивних коків (оксацилін, цефалоспорини, лінкозаміди, ванкоміцин) та анаеробів (метронідазол).

Основні методи використання

Дорослі:

- Парентерально – 1,0-2,0 г кожні 6-8 г (при синьогнійній інфекції – до 12 г/доб; при інфекціях сечовивідних шляхів – 1,0 г кожні 8-12 г).

Діти:

- Парентерально – 30 мг/кг кожні 6-8 г, при муковісцидозі – 50 мг/кг кожні 6 г (не більше 8 г/доб).

Побічні реакції

- *ШКТ*: біль або дискомфорт в животі, нудота, блювота, діарея.
- *Печінка*: жовтяниця, гепатит.
- *ЦНС*: головний біль, запаморочення, сплутана свідомість, безсоння.
- *Алергічні реакції* (значно рідше, ніж при використанні інших бета-лактамів): висип, анафілактичний шок.
- *Місцеві реакції*: флебіт при в/в введенні, біль і набряклість у місці ін'єкції при в/м введенні.

Протипоказання

Алергічні реакції на азтреонам в анамнезі.

Запобіжні засоби

- Слід дотримуватися обережності у пацієнтів із алергією негайного типу (анафілактичний шок) на інші бета-лактами. Перехресна алергія на пеніциліни є нехарактерною, описані випадки перехресної алергії на цефтазидім.

- Азтреонам проходить через плаценту та проникає у системний кровотік плоду. Безпека препарату при вагітності не встановлена, та його вживання в цей період небажано.
- Годування грудьми. Азтреонам проникає в грудне молоко в концентрації менше 1 % рівня в сироватці крові матері. Не всмоктується в ШКТ.
- Небажані реакції на азтреонам у дітей можуть бути схожими з такими у дорослих.
- У людей похилого віку у зв'язку з пониженням функції нирок потрібне зменшення дози азтреонаму.
- У пацієнтів з порушеннями функції нирок екскреція азтреонаму сповільнюється, тому потрібне зменшення його дози.
- При цирозі печінки можливо помірне збільшення періоду напіввиведення азтреонаму, тому при використанні високих доз і тривалому лікуванні потрібно зменшення дози препарату на 20-25 %.
- Під час лікування можливе транзиторне підвищення рівня активності трансаміназ, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази та креатиніну в сироватці крові, збільшення часткового тромбoplastинового та протромбінового часу, позитивна реакція Кумбса.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Не рекомендується застосовувати азтреонам у поєднанні з карбапенемами, зважаючи на можливий антагонізм. Не слід змішувати в одному шприці або інфузійній системі з іншими препаратами.

Тести для контролю

1. Назвіть протипоказання до азтреонаму:
 - A. Хворі похилого віку.
 - B. Алергічні реакції на азтреонам в анамнезі.
 - C. Діти.
 - D. Хворі з порушенням функції нирок.
 - E. Хворі з порушенням функції печінки.
2. Назвіть місцеві реакції, які виникають при використанні монобактамів (азтреонаму):
 - A. Флебїт при в/в введенні.
 - B. Біль у місці ін'єкції при в/м введенні.
 - C. Набряклість у місці ін'єкції при в/м введенні.
 - D. Реакцій немає.
 - E. Усе вище перераховане.
3. На які інфекційні збудники впливає азтреонам:
 - A. Acinetobacter.
 - B. B.ceracia.
 - C. Анаероби.
 - D. Грамнегативні аеробні бактерії.
 - E. Грампозитивні коки.

J01DH. Карбапенеми

Карбапенеми (від англ. carbon – «вуглець» і penems – «тип бета-лактамних антибіотиків») – група бета-лактамних антибіотиків, в яких атом сірки в тiazолідиновому кільці молекули пеніциліну замінений на атом вуглецю. Карбапенеми мають ультраширокий спектр 145 антибактеріальної активності, включаючи грампозитивні та грамнегативні аероби і анаероби.

Історична довідка

Першим представником карбапенемів був антибіотик тієнаміцин, виділений з актиноміцет виду *Streptomyces cattleya* в середині 70-х рр. XX століття. Тієнаміцин виявився дуже нестійким, тому в результаті робіт з його удосконалення був отриманий новий антибіотик – іміпенем.

Механізм дії

Як і всі бета-лактамні антибіотики, карбапенеми інгібують пеніцилінзв'язуючі білки бактеріальної стінки, порушуючи, таким чином, її синтез і приводячи до загибелі бактерій.

АТС класифікація

J: ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ

J01 Антибактеріальні засоби для системного використання

J01D Інші бета-лактамні антибіотики

J01DH Карбапенеми

В даний час у клінічній практиці використовуються наступні карбапенеми: іміпенем, меропенем, ертапенем, доріпенем, а також не зареєстровані на Україні паніпенем, біапенем і фаропенем.

Фармакокінетика

Карбапенеми застосовуються тільки парентерально. Добре розподіляються в організмі, створюючи терапевтичні концентрації у багатьох тканинах і секретах. При запаленні оболонок мозку проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Не метаболізуються, виводяться переважно нирками в незміненому вигляді, тому при нирковій недостатності можливе значне уповільнення їх елімінації.

Фармакодинаміка

Карбапенеми стійкі до руйнування бактеріальними бета-лактамазами, що робить їх ефективними відносно багатьох мікроорганізмів, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp. і *Enterobacter* spp., які стійкі до більшості бета-лактамних антибіотиків.

**Фармакокінетичні параметри карбапенемів при внутрішньовенному введенні
(за даними Р. С. Козлова, А. А. Нікуліна, 2009 р.)**

Препарат	Доза, г	C _{max} мг/л	T _{1/2} , год	Пов'язання з білками, %	Виводиться в незміненному вигляді, %
Ертапенем	1	154,9	3,8	92-98	44
Іміпенем	0,5	30-35	1	20	60–70
Меропенем	0,5	26	1	2	70

Спектр дії карбапенемів включає фактично всі клінічно значущі патогенні мікроорганізми:

1. *Грамнегативні аероби*: *Achromobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes* spp., *Bordetella* spp., *Brucella melitensis*, *Campylobacter* spp., *Carnocytophaga* spp., *Citrobacter* spp., *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (включаючи штами, продукуючі бета-лактамази), *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella* spp., *Moraxella* spp., *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus* spp., *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Serratia* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp.

2. *Грампозитивні аероби*: *Bacillus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp., *Pediococcus* spp., *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis* (включаючи штами, що продукують пеніциліназу), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* spp. групи В, *Streptococcus* spp. групи С, G, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*.

3. *Грамнегативні анаероби*: *Bacteroides* spp., *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaomicon*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bilophila wadsworthia*, *Fusobacterium* spp., *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens* (раніше *Bacteroides disiens*), *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella* spp.

4. *Грамнегативні анаероби*: *Actinomyces* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Mobilincus* spp., *Microaerophilic streptococcus*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp.

5. *Інші*: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium smegmatis*.

Мікроорганізми, стійкі до дії карбапенемів, представлені в табл. 2.61.

Особливості фармакодинаміки окремих карбапенемів

Іміпенем/циластатін

Перший з класу карбапенемів, має широкий спектр антибактеріальної дії, який охоплює грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми. Активніший відносно грампозитивних коків, менш активний відносно грамнегативних паличок. Не вико-

ристовується при менінгіті. До недоліків відноситься виражена інактивація в організмі унаслідок гідролізу бета-лактамного кільця ензимом нирок – дегидропептидазою-1. У зв'язку з цим, як самостійний препарат не застосовується, а лише разом із специфічним інгібітором ниркової дегидропептидази – циластатіном.

Таблиця 2.61

Мікроорганізми, стійкі до дії карбапенемів

Представник карбапенемів	Мікроорганізми, стійкі до дії карбапенемів
Іміпенем/циластатін	<i>Xanthomonas maltophilia</i> , деякі штами <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus faecium</i> і стафілококи, резистентні до метициліну
Меропенем	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Enterococcus faecium</i> і стафілококи, резистентні до метициліну
Доріпенем	Стафілококи, резистентні до метициліну, <i>Enterococcus faecium</i> ; <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ; придбану резистентність може мати <i>Burkholderia cepacia</i>
Ертапенем	Метицилін-резистентні стафілококи, багато штамів <i>Enterococcus faecalis</i> і більшість штамів <i>Enterococcus faecium</i>

Меропенем

Характеризується розширеним спектром антимікробної дії, що включає грамнегативні та грампозитивні мікроорганізми. Проявляє високу активність відносно грамнегативних мікробів. *In vitro* діє активніше іміпенема відносно родини *Enterobacteriaceae*, а також проти штамів, резистентних до цефтазідіму, цефотаксиму, цефтріаксону, піперациліну та гентаміцину. Меропенем значно активніший у порівнянні з іміпенемом відносно *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* і *Neisseria spp.* Відносно дії на грамнегативні бактерії меропенем не поступається ципрофлоксацину і перевершує ефективність цефалоспоринов III покоління і гентаміцин. Високою активністю володіє меропенем відносно стрептококів *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*. Активніший за іміпенем відносно клінічних штамів *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Veillonella spp.* і *Peptococcus spp.* На відміну від більшості інших бета-лактамних антибіотиків, меропенем проявляє виражений антибіотичний ефект відносно грамнегативних бацил. Не застосовується при інфекціях кісток і суглобів, бактерійному ендокардиті.

Доріпенем

Має виражену активність *in vitro* відносно аеробів і анаеробних грампозитивних і грамнегативних бактерій. У порівнянні з іміпенемом і меропенемом він в 2-4 рази активніший відносно *Pseudomonas aeruginosa*.

Ертапенем

На відміну від інших карбапенемів, ертапенем не діє на *Pseudomonas* і *Acinetobacter* – мікроорганізми, що є частими збудниками нозокоміальних інфекцій. Призначається для лікування середньо-тяжких і тяжких інфекційних захворювань, викликаних грам(+) і грам(-) мікроорганізмами. Схвалений FDA як препарат вибору для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій і інфекцій шкіри. Схвалення FDA, засноване на даних 13 клінічних досліджень, в яких брало участь 1900 пацієнтів

з ускладненими інтраабдомінальними інфекціями та інфекціями шкіри, позалікарняною пневмонією, ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів і гострими інфекційними захворюваннями органів малого тазу. Результати проведених досліджень продемонстрували, що застосування ертапенема рівнозначно застосуванню цефтріаксона або піперациліна/тазобактама.

Добові дози і кратність прийому карбапенемів представлені в табл. 2.62.

Таблиця 2.62

Добові дози і кратність прийому карбапенемів

Міжнародна назва	Лікарська форма	Режим дозування
Іміпенем/циластатін	Пор. д/інф. 0,5 г у флак. Пор. д/в/м ін. 0,5 г у флак.	<i>В/в.</i> <i>Дорослі:</i> 0,5-1,0 г кожні 6-8 год (але не більше 4,0 г/добу). <i>Діти старше 3 міс.</i> при масі тіла: менше 40 кг – 15-25 мг/кг кожні 6 год; більше 40 кг – як у дорослих (але не більше 2,0 г/добу). <i>В/м.</i> <i>Дорослі:</i> 0,5-0,75 г кожні 12 год. Максимальна добова доза 1,5 г. N.B! Форму для в/м застосування не можна вводити в/в. В/в шлях введення препарату переважно використовувати на початкових етапах терапії бактеріального сепсису, ендокардиту або інших важких і загрозливих життю інфекцій, у т. ч. інфекцій нижніх відділів дихальних шляхів, викликаних <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , і у разі тяжких ускладнень, таких як шок
Меропенем	Пор. д/інф. 0,5 г; 1,0 г у флак.	<i>В/в.</i> <i>Дорослі:</i> 0,5-1,0 г кожні 8 год. При менінгіті 2,0 г кожні 8 год. <i>Діти старше 3 міс:</i> 10-20 мг/кг кожні 8 год; при менінгіті, муковісцидозі – 40 мг/кг кожні 8 год (але не більше 6 г/добу). N.B! При лікуванні перитоніту, підозрі на бактеріальну інфекцію у хворих з нейтропенією, а також септицемії – 1 г в/в кожні 8 год. При лікуванні менінгіту – 2 г в/в кожні 8 год
Доріпенем	Пор. д/інф. 0,5 г; 1,0 г у флак.	<i>В/в.</i> <i>Дорослі:</i> 0,5 г в/в кожні 8 год
Ертапенем	Пор. д/інф. 1,0 г у флак.	<i>В/в, В/м.</i> <i>Дорослі:</i> 1,0 г кожні 12 год. N.B! При внутрішньовенній інфузії тривалість інфузії повинна складати 30 хв. Внутрішньом'язове введення ертапенему може використовуватися як альтернатива внутрішньовенній інфузії

Примітка:

У пацієнтів з порушенням функції нирок доза карбапенемів повинна бути зменшена у відповідності до інструкції із застосування.

Побічна дія карбапенемів

Найчастіші небажані ефекти: головний біль (10 %), діарея (9 %) і нудота (8 %).

Часті ($\geq 1/100$ – $< 1/10$): флебіт, свербіння, висип, підвищення рівнів печінкових ферментів, кандидоз порожнини рота, грибкові інфекції вульви.

Нечасті ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$): коліт, викликаний *Clostridium difficile*, реакції гіперчутливості (анафілактичний шок).

Дуже рідкісні ($\geq 1/100\,000$ – $< 1/10\,000$): нейтропенія.

Алергічні реакції: ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції.

Дерматологічні реакції: свербіння, висип, кропив'янка; рідко – багатоформова (ексудативна) еритема, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

З боку травної системи: болі в животі, нудота, блювота, діарея, псевдомембранозний коліт, зворотне підвищення в крові рівнів білірубіну, трансаміназ.

З боку системи кровотворення: зворотний тромбоцитоз, еозінофілія, тромбоцитопенія, лейкопенія і нейтропенія (включаючи окремі випадки агранулоцитозу).

З боку ЦНС і периферичної нервової системи: головний біль, парестезії.

Місцеві реакції: запалення, тромбофлебіт, біль у місці введення препарату.

Протипоказання до застосування карбапенемів

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів усіх карбапенемів.
- Алергія на бета-лактамі антибіотики в анамнезі, оскільки можлива перехресна алергія аж до розвитку анафілактичного шоку.
- Іміпенем/циластатін і ертапенем у вигляді розчинів для в/м ін'єкцій, виготовлених з використанням лідокаїна гідрохлориду в якості розчинника, протипоказані до застосування у пацієнтів з підвищеною чутливістю до місцевих амідних анестетиків, а також у хворих з важким шоком або порушеннями внутрішньосерцевої провідності.
- Іміпенем/циластатін протипоказаний у пацієнтів з кліренсом креатиніна менше ніж 5 мл/хв/1,73 м^2 , за винятком випадків, коли призначено проведення гемодіалізу.
- Меропенем протипоказаний у віці до 3 місяців.
- Доріпенем і ертапенем протипоказані у віці до 18 років.

Взаємодія карбапенемів з іншими лікарськими засобами

Взаємодія карбапенемів з іншими лікарськими засобами представлена в табл. 2.63.

Показання до використання карбапенемів в терапевтичній клініці (схвалені FDA)

Перед застосуванням карбапенемів рекомендується провести бактеріологічне дослідження, з визначенням їх чутливості до карбапенемів. За відсутності таких даних, або неможливості бактеріологічного дослідження емпіричний вибір препаратів слід проводити на підставі місцевих епідеміологічних даних і структури чутливості мікроорганізмів.

Взаємодія карбапенемів з іншими лікарськими засобами

Представник карбапенемів	Препарат або група препаратів, що взаємодіють з карбапенемами	Результат взаємодії
Всі карбапенеми не можна змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами, включаючи антибіотики		
Всі карбапенеми	Пробенецид	Підвищення концентрації карбапенемів в плазмі. Одночасне застосування не рекомендоване
Іміпенем/циластатін	Аміноглікозиди	Синергічна дія (особливо проти <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
Доріпенем	Вальпроева кислота (входить до складу проти-епілептичних засобів)	Зниження концентрації вальпроевої кислоти в плазмі і підвищення ризику епілептичних випадків

I. Іміпенем/циластатін

1. *Інфекції нижніх дихальних шляхів*, викликані *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Serratia marcescens*, бактеріями родів *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*.

2. *Інфекція сечовивідних шляхів* (ускладнена і неускладнена), викликана *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (штамами, продукуючими пеніциліназу), *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, бактеріями родів *Enterobacter*, *Klebsiella*.

3. *Інтраабдомінальна інфекція*, викликана *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, бактеріями родів *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, включаючи *B. fragilis*.

4. *Інфекції шкіри і м'яких тканин*, викликані *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (штамами, продукуючими пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, бактеріями родів *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, включаючи *B. fragilis*.

5. *Бактеріальна септицемія*, викликана *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (штамами, продукуючими пеніциліназу), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, бактеріями родів *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Bacteroides*, включаючи *B. fragilis*.

6. *Кісткові та суглобові інфекції*, викликані *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (штамами, продукуючими пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis*, родом *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*.

7. *Гінекологічні інфекції*, викликані *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (штамами, продукуючими пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus*

agalactiae, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, бактеріями родів *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*.

8. *Ендокардит*, викликаний *Staphylococcus aureus* (штамами, продукуючими пеніциліназу).

9. *Полімікробна інфекція*, викликана *S. pneumoniae* (пневмонія, септицемія), *S. pyogenes* (шкіра та її придатки) або штамами *S. aureus* (не продукуючими пеніциліназу).

Н.В.! Іміпенем не показаний при менінгіті, оскільки безпека й ефективність іміпенема при цьому захворюванні не встановлені.

II. Меропенем

1. *Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин*, викликані тільки метицилінчутливими штамами *Staphylococcus aureus*, а також викликані збудниками *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* (за винятком ванкоміцин-резистентних штамів), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis* і родом *Peptostreptococcus*.

2. *Інтраабдомінальні інфекції*: ускладнений апендицит і перитоніт, викликані групою зеленящих стрептококів, а також *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron* і родом *Peptostreptococcus*.

3. *Бактеріальний менінгіт (тільки починаючи з 3-х місячного віку)*, викликаний *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Neisseria meningitidis*.

III. Доріпенем

Доріпенем повинен використовуватися тільки проти бактерій з доведеною чутливістю до нього, щоб уникнути розвитку антибіотикорезистентності до карбапенемів. Монотерапія доріпенемом показана при:

1. *Ускладнених інтраабдомінальних інфекціях*, викликаних *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus* і *Peptostreptococcus micros*.

2. *Ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів*, викликаних *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Acinetobacter baumannii*.

IV. Ертапенем

1. *Ускладнені інтраабдомінальні інфекції*, викликані *Escherichia coli*, *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus species*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, or *Bacteroides uniformis*.

2. *Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин, включаючи інфіковану діабетичну стопу без остеомієліту*, викликані *Staphylococcus aureus* (тільки метицилінчутливими

штамами), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Bacteroides fragilis, Peptostreptococcus, Porphyromonas asaccharolytica і Prevotella bivia.

3. *Пневмонія*, викликана Streptococcus pneumoniae (тільки штами, чутливі до пеніциліну), Haemophilus influenzae (тільки бета-лактамаза-негативні штами) або Moraxella catarrhalis.

4. *Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів*, включаючи пієлонефрит, викликаний Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae.

5. *Гострі інфекції малого тазу*, включаючи післяродовий ендометрит, септичний аборт і післяопераційні гінекологічні інфекції, викликані Streptococcus agalactiae, Escherichia coli, Bacteroides fragilis, Porphyromonas asaccharolytica, Peptostreptococcus, Prevotella bivia.

6. *Профілактика інфекції після хірургічного втручання на прямій кишці*.

Тести для контролю

1. Найчастіші небажані ефекти карбапенемів усі нижчезгадані, окрім:
А. Головний біль.
В. Діарея.
С. Нудота.
D. Нейтропенія.
2. Яку функцію має циластатін?
А. Стимуляція дегидропептидази-1 і захист від небажаної дії іміпенему на нирки.
В. Блокада дегидропептидази-1 і захист іміпенему від інактивації.
С. Антисептична дія.
D. Антибіотична дія.
3. При бактеріальному менінгіті, викликаному Neisseria meningitidis, найдоцільніше призначити:
А. Іміпенем.
В. Ертапенемем.
С. Меропенем.
D. Доріпенем.

J01F. МАКРОЛІДНІ АНТИБІОТИКИ

Макролідні антибіотики – це група препаратів з протимікробною активністю, обумовленою наявністю в їх структурі макролідного лактонного кільця.

Історична довідка

У 1949 р. перший представник макролідного ряду антибіотиків – еритроміцин був виділений зі штаму актиноміцет *Saccharopolyspora erythraea*, також відомого під назвою *Streptomyces erythraeus*. Він був створений з метою подолання резистентності пеніциліну в 1953 р. У США еритроміцин вперше надійшов у продаж під назвою Ілозон. У 1981 р. група вчених під керівництвом Нобелівського лауреата Роберта Вудворда вперше отримала еритроміцин А шляхом хімічного синтезу.

Усі подальші після еритроміцину макролідні антибіотики розроблялися з метою подолання недоліків, властивих еритроміцину. Так, кларитроміцин був синтезований групою японських фармацевтів у 1970 р. для подолання нестабільності еритроміцину в кислотному середовищі шлунка.

Механізм дії макролідів

Бактеріальні рибосоми складаються з 2 суб'єдиниць: маленької 30S і великої 50S. Механізм дії макролідів полягає в інгібуванні РНК-залежного синтезу білка, шляхом зворотнього зв'язування з 50S рибосомальною суб'єдинцею чутливих мікроорганізмів. Блокування синтезу білка приводить до порушення зростання і розмноження бактерій, що свідчить про те, що макроліди є переважно бактеріостатичними антибіотиками. В окремих випадках вони можуть проявляти бактерицидну дію за умов високої бактеріальної чутливості і високої концентрації антибіотика. Окрім антибактеріальної, макроліди мають імуномодуючу і помірну протизапальну дію.

Класифікації макролідів

АТС класифікація

J: ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ

J01 Антибактеріальні засоби для системного використання

J01F Макроліди

J01FA01 Еритроміцин

J01FA02 Спіраміцин

J01FA03 Мідекаміцин

J01FA05 Олеандоміцин

J01FA06 Рокситроміцин

J01FA07 Джозаміцин

J01FA08 Тролеандоміцин

J01FA09 Кларитроміцин

J01FA10 Азіроміцин
 J01FA11 Міокаміцин *
 J01FA12 Рокітаміцин *
 J01FA13 Диритроміцин*
 J01FA14 Флуритроміцин*
 J01FA15 Телітроміцин *

* В Україні не зареєстровані.

Інші класифікаційні критерії макролідів

- За хімічною структурою (кількістю атомів вуглецю в макролідному лактонному кільці і способом отримання, табл. 2.64).
- За тривалістю дії (табл. 2.65).
- За поколіннями: макроліди розділяються на I, II, III покоління і кетоліди (табл. 2.66).

Таблиця 2.64

Класифікація макролідів за хімічною структурою

	14-членні	15-членні	16-членні
Природні	Еритроміцин Олеандоміцин	-	Мідекаміцин Спіраміцин Джозаміцин
Напівсинтетичні	Рокситроміцин Кларитроміцин Диритроміцин Флуїтроміцин Телітроміцин	Азітроміцин	Міокаміцин Рокітаміцин

Таблиця 2.65

Класифікація макролідів за тривалістю дії

Короткої дії	Середньої дії	Тривалої дії
Еритроміцин	Кларитроміцин	Азітроміцин
Олеандоміцин	Рокситроміцин	Диритроміцин
Спіраміцин	Флуїтроміцин	
Мідекаміцин	Джозаміцин	
Рокітаміцин		

Таблиця 2.66

Класифікація макролідів за поколіннями

I покоління	II покоління	III покоління	Кетоліди
Еритроміцин Олеандоміцин	Джозаміцин Рокситроміцин Спіраміцин Мідекаміцин Кларитроміцин Диритроміцин	Азітроміцин	Телітроміцин

Азітроміцин відноситься до підгрупи азалідів (у лактонне кільце введений атом азоту) і розглядається як представник III покоління макролідів. У зв'язку з тим, що в останні роки спостерігається антибіотикорезистентність деяких збудників до макро-

лідів, на основі 14-членного лактонного кільця були синтезовані кетоліди – 14-членні макроліди, у яких до лактонного кільця при 3 атомі вуглецю приєднана кетогрупа.

Фармакокінетика

Макроліди відносяться до тканинних антибіотиків, оскільки їх концентрації у сироватці крові значно нижче ніж у тканинах і варіюють у різних препаратів. Найбільш високі сироваткові концентрації макролідів спостерігаються у рокситроміцина, найнижчі – у азитроміцина. При цьому макроліди проникають всередину клітин і створюють високі внутрішньоклітинні концентрації. Погано проходять через гематоенцефалічний і гематоофтальмічний бар'єри. Проходять через плаценту і проникають у грудне молоко.

Макроліди зв'язуються з білками плазми крові різним ступенем. Найбільше зв'язування з білками плазми відзначається у рокситроміцина (більше 90 %), найменше – у спіраміцина (менше 20 %).

Метаболізуються макроліди в печінці за участю мікросомальної системи цитохрому Р-450, метаболіти виводяться переважно з жовчю; ниркова екскреція складає 5-10 %. При цирозі печінки можливе значне збільшення періоду напіввиведення еритроміцину і джозаміцину.

Період напіввиведення препаратів коливається від 1 год (мідекаміцин) до 55 год (азитроміцин). При нирковій недостатності у більшості макролідів (окрім кларитроміцину і рокситроміцину) цей параметр не змінюється.

Параметри фармакокінетики макролідів залежать від класифікаційної приналежності:

- Азитроміцин (15-членний макролід з атомом азоту в структурі молекули) має найбільшу активність проти грамнегативних збудників, кларитроміцин (14-членний макролід) – проти *Helicobacter pylori*, спіраміцин (16-членний) – проти токсоплазм і кріптоспоридій.
- 14-членні макроліди (особливо еритроміцин) мають стимулюючий ефект на моторику ШКТ, що може приводити до диспепсичних розладів, у 16-членних препаратів цього ефекту не спостерігається.
- 14-членні макроліди руйнуються в печінці з утворенням гепатотоксичних нітрузоалканових форм, тоді як при метаболізмі 16-членних препаратів цих форм не утворюється, що відбивається на відсутності гепатотоксичних ускладнень при прийомі 16-членних макролідів.
- 14-членні макроліди пригнічують активність ферментів цитохрому Р-450 в печінці, що приводить до підвищеного ризику виникнення лікарських взаємодій, 16-членні препарати не впливають на активність цитохрома Р-450 і відрізняються мінімальною кількістю лікарських взаємодій.
- 16-членні макроліди зберігають активність проти ряду штамів стафілококів і стрептококів, резистентних до 14- і 15-членних макролідів.

Основні фармакокінетичні параметри макролідів представлені в табл. 2.67, а особливості найбільш поширених перераховані нижче.

Еритроміцин

Всмоктується в ШКТ не повністю. Біодоступність вар'ює від 30 до 65 %, причому значно знижується у присутності їжі. Добре проникає у бронхіальний секрет, жовч. Погано проходить через гематоенцефалічний, гематоофтальмічний бар'єр. Виводиться переважно через ШКТ.

Рокситроміцин

Відмінності від еритроміцину: стабільніша біодоступність (50 %), практично не залежна від їжі; вищі концентрації у крові і тканинах; триваліший період напіввиведення; краща переносимість; менш вірогідні лікарські взаємодії.

Кларитроміцин

Відмінності від еритроміцину: має активний метаболіт – 14-гідрокси-кларитроміцин, за рахунок якого підвищена активність проти *H.influenzae*; найактивніший зі всіх макролідів відносно *H.pylori*; діє на атипові мікобактерії (*M.avium* і ін.), що викликають опортуністичні інфекції при СНІДі. Також кларитроміцину властиві велика кислотостійкість і біодоступність 50-55 %, не залежна від прийому їжі; вищі концентрації у тканинах; триваліший період напіввиведення; краща переносимість; не призначається дітям до 6 міс, вагітним і при годуванні груддю.

Азітроміцин

Відмінності від еритроміцину: активніший відносно *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae* і *H.pylori*; біодоступність (близько 40 %) менше залежить від їжі; вищі концентрації у тканинах (найвищі серед макролідів); має значно триваліший період напіввиведення, що дає можливість призначати препарат 1 раз на день, використовувати короткі курси (1-3-5 днів) при збереженні лікувального ефекту протягом 5-7 днів після відміни; краща переносимість; менш вірогідні лікарські взаємодії.

Спіраміцин

Відмінності від еритроміцину: активний проти деяких пневмококів і бета-гемолітичного стрептококу групи А, резистентних до 14- і 15-членних макролідів; діє на токсоплазми і криптоспоридії; біодоступність 30-40 % не залежить від прийому їжі; створює вищі концентрації у тканинах; краще переноситься; клінічно значущі лікарські взаємодії не встановлені. Як і еритроміцин, може застосовуватися у вагітних.

Джозаміцин

Відмінності від еритроміцину: менш активний проти більшості еритроміциночутливих мікроорганізмів; діє на ряд стафілококів, пневмококів і бета-гемолітичний стрептокок групи А, резистентних до 14- і 15-членних макролідів; більш кислотостійкий, біодоступність не залежить від їжі; рідше викликає небажані реакції з боку ШКТ, іноді може викликати гіпотензію.

Мідекаміцин

Відмінності від еритроміцину: діє на ряд стафілококів, пневмококів і бета-гемолітичний стрептокок групи А, які резистентні до 14- і 15-членних макролідів; краще всмоктується в ШКТ; створює вищі тканинні концентрації; краще переноситься; клінічно значущі лікарські взаємодії не встановлені.

Таблиця 2.67

Основні фармакокінетичні параметри макролідів

Препарат	Стабільність у кислому середовищі	Вплив їжі на всмоктування	Біодоступність, %	C _{max} , мг/л	T _{1/2} , год
Еритроміцин	Низька	Так	30-65	1,9-3,8	1,5-2,5
Кларитроміцин	Висока	Немає	50-55	1,7-1,8	3-7
Рокситроміцин	Висока	Незначне	50	5,4-10,8	10-12
Азітроміцин	Висока	Незначне	40	0,4	55
Спіраміцин	Висока	Немає	30-40	0,4-3,4	4,5-6,5
Джозаміцин	Висока	Немає	Немає даних	2,4-3	0,9-2

Фармакодинаміка

Фармакодинаміка макролідів обумовлена їх власною бактеріостатичною і бактеріцидною дією, а також протизапальним і імуномодуючим ефектами.

Протимікробні ефекти

Спектр дії макролідів достатньо широкий і включає велику кількість Грам+ і Грам- мікроорганізмів (гемофільна паличка, моракселла, пневмокок, гонокок, менінгокок, хелікобактер пілорі, легіонела і ін.). Макроліди дуже ефективні при інфекціях, які викликані внутрішньоклітинними збудниками (хламідії, мікоплазми та ін.), володіють високою активністю відносно основних збудників позалікарняних інфекцій нижніх дихальних шляхів. Макроліди менш активні по відношенню до анаеробів.

Протизапальні й імуномодуючі ефекти

Доведено, що макроліди здатні накопичуватися в нейтрофілах і макрофагах і разом з ними транспортуватися у осередок запалення. Взаємодія макролідних антибіотиків з макрофагами виявляється у вигляді зниження активності свободнорадикального окислення, зменшення виділення запальних і збільшення протизапальних цитокінів, активації хемотаксису і фагоцитозу, поліпшення мукоциліарного кліренсу, зменшення секреції слизу. Застосування макролідів призводить до зниження концентрації імунних комплексів у сироватці крові, прискорює апоптоз нейтрофілів, послаблює реакцію «антиген-антитіло», інгібує секрецію ІЛ-1 – 4, фактору некрозу пухлини, пригнічує ІЛ-5, інгібує вироблення і вивільнення оксиду азоту альвеолярними макрофагами і підсилює продукцію ендогенного кортизолу. Ці особливості разом з активністю проти *Chlamydia pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae* стали підставою для вивчення ефективності цих препаратів при бронхіальній астмі, панбронхіоліті, атеросклерозі і муковісцидозі.

Механізми резистентності бактерій до макролідів

Існує два основні механізми стійкості бактерій до макролідів.

1. Модифікація мішені їх дії

Модифікація мішені дії відбувається унаслідок вироблення бактеріями метилази, що обумовлює резистентність мікроорганізмів до всіх макролідів. Під дією метилази ці антибіотики втрачають здатність зв'язуватися з рибосомами. Цей механізм характерний для *S.aureus*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* і *Bacteroides* spp.

2. Ефлюкс або М-фенотип

Ще один механізм – М-фенотип – пов'язаний з активним виведенням препарату з клітини (ефлюксом), внаслідок чого формується стійкість бактерій до 14- і 15-членних макролідів, причому менш виражена, ніж у попередньому випадку. В той же час при М-фенотипі мікроорганізми зберігають чутливість до 16-членних макролідів, кетолідів, лінкозамідів, стрептограмінів. Ефлюкс характерний для *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *S.aureus*, *Enterococcus* spp.

Показання і принципи використання в терапевтичній клініці

Традиційні показання:

- Кашлюк.
- Дифтерія.
- Скарлатина.
- Інфекції верхніх дихальних шляхів і ЛОР-органів (тонзілофарингіт, синусит, отит).
- Інфекції нижніх дихальних шляхів (особливо «атипова» пневмонія).
- Інфекції шкіри і м'яких тканин (рожа, піодермія), тяжкий вугревий висип.
- Ородентальні інфекції (періодонтит, періостит).
- Інфекції, що передаються статевим шляхом – (хламідіоз, негонококовий уретрит).
- Запальні захворювання органів малого тазу (пов'язані з інфекцією *C.trachomatis*, *U.urealyticum*, *Mycoplasma* spp.).
- Кишкові інфекції, викликані *Campylobacter* spp.

Висока активність *in vitro*, але недостатньо клінічних даних:

- Гонорея.
- Бактерійний вагіноз (*G. vaginalis*).
- Сифіліс (як можлива альтернатива b-лактамам).

Інші показання:

- Ерадикація *Helicobacter pylori*.
- Токсоплазмоз.
- *Mycobacterium avium* complex-інфекція – профілактика і лікування.
- Криптоспоридіоз.

Профілактичне застосування:

- Профілактика кашлюку у контактних осіб.
- Профілактика дифтерії у контактних осіб (як альтернатива пеніциліну).
- Санація носіїв менінгококу.
- Щорічна профілактика ревматизму при алергії на пеніцилін.
- Профілактика інфекційних ускладнень при стоматологічних процедурах.

Добові дози та кратність прийому макролідів

В Україні зареєстрована велика кількість пероральних макролідів, зокрема 14- (рокситроміцин, еритроміцин, кларитроміцин), 15- (азітроміцин) і 16-членні (мідекаміцин, спіраміцин). У той самий час всього чотири макролідних антибіотики зареєстровані у вигляді парентеральної форми випуску: Роваміцин, Клацид, Сумамед і Азітроміцин-нортон. Фармакокінетика парентеральних макролідів практично не відрізняється від пероральних форм, унаслідок чого ін'єкційні препарати слід застосовувати як монотерапію тільки в тих випадках, коли використання пероральних антибіотиків з різних причин неможливе.

Парентеральні макроліди в комбінації з іншими антибіотиками повинні застосовуватися за певними показаннями: важкий перебіг позалікарняної пневмонії і інфекційних захворювань малого тазу (обмежений перитоніт, ендометрит і ін.). Згідно з наказом МОЗ України № 128, саме IV групі пацієнтів (з важким перебігом пневмонії за відсутності чинників ризику інфікування *P. Aeruginosa*) доцільне внутрішньовенне введення β-лактамного антибіотика в комбінації з парентеральним макролідом. З урахуванням фармакокінетичних характеристик (одноразове введення протягом доби) оптимальним є поєднання цефтріаксона і азітроміцина.

Добові дози макролідів, зареєстрованих в Україні, і кратність їх прийому наведені в табл. 2.68.

Побічна дія

Макроліди є однією з найбезпечніших груп антимікробних препаратів. Найчастіше побічна дія макролідів зв'язана із застосуванням еритроміцину. До найбільш характерних побічних реакцій при застосуванні макролідів відносять наступні.

ШКТ: біль або дискомфорт в животі, нудота, блювота, діарея (частіше за інших їх викликає еритроміцин, що надає прокінетичну дію, найрідше – спіраміцин і джозаміцин).

Печінка: транзиторне підвищення активності трансаміназ (холестатичний гепатит), які можуть виявлятися жовтяницею, лихоманкою, загальним нездужанням, слабкістю, болем у животі, нудотою, блювотою (частіше при застосуванні еритроміцину і кларитроміцину, дуже рідко при використанні спіраміцина і джозаміцина).

Центральна нервова система: головний біль, запаморочення, порушення слуху (рідко при внутрішньовенному введенні великих доз еритроміцину або кларитроміцину).

Добові дози макролідів, зареєстрованих в Україні, і кратність їх прийому

Макролід	Лікарська форма	Режим дозування
Еритроміцин	Табл. 0,1 г; 0,2 г; 0,25 г і 0,5 г. Гран. д/сусп. 0,125 г/5 мл; 0,2 г/5 мл; 0,4 г/5 мл. Свічки, 0,05 г і 0,1 г (для дітей). Сусп. д/прийому всередину 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл. Пор. д/ін. 0,05 г; 0,1 г; 0,2 г у флаконі	<i>Всередину.</i> <i>Дорослі:</i> 0,25-0,5 г кожні 6 год; при стрептококовому тонзилофарингіті – 0,25 г кожні 8-12 год; для профілактики ревматизму – 0,25 г кожні 12 год. <i>Діти:</i> старше 1 міс: 40-50 мг/кг/доб в 3-4 прийоми (можна застосовувати ректально). <i>В/в.</i> <i>Дорослі:</i> 0,5-1,0 г кожні 6 год. <i>Діти:</i> 30 мг/кг/добу в 2-4 введення. Перед в/в введенням разову дозу розводять як мінімум в 250 мл 0,9 % р-ну натрію хлориду, вводять протягом 45-60 хв
Кларитроміцин	Табл. 0,25 г і 0,5 г. Пор. д/сусп. 0,125 г/5 мл. Пор. д/ін. 0,5 г у флаконі	<i>Всередину.</i> <i>Дорослі:</i> 0,25-0,5 г кожні 12 год; для профілактики ендокардиту – 0,5 г за 1 год до процедури. <i>Діти старше 6 міс:</i> 15 мг/кг/добу в 2 прийоми; для профілактики ендокардиту – 15 мг/кг за 1 год до процедури. <i>В/в.</i> <i>Дорослі:</i> 0,5 г кожні 12 год. Перед в/в введенням разову дозу розводять як мінімум в 250 мл 0,9 % р-ну натрію хлориду, вводять протягом 45-60 хв
Рокситроміцин	Табл. 0,05 г; 0,1 г; 0,15 г; 0,3 г	<i>Всередину.</i> <i>Дорослі:</i> 0,3 г/добу в 1 або 2 прийоми. <i>Діти:</i> 5-8 мг/кг/добу в 2 прийоми
Азітроміцин	Капс. 0,25 г. Табл. 0,125 г; 0,5 г. Пор. д/сусп. 0,2 г/5 мл у флак. по 15 мл і 30 мл; 0,1 г/5 мл у флак. по 20 мл. Сироп 100 мг/5 мл; 200 мг/5 мл	<i>Всередину.</i> <i>Дорослі:</i> 0,5 г/добу протягом 3 днів або в 1-й день 0,5 г, 2-5-й дні, – по 0,25 г, в один прийом; при гострому хламідійном уретриті і цервіциті – 1,0 г одноразово. <i>Діти:</i> 10 мг/кг/добу протягом 3 днів або в 1-й день – 10 мг/кг, 2-5-й дні – по 5 мг/кг, в один прийом; при гострому середньому отиті 30 мг/кг одноразово або 10 мг/кг/добу протягом 3 днів
Спіраміцин	Табл. 1,5 млн МО і 3 млн МО. Гран. д/сусп. 1,5 млн МО; 375 тис. МО; 750 тис. МО в пак. Пор. ліоф. д/ін. 1,5 млн МО	<i>Всередину.</i> <i>Дорослі:</i> 6-9 млн МО/доб в 2-3 прийоми. <i>Діти:</i> маса тіла до 10 кг – 2-4 пак. по 375 тис. МО в добу в 2 прийоми; 10-20 кг – 2-4 пак. по 750 тис. МО в добу в 2 прийоми; більше 20 кг – 1,5 млн МО/10 кг/доб в 2 прийоми. <i>В/в.</i> <i>Дорослі:</i> 4,5-9 млн МО/добу в 3 введення. Перед в/в введенням разову дозу розчиняють в 4 мл води для ін'єкцій, а потім додають 100 мл 5 % р-ну глюкози; вводять протягом 1 год
Джозаміцин	Табл. 0,5 г. Сусп. 0,15 г/5 мл у флаконах по 100 мл і 0,3 г/5 мл у флаконах по 100 мл	<i>Всередину.</i> <i>Дорослі:</i> 0,5 г кожні 8 год. <i>Діти:</i> 30-50 мг/кг/добу в 3 прийоми
Мідекаміцин	Табл. 0,4 г	<i>Всередину.</i> <i>Дорослі і діти старше 12 років:</i> 0,4 г кожні 8 год

Серце: подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (рідко).

Місцеві реакції: флебіт і тромбофлебіт при внутрішньовенному введенні, викликані місцевопоздражуючим ефектом (макроліди не можна вводити в концентрованому вигляді і струйно, вони вводяться тільки шляхом повільної інфузії).

Алергічні реакції (висип, кропив'янка та ін.) зустрічаються дуже рідко.

Протипоказання до застосування макролідів

Протипоказання до застосування макролідів наведені в табл. 2.69.

Таблиця 2.69

Протипоказання до застосування макролідів

Протипоказання	
Абсолютні	Відносні
<ul style="list-style-type: none"> – Гіперчутливість негайного типу – всі препарати. – Вагітність – кларитроміцин, еритроміцин – Дитячий вік: до 2 місяців – рокситроміцин до 6 місяців – кларитроміцин, до 14 років – диритроміцин до 16 років – азитроміцин 	<ul style="list-style-type: none"> – Вагітність – мідекаміцин, рокситроміцин, азитроміцин. – Грудне вигодовування – азитроміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, еритроміцин, рокситроміцин. – Тяжкі порушення функції печінки – азитроміцин, еритроміцин, рокситроміцин, мідекаміцин, кларитроміцин

Взаємодія макролідів з іншими лікарськими засобами

Макроліди, інгібуючи печінкові ферменти монооксигеназної системи, підвищують ризик розвитку небезпечних для життя побічних ефектів непрямих антикоагулянтів, теофіліну, вальпроєвої кислоти, карбамазепіну, препаратів спорин'ї, циклоспоріну, дізопіраміді, бромокріптіну, левоміцетину, циметидину, метилпреднізолону і ін.

Макроліди не рекомендується змішувати в одному шприці з вітамінами групи В, аскорбіновою кислотою, цефалотином, тетрацикліном, левоміцетином, гепарином, діфеніном, оскільки утворюється осад.

В табл. 2.70 представлена **взаємодія макролідів з іншими препаратами**.

Таблиця 2.70

Взаємодія лікарських засобів різних груп з препаратами групи макролідів

Макролід	Препарат, що взаємодіє з макролідом	Результат взаємодії
1	2	3
Всі макроліди	Дігосин	Підвищення небезпеки передозування дігосина (порушення серцевого ритму)
	Терфенадин Астемізол Цизаприд	Ризик тяжких порушень серцевого ритму
	Лінкозаміди Левоміцетин	Можливість конкуренції, зважаючи на схожий механізм дії

1	2	3
Диритроміцин	Контрацептиви, що містять естроген	Знижується ефективність контрацептивів
	Блокатори H ₂ -гістамінових рецепторів	Підвищується концентрація диритроміцина у крові, потрібне зменшення дози
Кларитроміцин	Рифампіцин Рифабутин Азидотимідин	Зменшується концентрація кларитроміцина у крові, потрібне збільшення дози
Рокситроміцин	Пімозид	Небезпека тахіаритмії
Еритроміцин Рокситроміцин Джозаміцин Азітроміцин Спіраміцин Кларитроміцин	Препарати спорин'ї	Ризик ерготизму – спазм периферичних судин, можлива ішемія і гангрена кінцівок
Еритроміцин Рокситроміцин Азітроміцин	Бромокриптин	Нудота, блювота, запаморочення, ортостатична гіпотензія, сонливість, галюцинації
Еритроміцин	Вальпроєва кислота	Поява сонливості
Еритроміцин Кларитроміцин Мідекаміцин Азітроміцин	Варфарин	Підвищення ризику кровотеч
Еритроміцин Кларитроміцин Джозаміцин Мідекаміцин Азітроміцин	Карбамазепін	Підвищення ризику токсичної дії карбамазепіна (затримка сечі, серцево-судинні порушення, атаксія, судоми, пригнічення дихання)
Еритроміцин	Метилпреднізолон	Пролонгація дії метилпреднізолону
Еритроміцин Рокситроміцин Кларитроміцин Джозаміцин Азітроміцин	Теофілін	Підвищення ризику токсичної дії теофіліну (нудота, блювота, головний біль, запаморочення, тахікардія, судоми, колапс)
Еритроміцин Рокситроміцин Азітроміцин	Бензодіазепіни	Посилення токсичних ефектів і седативної дії бензодіазепінів
Еритроміцин Рокситроміцин Джозаміцин Мідекаміцин	Циклоспорин	Підвищення нефротоксичності циклоспорина
Еритроміцин Олеандоміцин	Левоміцетин Аміноглікозиди Глікопептиди	Зростає ототоксичність
Еритроміцин Азітроміцин	Ловастатин	Ризик розвитку тяжкої міопатії і рабдоміолізу
Еритроміцин	Ізоніазид	Можлива анемія
Еритроміцин	Кетоконазол	Небезпека тахіаритмії

Тести для контролю

1. До якого покоління макролідів належить азитроміцин?
 - A. I покоління.
 - B. II покоління.
 - C. III покоління.
 - D. IV покоління.
2. В чому полягає механізм дії усіх макролідів?
 - A. Інгибуванні РНК-залежного синтезу білка шляхом зв'язування з 50S рибосомальною суб'єдиницею.
 - B. Інгибуванні РНК-залежного синтезу білка шляхом зв'язування з 30S рибосомальною суб'єдиницею.
 - C. Інгибуванні РНК-залежного синтезу білка шляхом зв'язування з 50S та 30S рибосомальними суб'єдиницями.
 - D. Інгибуванні пеніцилінзв'язуючих білків бактеріальної стінки.
3. Відносно якого збудника серед усіх макролідів найактивніший Кларитроміцин?
 - A. *N. meningitidis*.
 - B. *H. pylori*.
 - C. *H. influenzae*.
 - D. *S. Aureus*.

J01G. АМІНОГЛІКОЗИДИ

Аміноглікозиди – група антибіотиків із загальної хімічної побудовою – наявності в молекулі аміноцукру, сполученого глікозидним зв'язком з аміноциклічним кільцем. Основне клінічне значення полягає в активності відносно грамнегативних бактерій (кишкової палички, сальмонел, шигел, протей, клебсієл, ентеро-бактерій, серацій), аеробів і стафілококів (зокрема метицилінрезистентних).

Першим аміноглікозидом був стрептоміцин, виділений у 1944 р. з актиноміцета *Streptomyces griseus*. У 1957 р. виділено канаміцин.

На зорі ери антибіотикотерапії стрептоміцин, разом з пеніциліном, застосовували практично безконтрольно, у тому числі при банальних інфекціях, що сприяло наростанню стійкості збудників банальних інфекцій до нього і появу часткової перехресної стійкості до інших аміноглікозидів.

Згодом стрептоміцин через високу ототоксичність і нефротоксичність, швидкий розвиток стійкості до нього більшості збудників, став застосовуватися майже виключно у складі комбінованих режимів специфічної хіміотерапії туберкульозу, а також деяких рідкісних, майже ліквідованих у даний час інфекцій, таких, як чума, а основним вживаним аміноглікозидом у решті клінічних ситуацій на тривалий час став канаміцин.

Класифікації аміноглікозидів

АТС класифікація

J: ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ

J01 Антибактеріальні засоби для системного використання

J01G Аміноглікозиди

J01GA Стрептоміцини

J01GA01 Стрептоміцин

J01GB Інші аміноглікозиди

J01GB01 Тобраміцин

J01GB03 Гентаміцин

J01GB04 Канаміцин

J01GB06 Амікацин

J01GB07 Нетилміцин

J01GB08 Сизоміцин

Класифікація аміноглікозидів за поколіннями (табл. 2.71).

Таблиця 2.71

Класифікація аміноглікозидів

I покоління	II покоління	III покоління
Стрептоміцин	Гентаміцин	Амікацин
Неоміцин	Тобраміцин	
Канаміцин	Нетилміцин	

Фармакокінетика

При прийомі всередину аміноглікозиди практично не всмоктуються в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), тому застосовуються парентерально (окрім неоміцину) – внутрішньом'язово, внутрішньовенно, інтраперітонеально та інтраплеврально. В порівнянні з бета-лактамами і фторхінолонами гірше проходять через тканинні бар'єри (гематоенцефалічний, тощо).

Аміноглікозиди розподіляються в позаклітинній рідині, включаючи сироватку крові, ексудат абсцесів, асцитичну, перикардіальну, плевральну, синовіальну, лімфатичну і перитонеальну рідини, створюють нижчі концентрації у бронхіальному секреті, жовчі, грудному молоці. Високі рівні спостерігаються в органах з хорошим кровопостачанням: печінці, легенях, нирках (де вони накопичуються в корковій речовині).

Після внутрішньом'язового введення всмоктуються швидко і повністю. Пікові концентрації розвиваються через 30 хв після закінчення внутрішньовенної інфузії і через 0,5-1,5 год після внутрішньом'язового введення. $T_{1/2}$ всіх препаратів – 2-3,5 год. У новонароджених у зв'язку з незрілістю нирок $T_{1/2}$ зростає до 5-8 год.

У печінці не метаболізуються. Виводяться в незміненому вигляді нирками. При нормальній функції нирок період напіввиведення більшості аміноглікозидів складає близько 2 год. У процесі виведення нирками створюються дуже високі концентрації аміноглікозидів у сечі, в 5-10 разів вище за концентрацію в плазмі крові та, як правило, мінімальні бактерицидні концентрації, що на багато разів перевищують для більшості грампозитивних збудників сечових інфекцій. Завдяки цьому аміноглікозиди високоактивні при інфекціях сечових шляхів (пієлонефритах, циститах, уретритах). При нирковій недостатності період напіввиведення значно збільшується і може відбутися кумуляція (накопичення) антибіотика.

Також достатньо високі концентрації аміноглікозидів створюються в ендолімфі внутрішнього вуха, чим пояснюється їх виборча токсична дія на нирки та орган слуху. Разом з тим саме ця властивість робить аміноглікозиди препаратами вибору при важкому гострому бактерійному нефриті та гострому лабіринтиті (запаленні внутрішнього вуха).

Аміноглікозиди можуть всмоктуватися при місцевому застосуванні на опікових поверхнях, виразках або ранах (розчини або мазі). При цьому може виявитися системна токсичність (ото- або нефротоксичність).

Фармакодинаміка

Аміноглікозиди мають бактерицидну дію, яка пов'язана з утворенням незворотних ковалентних зв'язків з білками 30S-субодиницями бактерійних рибосом, що приводить до порушення біосинтезу білка в рибосомах, викликаючи при цьому розрив потоку генетичної інформації у клітині. Завдяки цьому вони проявляють швидкий терапевтичний ефект при більшості важких інфекцій, які викликані чутливими до них

мікроорганізмами, та їх клінічна ефективність значно менше залежить від стану імунітету хворого, ніж ефективність бактеріостатиків. Це робить їх одними з препаратів вибору при важких інфекціях, пов'язаних з глибоким пригніченням імунітету (табл. 2.72).

Таблиця 2.72

Спектр активності аміноглікозидів

Грам (+) коки	Стафілококи, включаючи PRSA і деякі MRSA (аміноглікозиди II-III поколінь); стрептококи й ентерококи помірно чутливі до стрептоміцину і гентаміцину
Грам (-) коки	Гонококи, менінгококи – помірно чутливі
Грам (-) палички	<i>E.coli</i> , протей (аміноглікозиди I-III поколінь), клебсієлли, ентеробактери, серації (аміноглікозиди II-III поколінь); <i>P.aeruginosa</i> (аміноглікозиди II-III поколінь)
Мікобактерії	<i>M.tuberculosis</i> (стрептоміцин, канаміцин і амікацин)
Анаероби стійкі	

Для дії аміноглікозидів необхідні аеробні умови (наявність кисню) як усередині бактерійної клітини-мішені, так і в тканинах інфекційного вогнища. Тому аміноглікозиди не діють на анаеробні мікроорганізми, а також недостатньо ефективні в органах, де погане постачання крові, кисню або в некротизованих (омертвілих) тканинах, у порожнинах абсцесів і кавернах.

Аміноглікозиди мають широкий спектр антимікробної дії, що включає більшість грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Окремі антибіотики аміноглікозидної групи активні відносно синьогнійної палички та найпростіших.

За ступенем зменшування антибактеріальної дії аміноглікозиди можна розташувати таким чином: амікацин > нетилміцин > сизоміцин > гентаміцин > тобраміцин > стрептоміцин > неоміцин > канаміцин > мономіцин.

Аміноглікозиди першого покоління. Широко застосовують тільки канаміцин. Стрептоміцин в основному використовують як протитуберкульозний препарат. Неоміцин і мономіцин у зв'язку з високою токсичністю парентерально не застосовують і призначають всередину при кишкових інфекціях, а також для передопераційної «стерилізації» кишківника та місцево. Канаміцин, найменше токсичний з препаратів першого покоління, поступається аміноглікозидам другого і третього покоління в активності по відношенню до пневмококів, ентерококів і багатьом внутрішньолікарняним грамнегативним штамам бактерій, не діє на синьогнійну паличку.

Аміноглікозиди другого покоління активні відносно синьогнійної палички, діють на штами мікроорганізмів, що виробили стійкість до аміноглікозидів першого покоління.

Гентаміцин діє на мікрофлору, стійку до канаміцину, деякі штами синьогнійної палички, перевершує тобраміцин по активності відносно ентерококів і серацій, але поступається йому в антипсевдомонадній активності, володіє більшою нефротоксичністю.

Тобраміцин у порівнянні з гентаміцином менш нефротоксичний.

Сизоміцин – найбільш активний препарат серед аміноглікозидів другого покоління.

Нетилміцин має меншу в порівнянні з іншими аміноглікозидами ото- і нефротоксичність.

Аміноглікозиди третього покоління активніші відносно синьогнійної палички. Вторинну стійкість до них мікрофлори зустрічають значно рідше, ніж до препаратів першого і другого покоління.

Механізми резистентності бактерій до аміноглікозидів

Стійкість мікроорганізмів до стрептоміцину розвивається значно швидше, ніж до інших аміноглікозидів, і частково перехресна. Стрептоміцинорезистентні штами в більшості випадків чутливі до всіх інших аміноглікозидів. Штами, стійкі до стрептоміцину, мономіцину і неоміцину, часто зберігають чутливість до гентаміцину та інших нових аміноглікозидів.

Швидкість розвитку резистентності до антибіотиків цієї групи у бактерій різних видів неоднакова.

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

- *Емпірична терапія* (в більшості випадків призначають у поєднанні з бета-лактамами, глікопептидами або антианаеробними препаратами, залежно від передбачуваних збудників):
 - Сепсис неясної етіології.
 - Інфекційний ендокардит.
 - Посттравматичні та післяопераційні менінгіти.
 - Лихоманка у пацієнтів з нейтропенією.
 - Нозокоміальна пневмонія (включаючи вентиляційну).
 - Пієлонефрит.
 - Інтраабдомінальні інфекції.
 - Інфекції органів малого тазу.
 - Діабетична стопа.
 - Післяопераційний або посттравматичний остеомієліт.
 - Септичний артрит.
- *Місцева терапія*:
 - Інфекції очей – бактерійний кон'юнктивіт і кератит.
- *Специфічна терапія*:
 - Чума (стрептоміцин).
 - Туляремія (стрептоміцин, гентаміцин).
 - Бруцельоз (стрептоміцин).
 - Туберкульоз (стрептоміцин, канаміцин).

– *Антибіотикопрофілактика:*

- Деконтамінація кишківника перед плановими операціями на товстій кишці (неоміцин або канаміцин у поєднанні з еритроміцином).

Аміноглікозиди легко проникають у позаклітинні простори, а також у плевральну, перитонеальну і синовіальну рідини. Проте вони погано проникають у спинномозкову рідину (ліквор) і в рідкі середовища ока, а також у тканини простати. Тому вони неефективні при системному введенні при менінгітах і енцефаліті, офтальмітах, простатитах, навіть викликаних чутливими до них мікроорганізмами. При менінгіті й енцефаліті, що викликані чутливими мікроорганізмами, може практикуватися ендолюмбальне введення.

Добові дози та кратність прийому аміноглікозидів

Клінічна ефективність аміноглікозидів у більшості випадків залежить від їх пікової концентрації у плазмі крові, а не від підтримки постійної концентрації, тому в більшості клінічних ситуацій їх можна вводити 1 раз на добу. При цьому знижується нефротоксичність, а терапевтичний ефект не змінюється. Проте при важких інфекціях, таких, як бактерійний ендокардит, сепсис, важкі пневмонії, менінгіт, період новонародженості такий режим введення неприпустимий і слід віддавати перевагу класичному режиму, при якому стрептоміцин, канаміцин і амікацин вводяться 2 рази на добу, а гентаміцин, тобраміцин і нетилміцин – 2-3 рази на добу.

При одноразовому введенні аміноглікозиди краще за все вводити внутрішньовенно краплинно протягом 15-20 хв, оскільки внутрішньом'язово важко ввести великий об'єм препарату. В деяких випадках, наприклад, при важкому сепсисі, доцільна цілодобова внутрішньовенна інфузія аміноглікозиду, яка підтримує його постійний бактерицидний рівень в плазмі.

На вибір дози аміноглікозидів впливають такі чинники, як маса тіла пацієнта, локалізація і тяжкість перебігу інфекції, функція нирок (табл. 2.73).

Добові дози аміноглікозидів і кратність їх прийому підсумовані в табл. 2.74.

Терапевтичний лікарський моніторинг прийому аміноглікозидів

Оскільки фармакокінетика аміноглікозидів нестабільна і залежить від ряду чинників, для досягнення максимального клінічного ефекту при зменшенні ризику розвитку побічних реакцій проводять терапевтичний лікарський моніторинг. При цьому визначають пікові та залишкові концентрації аміноглікозидів у сироватці крові. Пікові концентрації (через 60 хв після в/м або через 15-30 хв після закінчення в/в введення), від яких залежить ефективність терапії, при звичайному режимі дозування повинні складати для гентаміцину, тобраміцину і нетилміцину не менше 6-10 мкг/мл, для канаміцину і амікацину – не менше 20-30 мкг/мл.

Чинники, що визначають дозу аміноглікозидів

Чинник	Доза аміноглікозидів
Маса тіла пацієнта	Дози у дорослих і дітей старше 1 міс: стрептоміцин, канаміцин, амікацин – 15-20 мг/кг/добу в 1-2 введення; гентаміцин, тобраміцин – 3-5 мг/кг/ добу в 1-2 введення; нетилміцин – 4-6,5 мг/кг/ добу в 1-2 введення
Ожиріння/ виснаження	Оскільки аміноглікозиди розподіляються в позаклітинній рідині і не накопичуються в жировій тканині, їх дози при ожирінні слід зменшувати. У разі перевищення ідеальної маси тіла від 25 % дозу, розраховану на фактичну масу тіла, слід знизити на 25 %, а у виснажених пацієнтів, навпаки, збільшити на 25 %
Вік	Необхідно зменшувати дозу аміноглікозидів у людей похилого віку, враховуючи вікове зниження клубочкової фільтрації. Новонароджені повинні отримувати відносно велику на кг маси тіла дозу, оскільки у них збільшений об'єм розподілу – у новонароджених доза аміноглікозидів і кратність введення залежать від двох чинників: ступеня недоношеності та постнатального віку. Це пов'язано з незрілістю функції нирок, становлення якої відбувається після народження
Функція нирок	Аміноглікозиди виділяються в незміненому вигляді з сечею, і при порушенні функції нирок необхідно знижувати їх добову дозу, контролюючи кліренс ендogenous креатиніну (клубочкова фільтрація) перед призначенням препарату і кожні 2-3 дні прийому. Зниження кліренсу креатиніну від 25 % від початкового рівня свідчить про можливу нефротоксичну дію аміноглікозидів, і при подальшому зниженні від 50 % їх треба відмінити. При нирковій недостатності перша разова доза гентаміцину, тобраміцину і нетилміцину складає 1,5-2 мг/кг, амікацину – 7,5 мг/кг
Тяжкість і локалізація інфекції	При менінгіті, пневмонії, сепсисі призначають максимальні дози; при пієлонефриті, бактерійному ендокардиті – середні дози. Особливо високі дози вводять пацієнтам з муковісцидозом і при опіках, оскільки у них значно порушений розподіл аміноглікозидів, але при цьому бажано визначати концентрацію аміноглікозидів у крові

Залишкові концентрації (перед черговим введенням), які свідчать про ступінь кумуляції аміноглікозидів і дозволяють контролювати безпеку терапії, для гентаміцину, тобраміцину і нетилміцину повинні бути менші 2 мкг/мл, канаміцину і амікацину – менші 10 мкг/мл. Проведення терапевтичного лікарського моніторингу в першу чергу необхідне у пацієнтів з важкими інфекціями та за наявності інших чинників ризику токсичної дії аміноглікозидів. При призначенні добової дози у вигляді одноразового введення зазвичай контролюють залишкову концентрацію.

Побічні дії

Нирки: нефротоксичний ефект може виявлятися підвищеною спрагою, значним збільшенням або зменшенням кількості сечі, зниженням клубочкової фільтрації і підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові. Чинники ризику: початкові порушення функції нирок, літній вік, високі дози, тривалі курси лікування, одночасне засто-

сування інших нефротоксичних препаратів (амфотерицин В, поліміксин В, ванкоміцин, петлеві діуретики, циклоспорин). Заходи контролю: повторні клінічні аналізи сечі, визначення креатиніну сироватки крові та розрахунок клубочкової фільтрації кожні 3 дні (при зменшенні цього показника на 50 % аміноглікозид слід відмінити).

Таблиця 2.74

Правила призначення та режими дозування аміноглікозидів

Аміноглікозид	Лікарська форма	Режим дозування
Стрептоміцин	Пор. д/ін. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г. Р-н д/ін. 0,1 г; 0,2 г; 0,5 г	<i>Парентеральний.</i> Дорослі і діти: 15 мг/кг/добу (але не більше 2,0 г/добу) в 1-2 введення. При туберкульозі: Дорослі – 1,0 г/добу в/м (пацієнтам старше 40 років – 0,75 г/добу) в одне введення, 2 рази на тиждень. Діти – 20 мг/кг/добу в одне введення, 2 рази на тиждень
Неоміцин	Табл. 0,1 г і 0,25 г	<i>Всередину.</i> Дорослі: по 0,5 г кожні 6 год протягом 1-2 днів
Канаміцин	Табл. 0,125 г і 0,25 г. Пор. д/ін. 0,5 г; 1,0 г. Р-н д/ін. 5 % у флак. по 10 мл і 5 мл	<i>Всередину.</i> Дорослі: 8-12 г/добу в 4 прийоми. <i>Парентеральний</i> Дорослі і діти: 15 мг/кг/добу в 1-2 введення
Гентаміцин	Р-н д/ін. 0,01 г/мл; 0,02 г/мл; 0,04 г/мл; 0,06 г/мл в амп. Очні. кап. 0,3 % у флак. по 10 мл	<i>Парентеральний.</i> Дорослі і діти старше 1 міс: 3-5 мг/кг/добу в 1-2 введення. <i>Місцево.</i> Закапують по 1-2 крап. в уражене око 3-4 рази на добу
Тобраміцин	Р-н д/ін. 0,01 г/мл; 0,04 г/мл в амп. Пор. д/ін. 0,08 г. Очні. кап. 0,3 % у флак. по 5 мл. Очн. мазь 0,3 % у тубах по 3,5 г	<i>Парентеральний.</i> Дорослі і діти: 3-5 мг/кг/добу в 1-2 введення. <i>Місцево.</i> Закапують по 1-2 крап. в уражене око 3-4 рази на добу. Очн. мазь закладають в уражене око 3-4 рази на добу
Нетилміцин	Р-н д/ін. 0,01 г/мл; 0,025 г/мл у флак.	<i>Парентеральний.</i> Дорослі, діти і новонароджені: 4-7,5 мг/кг/добу в 1-2 введення

Ототоксичність: зниження слуху, шум, дзвін або відчуття «заложеності» у вухах. Чинники ризику: літній вік, початкове порушення слуху, великі дози, тривалі курси лікування, одночасне застосування інших ототоксичних препаратів. Заходи профілактики: контроль слухової функції, включаючи проведення аудіометрії.

Вестибулотоксичність: порушення координації рухів, запаморочення. Чинники ризику: літній вік, початкові вестибулярні розлади, високі дози, тривалі курси лікування. Заходи профілактики: контроль функції вестибулярного апарату, включаючи проведення спеціальних проб.

Нервово-м'язова блокада: пригніблення дихання аж до повного паралічу дихальних м'язів. Чинники ризику: початкові неврологічні захворювання (паркінсо-

нізм, міастенія), одночасне застосування міорелаксантів, порушення функції нирок. Заходи допомоги: в/в введення кальцію хлориду або антихолінестеразних препаратів.

Нервова система: головний біль, загальна слабкість, сонливість, сіпання м'язів, парестезії, судоми; при використанні стрептоміцину можлива поява відчуття печії, отерплості або парестезій в області обличчя і порожнини рота.

Алергічні реакції: сип та ін. зустрічаються рідко.

Місцеві реакції: флебіт при в/в введенні відзначається рідко.

Чинники ризику розвитку побічних реакцій:

- Літній вік.
- Високі дози.
- Тривале застосування (більше 7-10 днів).
- Гіпокаліємія.
- Дегідратація.
- Поразки вестибулярного та слухового апарату.
- Ниркова недостатність.
- Одночасний прийом інших нефротоксичних і ототоксичних препаратів (амфотерицин В, поліміксин В, фуросемід та ін.).
- Одночасне введення з міорелаксантами.
- Міастенія.
- Швидке внутрішньовенне введення аміноглікозидів або їх великих доз у черевну і плевральну порожнину.

Заходи контролю при застосуванні аміноглікозидів

- Не перевищувати максимальні добові дози, якщо немає можливості визначати концентрацію аміноглікозидів у крові.
- Контролювати функцію нирок до призначення аміноглікозидів і потім кожні 2-3 дні шляхом визначення креатиніну сироватки крові з розрахунком кліренса креатиніну.
- Дотримувати максимальну тривалість терапії – 7-10 днів, виняток становлять бактерійний ендокардит – до 14 днів, туберкульоз – до 2 міс.
- Не можна призначати одночасно два аміноглікозида або замінювати один препарат іншим, якщо перший аміноглікозид застосовувався протягом 7-10 днів. Повторний курс можна проводити не раніше ніж через 4-6 тижнів.
- Контролювати слух і вестибулярний апарат (опит пацієнтів, за необхідності аудіометрія).

Заходи допомоги

Перш за все – відміна препарату. Порушення слуху, як правило, бувають незворотними, тоді як функція нирок поступово відновлюється. При розвитку нервово-м'язової блокади як антидот внутрішньовенно вводять кальцію хлорид.

Попередження

Вагітність. Аміноглікозиди проходять через плаценту і можуть чинити нефротоксичну дію на плід. Застосування у вагітних можливо тільки за життєвими показниками.

Годування грудьми. Аміноглікозиди проникають в грудне молоко в низьких концентраціях. Можливий вплив на мікрофлору кишківника дитини, що знаходиться на грудному вигодовуванні.

Неоміцин протипоказаний у жінок, що годують грудьми, оскільки відсутні дані про безпеку його використання в цей період. Інші аміноглікозиди слід застосовувати з обережністю.

Педіатрія. При використанні підвищених доз у грудних дітей спостерігається пригнічення центральної нервової системи (ЦНС), що виявлялося ступором, млявістю, глибоким пригніченням дихання або комою. Слід дотримуватися обережності при використанні аміноглікозидів у недоношених і новонароджених. У результаті зниженої функції нирок у них наголошується триваліший період напіввиведення, що може привести до накопичення і токсичної дії аміноглікозидів.

Геріатрія. У літніх людей аміноглікозиди слід використовувати тільки при неможливості застосування менш токсичних антибіотиків. У людей літнього віку навіть при нормальній функції нирок можлива поява порушень слуху, тому необхідний відповідний контроль, включаючи проведення аудіометрії.

Порушення функції нирок. У зв'язку з тим, що аміноглікозиди виводяться з організму нирками в незміненому вигляді, при нирковій недостатності спостерігається значне збільшення періоду їх напіввиведення. Необхідно розраховувати дози з урахуванням зниження кліренсу.

Неврологічні захворювання. При паркінсонізмі, міастенії і ботулізмі зростає ризик розвитку важкої нервово-м'язової блокади (для купірування застосовують кальцію хлорид в/в або антихолінестеразні препарати). При поразці VIII пар черепно-мозкових нервів можуть розвинутися слухові та вестибулярні розлади. Необхідний відповідний контроль.

Ботулізм. Зростає ризик розвитку важкої нервово-м'язової блокади (для купірування застосовують кальцію хлорид в/в або антихолінестеразні препарати).

Алергія. Як правило, буває перехресною до всіх аміноглікозидів.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами

Не можна змішувати в одному шприці або одній інфузійній системі з бета-лактамами антибіотиками або гепарином унаслідок фізико-хімічної несумісності.

Посилення токсичних ефектів при одночасному призначенні двох аміноглікозидів або при їх поєднанні з іншими нефро- і ототоксичними препаратами: поліміксином В, амфотерицином В, етакриновою кислотою, фуросемідом, ванкоміцином.

Посилення нервово-м'язової блокади при одночасному застосуванні засобів для інгаляційного наркозу, опіоїдних анальгетиків, магнію сульфату і переливанні великих кількостей крові з цитратними консервантами.

Індометацин, фенілбутазон і інші нестероїдні протизапальні препарати, що порушують нирковий кровообіг, можуть уповільнювати швидкість виведення аміноглікозидів.

Тести для контролю

1. Яка група антибіотиків найчастіше є приводом розвитку гострої ниркової недостатності:
А. Цефалоспорины II покоління.
В. Похідні тетрацикліну.
С. Полісинтетичні пеніциліни.
D. Сульфаніламідні препарати.
Е. Аміноглікозиди.
2. Хворому на інфільтративний туберкульоз легенів призначений стрептоміцин та рифампіцин, ізоніазид, піразинамід, вітамін С. Через 1 місяць з початку лікування хворий почав скаржитися на зниження слуху, шум у вухах. Які з призначених ліків мають таку побічну дію?
А. Стрептоміцин.
В. Ізоніазид.
С. Рифампіцин.
D. Піразинамід.
Е. Вітамін С.
3. 72-річному хворому після операції з приводу холецистектомії у зв'язку з лихоманкою призначений гентаміцин (80 мг кожні 8 год) і цефалотин (2 г кожні 6 год). Через 10 діб у хворого підвищився креатинін до 310 мкмоль/л. АТ 130/80 мм рт. ст. Добова кількість сечі 1200 мл. В аналізах сечі без патології. УЗД: розміри нирок у нормі. Яка найбільш вірогідна причина ниркової недостатності?
А. Гострий гломерулонефрит.
В. Кортикальний некроз нирок.
С. Нефротоксичність гентаміцину.
D. Неадекватна інфузія рідини.
Е. Гепаторенальний синдром.

J01M. АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ ГРУПИ ХІНОЛОНІВ

J01MA. Фторхінолони

Фторхінолони є однією з найбільш поширених та використовуваних у різних розділах клінічної практики груп антимікробних препаратів завдяки високій активності відносно широкого спектру грамнегативних і частини грампозитивних збудників. За кількістю препаратів, що нараховує група, вони поступаються хіба що бета-лактамним антибіотикам.

Історична довідка

Фторхінолони ведуть «родовід» від синтетичних нефторованих хінолонів перший представник яких – налідиксова кислота – з'явився у 1962 р. Вузкий спектр антимікробної дії обмежив їх застосування переважно інфекціями сечових шляхів, де вони використовувалися близько чверті століття.

Модифікація молекули хіноліна (нафтірідина) введенням у неї атома фтору не тільки додала останній унікальних антимікробних властивостей, але і відкрила еру фторхінолонів. Перші фторхінолони почали використовуватися у клінічній практиці на початку 80-х років минулого сторіччя. Знадобилася всього чверть століття, щоб вони зайняли одне з провідних місць у хіміотерапії інфекцій найрізноманітнішого генезу і локалізації.

АТС класифікація

J: ПРОТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИКОРИСТАННЯ

J01 Антибактеріальні засоби для системного використання

J01M Антибактеріальні засоби групи хінолонів

J01MA Фторхінолони

J01MA01 Офлоксацин

J01MA02 Ципрофлоксацин

J01MA03 Пефлоксацин

J01MA06 Норфлоксацин

J01MA07 Ломефлоксацин

Існує ряд класифікацій, у переважну більшість яких включені і хінолони. Одна з поширених класифікацій запропонована Quintilliani R. із співавт. у 1999 р. (табл. 2.75).

Класифікація відображає, з одного боку, генерацію, а з іншого – розширення спектру антимікробної дії фторхінолонів із акцентами на менш схильних або не схильних мікробах до дії фторхінолонів попередніх генерацій.

Класифікація хінолонів/фторхінолонів

Покоління	Препарат
I – нефторовані хінолони	Налідиксова кислота Оксолінова кислота Піпемідова кислота
II – «грамнегативні» фторхінолони	Норфлуксацин Ципрофлуксацин Пефлуксацин Офлуксацин Ломефлуксацин
III – «респіраторні» фторхінолони	Левефлуксацин Спарфлуксацин
IV – «респіраторні» + «антианаеробні» фторхінолони	Моксифлуксацин

Фармакокінетика

Фторхінолони добре всмоктуються у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) з досягненням максимуму концентрації у середовищах організму в перші 3 год і циркуляцією в них у терапевтичних концентраціях 5-10 год, що дозволяє їх призначати 2 рази на добу. Прийом їжі уповільнює всмоктування, але не впливає на його повноту. Біодоступність фторхінолонів при прийомі всередину досягає 80-100 %. Виключенням є тільки норфлуксацин із біодоступністю 35-40 % (табл. 2.76).

Таблиця 2.76

Фармакокінетичні параметри фторхінолонів

Препарати, доза (мг)	C _{макс} мг/л	T _{макс} год	T _{1/2} год	Біодоступ- ність, %	Ниркова екскреція %	Екскреція із жовчю, %
Ципрофлуксацин, 500	2-2,9	14,5	3-5	60-80	40-60	17-30
Офлуксацин, 400	3,5-5,3	1,1-1,4	5-7	95-100	80-90	4
Пефлуксацин, 400	3,8-4,1	1,5	6-14	90-100	60	-
Норфлуксацин, 400	1,4-1,8	1-3	3,3-5,5	35-40	30-40	28
Еноксацин, 400	2,1-3,7	1,9	3,4-6,4	70-90	60-70	18
Ломефлуксацин, 400	3-5,2	0,5-2	6,5-7,8	95-100	70-80	9
Спарфлуксацин, 400	1,2-1,6	2,7-6	18-20	60	10-15	-
Флероксацин, 400	4,4-6,8	1-2	8,6-12	90-100	70	3
Руфлуксацин, 400	1,9-5,4	4	36	60	30-50	-

Примітки:

C_{макс} – максимальні концентрації препаратів у крові.

T_{макс} – час досягнення максимальних концентрацій.

T_{1/2} – час зниження концентрацій у крові в 2 рази.

Фторхінолони добре проникають у різні тканини організму, створюючи концентрації, близькі до сироваткових або такі, що перевищують їх. Це обумовлено їх фізико-хімічними властивостями: високою ліпофільністю і низьким зв'язуванням з білками. У тканинах ШКТ, сечостатевої і дихальних шляхів, нирок, синовіальній рідині їх концентрація складає більше 150 % по відношенню до сироваткових; показник проникнення фторхінолонів у мокроту, шкіру, м'язи, матку, запальну рідину і слину складає 50-150 %, а у спинно-мозкову рідину, жир і тканини ока – менше 50 %.

Фторхінолони добре проникають не тільки у клітини людського організму (поліморфноядерні нейтрофіли, макрофаги, альвеолярні макрофаги), але й у клітини мікроорганізмів, що має важливе значення при лікуванні інфекцій з внутрішньоклітинною локалізацією мікробів.

Елімінація фторхінолонів у організмі здійснюється нирковим та позанирковим (біотрансформація у печінці, екскреція з жовчю, виведення з фекаліями та ін.) шляхом. Майже повністю нирковим шляхом виводиться офлоксацин і ломефлоксацин, переважно позанирковими механізмами – пефлоксацин і спарфлоксацин; інші препарати займають проміжне положення.

Фармакодинаміка

У основі механізму дії фторхінолонів лежить пригнічення ДНК-гірази або топоізомерази IV мікробів, що пояснює відсутність перехресної резистентності з іншими класами антимікробних препаратів. Резистентність до фторхінолонів розвивається відносно повільно. Вона пов'язана з мутаціями генів, що кодують ДНК-гіразу або топоізомеразу IV, а також з порушенням їх транспорту через порінові канали у зовнішній клітинній мембрані мікроба або виведенням із нього шляхом активації білків викиду.

Спектр антимікробної дії

Спектр антимікробної дії фторхінолонів охоплює аеробні і анаеробні бактерії, мікобактерії, хламідії, мікоплазми, рикетсії, борелії та деякі найпростіші (табл. 2.77).

Таблиця 2.77

Спектр активності хінолонів/фторхінолонів

Покоління	Спектр активності
I – нефторовані хінолони	Грам (–) мікрофлора (родина Enterobacteriaceae)
II – «грамнегативні» фторхінолони	Грам (–) мікрофлора, <i>S. aureus</i> , низька активність проти <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
III – «респіраторні» фторхінолони	Активність проти <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
IV – «респіраторні» + «анти-анаеробні» фторхінолони	Активність проти <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , анаеробів

Фторхінолони мають природну активність до грамнегативних бактерій родин Enterobacteriaceae (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*), Neisseriae (gonorrhoeae, meningitidis), Haemophilus і Moraxella, високоактивні відносно легіонел, мікоплазм та хламідій, а також проявляють, хоча і меншу, активність до неферментуючих грамнегативних бактерій, грампозитивних коків, мікобактерій і анаеробів. Різні фторхінолони по-різному діють як на різні групи, так і на окремі види мікробів.

До фторхінолонів II покоління малочутливі більшість стрептококів (зокрема пневмокок), ентерококи, хламідії, мікоплазми. Не діють вони на спірохети, лістерії та більшість анаеробів.

Фторхінолони III покоління у порівнянні із II поколінням мають вищу активність до пневмококів (включаючи пеніцилінорезистентні) й атипівих збудників (хламідії, мікоплазми).

Фторхінолони IV покоління за антипневмоковою активністю та дією на атипіві збудники перевершують препарати попередніх поколінь, показуючи також високу активність проти неспороутворюючих анаеробів, завдяки чому застосовуються також при інтраабдомінальних і тазових інфекціях, причому навіть у вигляді монотерапії.

Показання з використання у клінічній практиці

Хінолони I покоління:

- Інфекції сечовивідних шляхів: гострий цистит, протирецидивна терапія при хронічних формах інфекцій (не слід застосовувати при гострому пієлонефриті).
- Кишкові інфекції: шигельоз, бактерійні ентероколіти (налідіксова кислота).

Фторхінолони:

- Інфекції верхніх дихальних шляхів: синусит, особливо викликаний полірезистентними штамми, зловиясний зовнішній отит.
- Інфекції нижніх дихальних шляхів: загострення хронічного бронхіту, поза-лікарняна і нозокоміальна пневмонія, легіонельоз.
- Кишкові інфекції: шигельоз, черевний тиф, генералізований сальмонельоз, ієрсиніоз, холера.
- Сибірська виразка.
- Інтраабдомінальні інфекції.
- Інфекції органів малого тазу.
- Інфекції сечовивідних шляхів (цистит, пієлонефрит).
- Простатит.
- Гонорея.
- Інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів.
- Інфекції очей.
- Менінгіт, викликаний грамнегативною мікрофлорою (ципрофлоксацин).
- Сепсис.
- Бактерійні інфекції у пацієнтів з муковісцидозом.
- Нейтропенічна лихоманка.
- Туберкульоз (ципрофлоксацин, офлоксацин і ломефлоксацин у комбінованій терапії при резистентному до терапії туберкульозі).

Норфлуксацин, з урахуванням особливостей фармакокінетики, застосовується тільки при кишкових інфекціях, інфекціях сечовивідних шляхів і простатиті.

Клінічне використання

Важко назвати клінічну практику, де б не використовувалися фторхінолони. Основним показанням для призначення є мікробна інфекція. Не має значення, йде мова про інфекцію сечостатевої системи, травного тракту, органів дихання і кровообігу (від ендокардиту до сепсису), центральної нервової системи, ЛОР-органів, очей і т. ін. Їх використовують при нейтропеніях, туберкульозі, інших мікобактеріозах, лепрі, хірургічних і гінекологічних операціях, де вони застосовуються для профілактики мікробної інфекції під час інвазивних втручань.

Важлива перевага фторхінолонів – висока ефективність монотерапії інфекцій, викликаних широким спектром грамнегативних бактерій, аеробів і збудників із внутрішньоклітинною локалізацією. Проте, при мікобактеріозах, аеробно-анаеробних та стрептококових (із стрептококів різних груп) інфекціях їх необхідно використовувати тільки у схемах комбінованої терапії. Слід пам'ятати, що фторхінолони не показані при ентерококовій інфекції, протозойних захворюваннях, мікозах, вірусній інфекції, сифілісі і деяких інших станах.

Фторхінолони II покоління через невисоку природну активність до грампозитивних мікробів, перш за все *Streptococcus pneumoniae*, не рекомендуються для лікування позалікарняних респіраторних інфекцій. Навпаки, фторхінолони III та IV поколінь окрім високої антимікробної активності характеризуються вільним проникненням у неклітинні та клітинні структури дихальних шляхів, завдяки чому їх концентрації тут виявляються вищими, ніж у сироватці крові, що дозволило рекомендувати їх для лікування респіраторних інфекцій. У зв'язку з цим вони набули широкого застосування у лікуванні позалікарняної пневмонії, загострень хронічних обструктивних захворювань легень і гострих синуситів. Їх вважають одними з найбільш надійних засобів лікування пацієнтів із важкою позалікарняною пневмонією, включаючи госпіталізованих у відділення реанімації та інтенсивної терапії. При цьому вони також ефективні при лікуванні інфекцій ЛОР-органів, сечових шляхів, травного тракту, м'яких тканин, кісток і суглобів, шкіри та ін.

Висока затребуваність фторхінолонів III та, особливо, IV поколінь у сучасній клініці обумовлена зростанням резистентності до антибіотиків найбільш частих збудників мікробних захворювань і збільшенням частки атипичних патогенів, обмеженням числом антимікробних препаратів з високими фармакокінетичними характеристиками, а також недоліком високоефективних і безпечних антимікробних препаратів, що призначаються у режимі монотерапії.

Окрім того, фторхінолони III та IV поколінь мають бактерицидну активність з післядією і характеризуються тривалою циркуляцією в організмі з великим періодом напіввиведення. Завдяки цьому вони призначаються усього 1 раз на добу, що вельми

зручно на практиці.

Наявність на додаток до пероральних ще й ін'єкційних форм дає можливість формування сходянкових схем їх використання при інфекціях найрізноманітнішого ступеня тяжкості. Відповідно до сучасних рекомендацій, природним вважається швидке переведення пацієнта з внутрішньовенного введення антимікробних препаратів на пероральний. Оптимальними тут якраз і є фторхінолони III та IV поколінь, що мають за всіх інших необхідних умов і доведену ефективність.

Добові дози та кратність прийому

Добові дози хінолонів/фторхінолонів і кратність їх прийому приведені у табл. 2.78.

Таблиця 2.78

Правила призначення та дозування хінолонів/фторхінолонів

Препарат	Лікарська форма	Режим дозування
1	2	3
Налідиксова кислота	Капсули 0,5 г. Табл. 0,5 г	<i>Всередину.</i> Дорослі: 0,5-1,0 г кожні 6 год. Діти старше 3 міс: 55 мг/кг на добу за 4 прийоми
Оксолінова (оксолінієва) кислота	Табл. 0,25 г	<i>Всередину.</i> Дорослі: 0,5-0,75 г кожні 12 год. Діти старші 2 років: 0,25 г кожні 12 год
Піпемідова (піпемідієва) кислота	Капсули 0,2 г; 0,4 г. Табл. 0,4 г	<i>Всередину.</i> Дорослі: 0,4 г кожні 12 год. Діти старші 1 року: 15 мг/кг/добу за 2 прийоми
Ципрофлоксацин	Табл. 0,25 г; 0,5 г; 0,75 г; 0,1 г. Р-н д/інф. 0,1 та 0,2 г у флак. по 50 мл і 100 мл. Конц. д/інф. 0,1 г в амп. по 10 мл. Очн/вушні краплі 0,3 %. Мазь для очей 0,3 %	<i>Всередину.</i> Дорослі: 0,25-0,75 г кожні 12 год; при гострому циститі у жінок – 0,1 г кожні 12 год протягом 3 днів; при гострій гонорей – 0,5 г одноразово. <i>В/в.</i> Дорослі: 0,4-0,6 г кожні 12 год. Вводять шляхом повільної інфузії протягом 1 год. <i>Місцево.</i> Краплі для очей: закапують по 1-2 крап. в уражене око кожні 4 год, при важкому перебігу – кожену годину до поліпшення. Вушні краплі закапують по 2-3 крап. в уражене вухо 4-6 разів на добу, при важкому перебігу – кожні 2-3 год, поступово зменшуючи до поліпшення. Мазь для очей закладають за нижнє повік ураженого ока 3-5 разів на добу
Офлоксацин	Табл. 0,1 г; 0,2 г. Р-н д/інф. 2 мг/мл у флак. Очн/вушні краплі 0,3 %. Мазь для очей 0,3 %	<i>Всередину.</i> Дорослі: 0,2-0,4 г кожні 12 год; при гострому циститі у жінок – 0,1 г кожні 12 год протягом 3 днів; при гострій гонорей – 0,4 г одноразово. <i>В/в.</i> Дорослі: 0,2-0,4 г/добу за 1-2 введення. Вводять шляхом повільної інфузії протягом 1 год. <i>Місцево.</i> Очні краплі закапують по 1-2 крап. в уражене око кожні 4 год, при важкому перебігу – кожену годину до поліпшення.

1	2	3
		Вушні краплі закапують по 2-3 крап. в уражене вухо 4-6 разів на добу, при важкому перебігу – кожні 2-3 год, поступово зменшують по мірі поліпшення. Мазь для очей закладають за нижнє повіку ураженого ока 3-5 разів на добу
Пефлоксацин	Табл. 0,2 г; 0,4 г. Р-н д/інф. 0,4 г у амп. по 5 мл. Р-н д/інф. в/в 4 мг/мл у флак. по 100 мл	<i>Всередину.</i> Дорослі: 0,8 г на перший прийом, далі по 0,4 г кожні 12 год; при гострому циститі у жінок і при гострій гонорей – 0,8 г одноразово. <i>В/в.</i> Дорослі: 0,8 г на перше введення, далі по 0,4 г кожні 12 год. Вводять шляхом повільної інфузії протягом 1 год
Норфлоксацин	Табл. 0,2 г; 0,4 г; 0,8 г. Очн/вушні краплі 0,3 % у флак. по 5 мл	<i>Всередину.</i> Дорослі: 0,2-0,4 г кожні 12 год; при гострому циститі у жінок – 0,4 г кожні 12 год протягом 3 днів; при гострій гонорей – 0,8 г одноразово. <i>Місцево.</i> Очні краплі закапують по 1-2 крап. в уражене око кожні 4 год, при важкому перебігу – кожну годину до поліпшення. Ушні краплі закапують по 2-3 крап. в уражене вухо 4-6 рази на добу, при важкому перебігу – кожні 2-3 год, поступово зменшуючи до поліпшення
Ломефлоксацин	Табл. 0,4 г. Очні краплі 0,3 % у флак. по 5 мл	<i>Всередину.</i> Дорослі: 0,4-0,8 г/добу в 1-2 прийоми. <i>Місцево.</i> Очні краплі закапують по 1-2 крап. в уражене око кожні 4 год, при важкому перебігу – кожну годину до поліпшення
Спарфлоксацин	Табл. 0,2 г	<i>Всередину.</i> Дорослі: у перший день 0,2-0,4 г у один прийом, у наступні дні 0,1-0,2 г 1 раз на добу
Левовфлоксацин	Табл. 0,25 г; 0,5 г. Р-н д/інф. 5 мг/мл у флак. по 100 мл	<i>Всередину.</i> Дорослі: 0,25-0,5 г кожні 12-24 год; при гострому синуситі – 0,5 г 1 раз на добу; при пневмонії і важких формах інфекцій – 0,5 г кожні 12 год. <i>В/в.</i> Дорослі: 0,25-0,5 г кожні 12-24 год, при важких формах 0,5 г кожні 12 год. Вводять шляхом повільної інфузії протягом 1 год
Моксифлоксацин	Табл. 0,4 г	<i>Всередину.</i> Дорослі: 0,4 г 1 раз на добу

Побічні ефекти

Фторхінолони у більшості випадків добре переносяться як при прийомі всередину, так і при внутрішньовенному введенні. Побічні ефекти спостерігаються рідко, але якщо виникають, то найчастіше з боку травного тракту і центральної нервової системи. У першому випадку це нудота, блювота, діарея, печія, абдомінальний біль,

порушення смаку, закрепи, диспепсія, глосит, стоматит, кандидоз та інші. У другому – запаморочення, головний біль, порушення сну, парестезії, тремор, судоми, порушення слуху, нервозність, сновидіння.

При використанні фторхінолонів, особливо це стосується III, IV поколінь, рекомендується також контролювати довжину інтервалу Q-T і не призначати їх пацієнтам із його подовженням, а також при лікуванні антиаритмічними лікарськими засобами, що його подовжують. Можливі алергічні реакції у вигляді свербіння, висипу, ангіоневротичного набряку, фотосенсибілізації.

У деяких пацієнтів можуть виникати реакції у вигляді ознобу, лихоманки, болю у спині та грудній клітині, периферичних набряків, диспное, фарингіту, пітливості, дизурії, гематурії, вагінального кандидозу.

Є повідомлення про окремі випадки розриву сухожиль скелетних м'язів (головним чином це стосується пацієнтів похилого віку, які приймають стероїдні препарати).

У пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну, перш за все з цукровим діабетом, при нирковій недостатності, а також у осіб похилого віку замість фторхінолонів IV покоління рекомендується використовувати антимікробні препарати інших груп.

Протипоказання

Для усіх хінолонів:

- Алергічна реакція на препарати групи хінолонів.
- Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.
- Вагітність.

Додатково для хінолонів I покоління:

- Важкі порушення функції печінки та нирок.
- Важкий церебральний атеросклероз.

Додатково для всіх фторхінолонів:

- Дитячий вік.
- Годування грудьми.

Попередження

Алергія. Перехресна до всіх препаратів групи хінолонів.

Годування грудьми. У невеликих кількостях хінолони проникають у грудне молоко. За деякими даними, вони можуть викликати гемолітичну анемію у новонароджених, матері яких приймали налідіксову кислоту у період годування грудьми. Матерям, які годують, на період лікування хінолонами рекомендується перевести дитину на штучне вигодовування.

Педіатрія. На підставі експериментальних даних застосування хінолонів не рекомендується у період формування кістково-суглобової системи. Оксолінова кислота протипоказана дітям до 2 років, піпемідова – до 1 року, налідіксова – до 3 міс.

Фторхінолони не рекомендується призначати дітям і підліткам, не дивлячись на

існуючий клінічний досвід застосування у педіатрії, що не підтвердив ризик пошкодження кістково-суглобової системи. Допускається призначення дітям лише за життєвими показниками (загострення інфекції при муковісцидозі; важкі інфекції різної локалізації, викликані полірезистентними штамами бактерій; інфекції при нейтропенії).

Геріатрія. У літніх людей збільшується ризик розриву сухожиль при застосуванні фторхінолонів, особливо у поєднанні з глюкокортикоїдами.

Захворювання ЦНС. Хінолони збуджують ЦНС і їх не рекомендують застосовувати пацієнтам із судомним синдромом в анамнезі. Ризик розвитку судом підвищується у хворих із порушеннями мозкового кровообігу, епілепсією і паркінсонізмом. При використанні налідіксової кислоти можливе підвищення внутрішньочерепного тиску.

Порушення функції нирок і печінки. Хінолони I покоління не можна застосовувати при нирковій і печінковій недостатності, оскільки унаслідок кумуляції препаратів та їх метаболітів підвищується ризик токсичних ефектів. Дози фторхінолонів при важкій нирковій недостатності підлягають корекції.

Гостра порфірія. Хінолони не слід застосовувати пацієнтам із гострою порфірією, оскільки у експериментальних умовах вони надають порфіриногенного ефекту.

Лікарські взаємодії

При одночасному застосуванні з антацидами та іншими препаратами, що містять іони магнію, цинку, заліза, вісмуту, може знижуватися біодоступність хінолонів унаслідок утворення хелатних комплексів, що не всмоктуються.

Піпемідова кислота, ципрофлоксацин, норфлоксацин і пефлоксацин можуть уповільнювати елімінацію метилксантинів (теофілін, кофеїн) і підвищувати ризик їх токсичних ефектів.

Ризик нейротоксичних ефектів хінолонів підвищується при сумісному застосуванні з нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП), похідними нітроімідазола і метилксантинами.

Хінолони проявляють антагонізм із похідними нітрофурана, тому слід уникати комбінацій з цими препаратами.

Хінолони I покоління, ципрофлоксацин і норфлоксацин можуть порушувати метаболізм непрямих антикоагулянтів у печінці, що призводить до збільшення протромбінового часу і ризику кровотеч. При одночасному застосуванні може знадобитися корекція дози антикоагулянту.

Слід з обережністю призначати фторхінолони одночасно з препаратами, що подовжують інтервал QT, оскільки збільшується ризик розвитку серцевих аритмій.

При одночасному застосуванні з глюкокортикоїдами підвищується ризик розриву сухожиль, особливо у літніх людей.

При використанні ципрофлоксацина, норфлоксацина і пефлоксацина спільно з препаратами, які збільшують лужність сечі (інгібітори карбоангідрази, цитрати, натрію бікарбонат), збільшується ризик кристалоурії і нефротоксичних ефектів.

При одночасному застосуванні з азлоциліном і циметидином у зв'язку з пониженням каналцевої секреції уповільнюється елімінація фторхінолонів і підвищуються їх концентрації у крові.

Тести для контролю

1. Лікар-інтерн призначив хворому на ентероколіт одночасно прийом фторхінолону (ципрофлоксацину) та огортаючого (сукральфату). Зав. відділенням вважає це помилкою. Це так, тому що внаслідок сполучення цих ліків:
А. Посилюється токсичність фторхінолонів.
В. Фторхінолони посилюють свої алергічні прояви.
С. Значно зменшується всмоктування фторхінолонів.
D. Підвищується ризик розвитку ниркової недостатності.
Е. Посилюється здатність сукральфату викликати запор.
2. Хвора 32 років поступила зі скаргами на озноб, підвищення температури до 38,0 °С, болі в поперековій ділянці, часте сечовиділення. В аналізі сечі лейкоцитів 18-20 у п/зору, еритроцити 3-4 у п/зору, білок 0,52 г/л; бактерії 10^6 у 1 мл. Найбільш доцільно призначити хворій:
А. Оксацилін.
В. Пеніцилін.
С. Стрептоміцин.
D. Норфллоксацин.
Е. Сульфадимезин.
3. При якому з наведених станів не використовують фторхінолони?
А. Сифіліс.
В. Інфекції органів малого тазу.
С. Інфекції сечовивідних шляхів.
D. Простатит.
Е. Гонорея.

М: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ОПОРНО-РУХОВИЙ АПАРАТ

М01. ПРОТИЗАПАЛЬНІ ТА ПРОТИРЕВМАТИЧНІ ЗАСОБИ

М01А. НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ

Історична довідка

Нестероїдні протизапальні засоби (нестероїдні протизапальні препарати, аббревіатури – НПЗЗ, НПЗЗ, НСПЗП, NSAID) – група лікарських засобів, які мають знеболюючий, жарознижуючий і протизапальний ефекти, зменшують біль, лихоманку та запалення. Вперше термін запропонував Дж. Фловер, чим підкреслив їх принципові відмінності від глюкокортикоїдів, які мають не тільки протизапальні, але й інші, часом небажані, властивості.

Перший природний аналог НПЗЗ, саліцилат натрію, що міститься в екстракті кори верби, ввійшов до клінічної практики більше 200 років тому (Е. Стоун, 1829 р.) і протягом тривалого часу залишався майже єдиним проти болю та лихоманки. Перший синтетичний НПЗЗ ацетилсаліцилова кислота з'явився на межі XIX-XX століть і протягом 50 років, до відкриття глюкокортикоїдів, також був єдиним засобом, що пригнічує запалення. Не стільки недостатня ефективність, скільки токсичність високих (протизапальних) доз ацетилсаліцилової кислоти стала стимулом для розробки нових, не саліцилатних, НПЗЗ. Перші з них фенілбутазон, а потім індометацин стали широко застосовуватися в клінічній практиці в 50-60-х роках минулого століття. Незабаром з'явилися похідні пропіонової (ібупрофен, кетопрофен), фенілоцтової (диклофенак) та енолікової (піроксикам) кислот. З того часу НПЗЗ стійко зайняли своє місце в терапії захворювань, що проявляються болем або запаленням.

Класифікації НПЗЗ

АТС класифікація

М: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ОПОРНО-РУХОВИЙ АПАРАТ

М01 Протизапальні та протиревматичні засоби

М01А Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби

М01АА Бутілпіразолідини

М01АВ Похідні оцетової кислоти та споріднені з'єднання

М01АВ01 Індометацин

М01АВ05 Диклофенак

М01АВ08 Етодолак

М01АВ15 Кеторолак

М01АВ55 Диклофенак, комбінації

M01AC *Оксиками*
M01AC01 Піроксикам
M01AC02 Теноксикам
M01AC06 Мелоксикам
M01AE *Похідні кислоти пропіона*
M01AE01 Ібупрофен
M01AE02 Напроксен
M01AE03 Кетопрофен
M01AE11 Кислота тіапрофенова
M01AE51 Ібупрофен, комбінації
M01AG *Фенамати*
M01AG01 Кислота мефенамова
M01AH *Коксиби*
M01AH01 Целекоксиб
M01AX *Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби*
M01AX01 Набуметон
M01AX02 Кислота ніфлумова
M01AX04 Азапропазон
M01AX17 Німесулід
M01AX22 Морніфлумат

НПЗЗ класифікують на групи залежно від хімічної структури, вираженості активності та механізму пригнічення активності циклооксигенази (ЦОГ).

Класифікація за хімічною структурою

Класифікація НПЗЗ за хімічною структурою представлена в табл 2.79.

Класифікація за протизапальною активністю

НПЗЗ класифікуються також залежно від ступеня протизапальної активності (табл. 2.80). До першої групи включені препарати з високою протизапальною дією. НПЗЗ другої групи надають слабого протизапального ефекту і часто позначаються як «ненаркотичні анальгетики» або «анальгетики-антипіретики».

З практичної точки зору важливо, що препарати навіть однієї групи й близькі за хімічною структурою дещо розрізняються як за силою ефекту, так і за частотою розвитку і характеру небажаних реакцій. Клінічна ефективність препарату може залежати від вигляду й особливостей перебігу захворювання, а також індивідуальної реакції пацієнта на нього.

Класифікація за механізмом пригнічення активності циклооксигенази

Класифікація НПЗЗ за механізмом пригнічення активності циклооксигенази представлена в табл 2.81.

Фармакокінетика

Всі НПЗЗ мають ряд загальних хімічних і фармакологічних властивостей. Як слабкі органічні кислоти, вони добре абсорбуються в шлунково-кишковому тракті

(ШКТ) та зв'язуються з альбуміном сироватки крові і мають приблизно однаковий об'єм розподілу. Гіпоальбумінемія веде до збільшення сироваткової концентрації вільного препарату та може обумовлювати збільшення токсичності.

Таблиця 2.79

Хімічна природа НПЗЗ

I. Похідні кислот

1. Арілкарбонові кислоти

Саліцилова кислота	Антранілова кислота (фенамати)
Ацетилсаліцилова кислота	Флуфенамова кислота
Дифлунісал	Мефенамова кислота
Трисаліцилат	Меклофенамова кислота
Бенорилат	Ніфлумікова кислота
Саліцилат натрію	

2. Арілалканові кислоти

Арил оцтова кислота	Арилпропіонова кислота	Гетероарил оцтова кислота	Індол/інден оцтові кислоти
Диклофенак	Ібупрофен	Толметін	Індометацин
Фенклофенак	Флюробіпрофен	Зомепірак	Суліндак
Алклофенак	Кетопрофен	Клолерак	Етодолак
Фентіазак	Напроксен	Кеторолак триметамін	Ацетеметацин
	Оксапрозин		
	Фенопрофен		
	Фенбуфен		
	Супрофен		
	Індопрофен		
	Тіапрофенова кислота		
	Беноксапрофен		
	Пірпрофен		

3. Енолікова кислота

Піразолідиндіони	Оксидами
Фенілбутазон	Піроксикам
Оксифенілбутазон	Ізоксикам
Азапропазон	Судоксикам
Фепразон	Мелоксикам

II. Некислотні похідні

Проквазон	Флюпроквазон
Тіарамід	Флуфізон
Буфексамак	Тінорідин
Епіразол	Колхіцин
Набуметон	

III. Комбіновані препарати: артротек (диклофенак + мізопростол).

Протизапальна активність НПЗЗ

НПЗЗ з вираженою протизапальною активністю	
<i>Кислоти</i>	
Саліцилати	Ацетилсаліцилова кислота Дифлунізал Лізінмоноацетилсаліцилат
Піразолідини	Фенілбутазон
Похідні індолоцтової кислоти	Індометацин Суліндак Етодолак
Похідні фенілоцтової кислоти	Диклофенак
Оксиками	Піроксикам Теноксикам Лорноксикам Мелоксикам
Похідні пропіонової кислоти	Ібупруфен Напроксен Флурбіпрофен Кетопрофен Тіапрофенова кислота
<i>Некислотні похідні</i>	
Алканони	Набуметон
Похідні сульфонаміда	Німесулід Целекоксиб Рофекоксиб
НПЗЗ зі слабкою протизапальною активністю	
Похідні антранілової кислоти	Мефенамова кислота Етофенамат
Піразолони	Метамізол Амінофеназон Пропіфеназон
Похідні параамінофенола	Фенацетин Парацетамол
Похідні гетероарілоцтової кислоти	Кеторолак

Тривалість напівжиття НПЗЗ варіює у широких межах, тому їх підрозділяють на коротко- (<6 год) та триваложивучі (>6 год). Терапевтична відповідь і розвиток токсичних реакцій залежать від багатьох чинників, зокрема від часу досягнення рівноважного стану препарату в плазмі, та приблизно відповідають 3-5-кратному значенню тривалості напівжиття. Чіткої залежності між періодом напівжиття НПЗЗ у плазмі та його клінічною ефективністю не спостерігається. Це пов'язано з тим, що короткоживучі препарати тривало й у високій концентрації зберігаються в зоні запалення, наприклад, порожнині суглоба. Тому двократний прийом короткоживучих препаратів нерідко такий же ефективний, як і багатократний.

Більшість НПЗЗ добре проникають в синовіальну рідину суглобів.

Метаболізуються НПЗЗ в печінці, виділяються через нирки.

Класифікація за механізмом пригнічення активності циклооксигенази

Виражена селективність відносно ЦОГ-1	Ацетилсаліцилова кислота Індометацин Кетопрофен Піроксикам Суліндак
Помірна селективність відносно ЦОГ-1	Диклофенак Ібупрофен Напроксен та ін.
Приблизно рівноцінне інгібування ЦОГ-1 і ЦОГ-2	Лорноксикам
Помірна селективність відносно ЦОГ-2	Етодолак Мелоксикам Німесулід Набуметон
Виражена селективність відносно ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб Парекоксиб Вальдекоксиб Еторикоксиб

Фармакодинаміка

Найбільш важливий механізм, що визначає ефективність і токсичність НПЗЗ, пов'язаний з пригніченням активності ЦОГ – ферменту, регулюючого біотрансформацію арахідонової кислоти в простагландині (ПГ), простациклін і тромбоксан, який у свою чергу виходить з фосфоліпідів клітинної стінки за рахунок ферменту фосфоліпази А2. Простагландини є посередниками і регуляторами в розвитку запалення.

Хоча за даними досліджень *in vitro* НПЗЗ пригнічують синтез ПГ у різному ступені (одні сильно, інші слабо), прямий зв'язок між ступенем пригнічення ПГ, з одного боку, і протизапальною та анальгетичною активністю НПЗЗ, з іншого, не доведений.

Особливо велике значення має характер впливу НПЗЗ на нещодавно відкриті ізоформи ЦОГ – ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (табл. 2.82). За відкриття Джон Вейн згодом отримав Нобелівську премію.

ЦОГ-1 постійно присутня в більшості тканин (хоч і в різній кількості), відноситься до категорії конститутивних (структурних) ферментів, регулюючих фізіологічні ефекти ПГ, ЦОГ-2 у здорових у більшості тканин не виявляється, але її рівень істотно збільшується на тлі розвитку запалення. Проте, в деяких тканинах (мозок, нирки, кістки й, імовірно, в репродуктивній системі в жінок) ЦОГ-2 грає роль структурного ферменту. До характерних особливостей ЦОГ-2 слід віднести те, що її експресія, на відміну від ЦОГ-1, також пригнічується глюкокортикоїдами. Інгібіція ЦОГ-2 розглядається як один з важливих механізмів протизапальної активності НПЗЗ, а ЦОГ-1 розвитку побічних ефектів. Тому ефективність і токсичність стандартних НПЗЗ пов'язують з їх низькою селективністю, тобто здатністю однаковою мірою пригнічувати активність обох ізоформ ЦОГ. Усі ці дані послужили основою для ство-

рення нової групи НПЗЗ з позитивними властивостями стандартних НПЗЗ, але менш токсичних. Їх визначають як специфічні інгібітори ЦОГ-2 або препарати, що зберігають ЦОГ-1 (або коксиби).

Таблиця 2.82

Дія ізоформ ЦОГ

ЦОГ-1 (Конститутивна)	ЦОГ-2 (Регульована)
1. Гомеостатична: <ul style="list-style-type: none"> – цитопротекція; – активація тромбоцитів; – функція нирок 	1. Патологічна: <ul style="list-style-type: none"> – запалення; – біль; – лихоманка; – порушення проліферації
2. Патологічна: <ul style="list-style-type: none"> – запалення 	2. Репарація тканин
	3. Фізіологічна: <ul style="list-style-type: none"> – репродукція; – функція нирок; – ремоделювання кісток; – підшлункова залоза; – судинний тонус

Останнім часом виявлені додаткові механізми протизапальної та анальгетичної активності НПЗЗ, пов'язані і не пов'язані з інгібіцією ЦОГ. До них відносять пригнічення функції нейтрофілів і взаємодії лейкоцитів з ендотелієм судин, інгібіцію активації чинника транскрипції NF- κ B, що регулює синтез прозапальних медіаторів, центральні антиноцицептивні або навіть опіоподібні ефекти. Особлива увага привернута до НПЗЗ як регуляторів апоптозу (програмована загибель) клітин. Оскільки ПГ гальмують апоптоз клітин, інгібіція їх синтезу НПЗЗ може сприяти нормалізації їх життєвого циклу в зоні запалення та пригніченню неконтрольованої проліферації пухлинних клітин.

Хоча на рівні популяції всі НПЗЗ в еквівалентних дозах мають схожу ефективність та токсичність, клінічний досвід свідчить про їх істотні відмінності у окремо взятих пацієнтів. У деяких з них один НПЗЗ значно ефективніше пригнічує біль і запалення або, навпаки, частіше викликає токсичні реакції, ніж інший. Причини явища до кінця не з'ясовані. Обговорюється значення індивідуальних особливостей абсорбції, розподілу та метаболізму препаратів, відносне переважання залежних і не залежних від інгібіції ЦОГ механізмів дії.

Останніми роками активно обговорюється кардіоваскулярна безпека специфічних інгібіторів ЦОГ-2 і неселективних НПЗЗ. Її теоретичною базою стала гіпотеза щодо антагоністичної дії на тромбоцитарно-судинний гомеостаз двох продуктів ЦОГ – тромбоксана A₂ і простагландину I₂ (простацикліна). Специфічні інгібітори ЦОГ-2, зменшуючи продукцію простагландину I₂ без впливу на синтез тромбоксана A₂, можуть посилювати ефекти тромбоксана A₂, полегшувати взаємодію тромбоцитів і нейтрофілів з судинною стінкою та тим самим сприяти розвитку тромбозів і під-

вищувати ризик кардіоваскулярних подій. Проте ні до початку клінічного застосування специфічних інгібіторів ЦОГ-2, ні в даний час теоретичні передумови індукції атеротромботичних ускладнень не виглядали безперечними. По-перше, лише інгібування синтезу простаглікіна не приводить до спонтанних тромбозів. По-друге, атеросклероз розглядається як запальне судинне захворювання, яке в зоні атеросклерозної бляшки опосередкує ЦОГ-2. Отже, пригнічення ЦОГ-2 за допомогою НПЗЗ або коксибів може припиняти атерогенез і знижувати ризик кардіоваскулярних подій за рахунок інгібування судинного запалення, поліпшення функції ендотелію і підвищення стабільності бляшки. Яким чином збалансовані ці різноспрямовані процеси в реальності, до цих пір залишається неясним.

Підвищення ризику серцево-судинних тромботичних ускладнень не може розглядатися як властивість усього класу специфічних інгібіторів ЦОГ-2 і між його представниками є істотні відмінності. У індукуванні зазначених ускладнень. Окрім можливого простаглікін-тромбоксанового дисбалансу роль має вплив і на інші чинники ризику прогресу атеросклерозу і атеротромбозу, включаючи рівень артеріального тиску (АТ), рівні С-реактивного протеїну та окислених ліпопротеїдів низької щільності, зміну функції ендотелію.

До отримання вичерпних даних про кардіоваскулярну безпеку специфічних інгібіторів ЦОГ-2 і традиційних НПЗЗ при їх призначенні доцільно враховувати ризик розвитку не тільки шлунково-кишкових, але і серцево-судинних ускладнень. Для лікування болю та запалення переважно застосовувати НПЗЗ настільки короткими курсами, наскільки це можливо. В цьому випадку їх вплив на серцево-судинні події незначний.

Основні клінічні ефекти

1. Протизапальний ефект – НПЗЗ пригнічують переважно фазу ексудації. Найбільш ефективні індометацин, диклофенак, фенілбутазон, які діють також на фазу проліферації (зменшуючи синтез колагену і пов'язане з цим склерозування тканин), але слабкіше, ніж на ексудативну фазу. На фазу альтерації НПЗЗ практично не впливають.

За протизапальною активністю всі НПЗЗ поступаються глюкокортикоїдам, що гальмують метаболізм фосфоліпідів і порушують утворення як простагландинів, так і лейкотрієнів одних з найважливіших медіаторів запалення.

2. Анальгезуючий ефект – більшою мірою виявляється при болях слабкої та середньої інтенсивності, які локалізуються в м'язах, суглобах, сухожиллях, нервових стовбурах, а також при головному або зубному болі. При сильних вісцеральних болях більшість НПЗЗ й поступаються препаратам групи морфіну (наркотичним анальгетикам). У той же час, у ряді клінічних досліджень показана достатньо висока анальгетична активність диклофенаку, кеторолаку, кетопрофену, метамізолу, перекоксибу при коліках і післяопераційних болях.

Ефективність НПЗЗ при нирковій коліці у пацієнтів на сечокам'яну хворобу пов'язана з гальмуванням продукції ПГ-Е2 у нирках, зниженням ниркового кровообігу й утворенням сечі, що веде до зменшення тиску в ниркових мисках і сечоводах вище за місце обструкції і забезпечує тривалий анельгезуючий ефект. Перевагою НПЗЗ перед наркотичними анальгетиками є те, що вони не пригнічують дихальний центр, не викликають ейфорію та лікарську залежність, а при коліках проявляються спазмогенною дією.

3. Жарознижжувальний ефект – НПЗЗ діють лише при лихоманці і на нормальну температуру тіла не впливають, чим відрізняються від «гіпотермічних» засобів (хлорпромазин та інші).

4. Антиагрегаційний ефект – в результаті інгібування ЦОГ-1 в тромбоцитах пригнічується синтез ендogenous проагреганта тромбоксана. Найбільш сильною і тривалою антиагрегаційною активністю володіє ацетилсаліцилова кислота, яка необоротно пригнічує здатність тромбоцита до агрегації на всю тривалість його життя (7 днів). Антиагрегаційний ефект інших НПЗЗ слабкіше і є оборотним.

Селективні інгібітори ЦОГ-2 не впливають на агрегацію тромбоцитів.

5. Імуносупресивний ефект – виражений помірно, виявляється при тривалому застосуванні і має «вторинний» характер: знижуючи проникність капілярів, НПЗЗ ускладнюють контакт імунокомпетентних клітин з антигеном і контакт антитіл з субстратом.

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

- **Ревматичні захворювання** – гостра ревматична лихоманка (ревматизм), ревматоїдний артрит (РА), подагричний і псоріатичний артрити, анкілозуючий спондиліт (хвороба Бехтерева), синдром Рейтера, остеоартроз (ОА).
При РА НПЗЗ надають симптоматичний ефект, не впливаючи на перебіг захворювання. Вони не здатні припинити прогресування процесу, викликати ремісію та попередити розвиток деформації суглобів. У той же час, полегшення, яке НПЗЗ приносять хворим на РА, є настільки суттєвим, що жоден з них не може обійтися без них репаратів. При великих колагенозах (системний червоний вовчак, склеродермія та інші) НПЗЗ часто малоефективні.
- **Неревматичні захворювання опорно-рухового апарату** – міозит, тендовагініт, травма (побутова, спортивна). Нерідко при цих станах ефективно застосування місцевих лікарських форм НПЗЗ (мазі, креми, гелі).
- **Неврологічні захворювання** – невралгія, радикуліт, ішіас, люмбаго.
- **Ниркова, печінкова коліки.**
- **Больовий синдром** різної етіології, зокрема, головний (мігрень) і зубний біль, післяопераційні болі.
- **Лихоманка** (як правило, за температурою тіла вище 38,0°C).
- **Профілактика артеріальних тромбозів.**

- **Дисменорея** – НПЗЗ застосовують при первинній дісменорії для усунення болювого синдрому, пов'язаного з підвищенням тонусу матки унаслідок гіперпродукції ПГ-F2a. Крім анальгезуючої дії НПЗЗ зменшують об'єм крововтрати. Добрий клінічний ефект відзначений при застосуванні напроксену, і особливо його натрієвої солі, диклофенаку, ібупрофену, кетопрофену. НПЗЗ призначають при першій появі болю на триденний курс або напередодні місячних. Небажані реакції, враховуючи короткочасний прийом, з'являються рідко.

Особливості застосування

Не дивлячись на тривалість застосування та інтенсивні дослідження, все ще залишається ряд невирішених проблем, що стосуються оптимального лікування НПЗЗ. Проте, клінічний досвід (часто емпіричний) дозволив сформулювати деякі загальні принципи їх раціонального застосування.

Враховуючи швидке досягнення рівноважного пов'язання з альбуміном, рівень НПЗЗ у кров'яному руслі у меншій мірі впливає на ефективність, ніж на токсичність. Тому збільшення дози «стандартних» НПЗЗ більше за рекомендовані приводить до зростання токсичності, а не ефективності лікування, що стосується і селективних інгібіторів ЦОГ-2, прийом яких у високих дозах веде до втрати селективності.

Оскільки індивідуальна відповідь на НПЗЗ у кожного пацієнта може коливатися в широких межах, необхідний підбір найбільш ефективного препарату, що потребує близько 2-4 тижнів прийому в оптимальній терапевтичній дозі. Вважають, що при індивідуальному підборі кількість пацієнтів, що реагують на НПЗЗ, може збільшитися до 90 %.

При виборі НПЗЗ особливо у осіб літнього і старечого віку і таких, що мають фактори ризику розвитку побічних ефектів, необхідно приймати до уваги селективність відносно ізоформ ЦОГ, фармакодинамічні властивості, сумісність з іншими лікарськими препаратами та наявність токсичної дії на хрящ (особливо у хворих з ОА).

Стандарти лікування НПЗЗ

У рекомендаціях з лікування болю і артритів/артрозу Американської асоціації болю (APS, 2002), Американської колегії ревматологів (ACR, 2000) і Європейської протиревматичної ліги (EULAR, 2009) НПЗЗ і специфічні інгібітори ЦОГ-2 займають провідні позиції. Для лікування слабкого і помірного суглобового болю пропонується парацетамол, виходячи з його низької вартості і сприятливого профілю побічних ефектів. Згідно з рекомендаціями APS, для усунення помірного і сильного болю при РА і ОА перевага має віддаватися специфічним інгібіторам ЦОГ-2. Використання неселективних НПЗЗ обґрунтоване в випадках, коли відсутня адекватна відповідь на інгібітори ЦОГ-2 і немає підвищеного ризику НПЗЗ-індукованих ШКТ побічних ефектів. EULAR рекомендує застосування неселективних НПЗЗ спільно з гастропротекторами. Інгібіторам ЦОГ-2 віддається перевага при лікуванні хворих з підвищеним ШКТ

ризиком. АСР констатує доцільність комбінації на першому етапі нефармакологічних дій з парацетамолом, у осіб з недостатнім ефектом можуть бути використані НПЗЗ. Якщо пацієнт має підвищений ризик ШКТ ускладнень, показані специфічні інгібітори ЦОГ-2. Як альтернативу можна застосовувати НПЗЗ з гастропротекторами.

Алгоритм лікування НПЗЗ

Починати лікування НПЗЗ (особливо у хворих літнього і старечого віку, з супутніми захворюваннями і виразковим анамнезом) слід з найменш токсичних препаратів. До відносно безпечних «стандартних» НПЗЗ відносяться короткоживучі (що швидко всмоктуються і швидко елімінуються) препарати, які не акумулюють при порушенні метаболічних процесів у дорослих пацієнтів. До них відносяться похідні пропіонової кислоти (ібупрофен, кетопрофен), диклофенак, а також переважний інгібітор ЦОГ-2 – мелоксикам. Слід зазначити, що у хворих на РА лікування німесулідом може дещо збільшувати токсичність метотрексату, що може призвести до зростання ускладнень з боку печінки (підвищення рівня трансаміназ).

Індометацин і піроксикам (препарат з дуже тривалим періодом напівжиття, близько 32 год) необхідно застосовувати з особливою обережністю під ретельним клінічним, лабораторним контролем і лише у осіб без чинників ризику побічних ефектів. Найчастіше гемодинамічні порушення спостерігаються при прийомі індометацину, який не повинен призначатися при супутніх захворюваннях нирок і серцево-судинної системи. Крім того, індометацин негативно впливає на метаболізм хрящу у хворих на ОА і може викликати розвиток психічних порушень у осіб літнього віку. Його можна призначати тільки пацієнтам молодого і середнього віку (без чинників ризику) з сіро-негативними артропатіями (перш за все з хворобою Бехтерева) і гострим подагричним артритом. Для усунення гострого нападу подагричного артриту також можна застосовувати коротким курсом (1-2 тижні) німесулід, який володіє сильним анальгетичним і протизапальним ефектом.

Особливо високий ризик важких гастроентерологічних побічних ефектів спостерігається на тлі лікування кеторолаком, застосування якого для усунення ревматичних болів небажано. Найбільш токсичним препаратом (затримка рідини, агранулоцитоз і ін.) є фенілбутазон, який слід виключити з клінічної практики.

Побічні дії

Емпіричний підхід до індивідуального підбору ефективного НПЗЗ неприйнятний відносно пошуку найбільш безпечного препарату. Хоча деякі побічні ефекти характерніші для певних НПЗЗ або розвиваються частіше при одних захворюваннях, ніж при інших, але найбільш часті з них клас-специфічні. Вони безпосередньо пов'язані з основним механізмом дії НПЗЗ, а саме пригніченням ЦОГ-1 залежного синтезу ПГ. До побічних ефектів відносяться поразка ШКТ, порушення агрегації тромбоцитів, функції нирок, негативний вплив на систему кровообігу. Інші побічні ефекти зустрічаються

значно рідше і, ймовірно, не пов'язані з інгібіцією синтезу ПГ. Слід особливо підкреслити, що ризик майже всіх побічних ефектів вищий у осіб немолодого і старечого, ніж молодого віку.

1. Поразка ШКТ (НПЗЗ-гастропатія) найбільш характерний і частий побічний ефект НПЗЗ. Прояви: нудота, диспепсія, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкова кровотеча, діарея.

Симптоматичні побічні ефекти розвиваються приблизно у половини пацієнтів і нерідко стають підставою для переривання лікування. Частота виразкової поразки шлунка, що виявляється при ендоскопічному дослідженні, коливається від 15 до 30 % і в 10 разів вища, ніж дванадцятипалої кишки. Хоча абсолютна частота важких ускладнень (перфорація, кровотеча) на тлі прийому стандартних НПЗЗ невелика (0,1-4 % на пацієнта/року), вони представляють серйозну медико-соціальну проблему через широке застосування НПЗЗ у клінічній практиці.

Ризик виразки безпосередньо залежить від дози і тривалості лікування. Для зниження вірогідності виразкоутворення необхідно використовувати мінімально ефективну дозу препарату протягом мінімального періоду часу. Дані рекомендації зазвичай правило ігноруються.

Чіткий зв'язок між суб'єктивними (симптоматичними) побічними ефектами, виразками, які виявляються ендоскопічно, та важкими ускладненнями часто відсутній. Крім того, у хворих без симптоматичних побічних ефектів виразкова поразка шлунка при ендоскопії виявляється з тією ж частотою або навіть частіше, ніж у хворих з цими ефектами. Тому при виборі НПЗЗ лікар у першу чергу повинен звертати увагу на чинники ризику важких ускладнень, а у другу – на суб'єктивні скарги пацієнтів.

Чинники ризику НПЗЗ індукованих поразок ШКТ: літній вік, висока доза НПЗЗ, пов'язане з прийомом НПЗЗ поразка ШКТ або виразкова хвороба дванадцятипалої кишки в анамнезі, одночасний прийом глюкокортикоїдів, антикоагулянтів або декількох НПЗЗ (включаючи низькі дози ацетилсаліцилової кислоти).

Роль інфекції *Helicobacter pylori* як чинника ризику НПЗЗ-індукованої поразки ШКТ до кінця не вивчена. Разом з основними, існує ряд супутніх чинників ризику. Наприклад, відзначено зростання частоти шлункових кровотеч у пацієнтів, що приймають НПЗЗ у поєднанні з інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і, ймовірно, інгібіторами кальцієвих каналів.

Ризик гастроентерологічних побічних ефектів певною мірою залежить від типу НПЗЗ, специфічні інгібітори ЦОГ-2 рідше викликають ураження ШКТ, включаючи більш важкі ускладнення, ніж інші НПЗЗ.

2. Негативний вплив «стандартних» НПЗЗ на функцію нирок і систему кровообігу також характерний для осіб літнього і похилого віку, особливо тих, хто страждає на захворювання серцево-судинної системи і нирок. У цілому ці ускладнення зустрічаються приблизно у 1-5 % пацієнтів і нерідко вимагають стаціонарного лікування.

НПЗЗ, особливо у поєднанні з іншими нефротоксичними препаратами, можуть

викликати ниркову недостатність.

Порівняно рідкі ускладнення: інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром, гостра ниркова недостатність, гострий сосочковий некроз.

Ризик загострення хронічної серцевої недостатності (ХСН) при прийомі НПЗЗ в 10 разів вищий, ніж без них. Прийом НПЗЗ подвоює ризик госпіталізацій, пов'язаних із загостренням ХСН. Ризик декомпенсації кровообігу у немолодих пацієнтів з «прихованою» ХСН на тлі недавнього прийому НПЗЗ приблизно такий самий, як і важких шлунково-кишкових ускладнень.

Чинники ризику ниркових і серцево-судинних побічних ефектів НПЗЗ: застійна серцева недостатність, цироз печінки, гломерулонефрит, гіперкальцемія, обезводнення.

У хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) прийом НПЗЗ асоціюється зі збільшенням діастолічного АТ. Прийом навіть низьких доз ацетилсаліцилової кислоти знижує ефективність ІАПФ, діуретиків, сприяє збільшенню АТ і негативно впливає на загальний відсоток виживання пацієнтів на ХСН. Фактично НПЗЗ не впливають на ефективність тільки блокаторів кальцієвих каналів, але прийом останніх асоціюється зі збільшенням ризику НПЗЗ-індукованої поразки ШКТ.

3. На тлі прийому НПЗЗ можуть виникати зміни активності трансаміназ і інших ферментів. У важких випадках – жовтяниця, гепатит.

4. Не рекомендується застосовувати НПЗЗ при вагітності, особливо в третьому триместрі. Хоча прямих тератогенних ефектів не виявлено, НПЗЗ можуть викликати передчасне закриття артеріальної протоки (Боталлова протока) і ниркові ускладнення у плода. Так само є відомості про передчасні пологи, бо простагландини (ПГ-E2 і ПГ-F2a) стимулюють біометрій, при тому, що ацетилсаліцилова кислота у поєднанні з гепарином успішно застосовується у вагітних з антифосфоліпідним синдромом.

Безпечний і добре переноситься під час вагітності парацетамол, проте необхідне строге дотримання дозового режиму у зв'язку з підвищеним ризиком печінкової недостатності.

5. Гематотоксичність найбільш характерна для піразолідинів і піразолонів. Найбільш поширені грізні ускладнення при їх застосуванні – апластична анемія і агранулоцитоз. НПЗЗ гальмують агрегацію тромбоцитів і надають помірного антикоагулянтного ефекту за рахунок гальмування утворення протромбіну в печінці. В результаті можуть розвиватися кровотечі, частіше з ШКТ.

6. Реакції гіперчутливості (алергія): висипи, набряк Квінке, анафілактичний шок, синдроми Лайела і Стівенса-Джонсона, алергічний інтерстиціальний нефрит. Шкірні прояви частіше виникають при використанні піразолонів і піразолідинів.

Бронхоспазм зазвичай розвивається у хворих на бронхіальну астму, частіше при прийомі ацетилсаліцилової кислоти. Його причинами можуть бути алергічні механізми, а також гальмування синтезу ПГ-E2, який є ендогенним бронходилататором.

На тлі прийому деяких НПЗЗ можуть спостерігатися фотодерматити.

7. Інші ускладнення, які рідко зустрічаються: головний біль, запаморочення, серцева недостатність, гіперкаліємія і сплутаність свідомості.

Для забезпечення безпеки лікування необхідно строго дотримуватися рекомендацій щодо динамічного спостереження за хворими, які приймають НПЗЗ.

Заходи контролю при тривалому застосуванні

- **Шлунково-кишковий тракт** – своєчасне попередження пацієнтів щодо симптомів ураження ШКТ. Кожні 1-3 місяці дослідження калу на приховану кров, періодично фіброгастроуденоскопічне дослідження. Особам, що перенесли операції на верхніх відділах ШКТ, і тим, які одночасно отримують декілька лікарських засобів, слід пропонувати використання ректальних свічок з НПЗЗ, проте вони не повинні застосовуватися при запаленні прямої кишки або анусу та після нещодавно перенесених аноректальних крововиливів.
- **Нирки** – контроль появи набряків і АТ, особливо у хворих на АГ. Один раз на 3 тижні дослідження клінічного аналізу сечі. Кожні 1-3 місяці визначення рівня креатиніну сироватки та його кліренс.
- **Печінка** – при тривалому призначенні НПЗЗ своєчасна діагностика клінічних ознак ураження печінки. Кожні 1-3 місяці контроль функції печінки, визначення рівня трансаміназ.
- **Кровотворення** – один раз на 2-3 тижні контроль клінічного аналізу крові, особливо при призначенні похідних піразолону і піразолідину.

Правила призначення та дозування

1. Індивідуалізація вибору препарату – для кожного хворого слід підбирати найбільш ефективний препарат з найкращою переносимістю. Чутливість пацієнтів до НПЗЗ навіть однієї хімічної групи може варіювати в широких межах, тому неефективність одного з препаратів ще не свідчить про неефективність групи в цілому.

При використанні НПЗЗ у ревматології, особливо заміні одного препарату іншим, необхідно враховувати, що розвиток протизапального ефекту відстає за часом від анальгезуючого. Якщо останній виникає у першу годину, протизапальний – через 10-14 днів регулярного прийому, а при призначенні напроксену або оксикамів пізніше ще на 2-4 тижні.

2. Дозування – будь-який новий для пацієнта препарат необхідно призначати з найменшої дози. В разі гарного перенесення через 2-3 дні добову дозу підвищують. Терапевтичні дози НПЗЗ знаходяться в широкому діапазоні, причому останніми роками позначилася тенденція до збільшення разових і добових доз препаратів, що характеризується найгарнішою переносимістю (напроксен, ібупрофен), при збереженні обмежень на максимальні дози ацетилсаліцилової кислоти, диклофенаку, індометацину, фенілбутазону, піроксикаму. У деяких пацієнтів лікувальний ефект досягається

тільки при використанні дуже високих доз НПЗЗ.

3. Час прийому – при тривалому курсовому призначенні (наприклад, у ревматології) НПЗЗ приймають після їжі. Для отримання швидкого анальгезуючого або жарознижуючого ефекту переважно призначати їх за 30 хв до або через 2 год після їжі, запиваючи 1/2-1 стаканом води. Після прийому протягом 15 хв бажано не лягати з метою профілактики розвитку езофагиту.

Момент прийому НПЗЗ може визначатися також часом максимальної вираженості симптомів захворювання (біль, скутість у суглобах). При цьому можна відходити від загальноприйнятих схем (2-3 рази на день) і призначати НПЗЗ у потрібний час доби, що нерідко дозволяє досягти більшого лікувального ефекту при меншій добовій дозі. Наприклад, при РА максимальна інтенсивність скутості, при болях у суглобах і зниженні сили стиснення кисті спостерігаються у вранішні години, тоді як при ОА симптоми посилюються до вечора. Є дані про те, що при РА прийом флурбіпрофену в нічний час надає сильнішого знеболюючого ефекту, ніж прийом препарату у вранішні години, в денний час або вдень і увечері. При вираженій вранішній скутості доцільний якомога ранній (відразу після пробудження) прийом НПЗЗ, що швидко всмоктуються, або призначення препаратів, які тривало діють, на ніч. Доведено, що такий ритм прийому призводить до істотного зниження частоти побічних ефектів.

Синхронізація призначення НПЗЗ з «ритмом» клінічної активності дозволяє підвищити ефективність лікування, особливо препаратами з коротким періодом напівжиття. Останні слід призначати перед максимальним наростанням симптомів.

Найбільшою швидкістю всмоктування в ШКТ і, отже, швидше настання ефекту мають напроксен-натрій, диклофенак-калій, водорозчинний («шипучий») ацетилсаліцилова кислота, кетопрофен.

4. Моноterapia – одночасне застосування два або більше НПЗЗ недоцільно з наступних причин:

- ефективність таких комбінацій об'єктивно не доведена;
- у низці подібних випадків виникає зниження концентрації препаратів у крові (наприклад, ацетилсаліцилова кислота знижує концентрацію індометацину, диклофенаку, ібупрофена, напроксена, піроксикама), що веде до ослаблення ефекту;
- зростає небезпека розвитку небажаних реакцій.

Виключенням є можливість застосування парацетамолу з будь-яким іншим НПЗЗ для посилення анальгезуючого ефекту.

У деяких хворих два НПЗЗ можуть призначатися в різний час доби, наприклад, що швидко всмоктуються – вранці і вдень, а що тривало діють – увечері.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами

Досить часто НПЗЗ використовуються з іншими лікарськими препаратами. При цьому необхідно враховувати можливість їх взаємодії. НПЗЗ можуть підсилювати дію

непрямих антикоагулянтів і пероральних гіпоглікемічних засобів. У той же час, вони послаблюють ефект антигіпертензивних препаратів, підвищують токсичність антибіотиків-аміноглікозидів, дігосину і деяких інших лікарських засобів, що має істотне клінічне значення та приводить до необхідності виконання ряду практичних рекомендацій: слід, за можливістю, уникати одночасного призначення НПЗЗ і діуретиків, зважаючи на, з одного боку, послаблення ефекту діуретика та, з іншого, ризику розвитку ниркової недостатності. Найбільш небезпечною є комбінація індометацину з тріамтереном.

Багато препаратів, що призначаються одночасно з НПЗЗ, у свою чергу, можуть впливати на їх фармакокінетику і фармакодинаміку:

- антациди, що містять алюміній (альмагель, маалокс та інші) і холестирамін послаблюють всмоктування НПЗЗ в ШКТ, тому їх супутнє призначення може потребувати збільшення дози НПЗЗ, а між прийомами холестираміну і НПЗЗ необхідні інтервали не менше 4 год;
- натрію бікарбонат підсилює всмоктування НПЗЗ в ШКТ;
- протизапальну дію НПЗЗ підсилюють глюкокортикоїди та базисні препарати для лікування РА (препарати золота, амінохіноліни);
- анальгезуючий ефект НПЗЗ підсилюють наркотичні анальгетики і седативні препарати.

Тести для контролю

1. Хворому з остеоартрозом (гонартроз) та виразковою хворобою шлунка в анамнезі показано призначення наступного НПЗП:
А. Індометацин.
В. Ацетилсаліцилова кислота.
С. Ібупрофен.
D. Мелоксикам.
Е. Піроксикам.
2. Який з нижченаведених НПЗП інгібує біосинтез глікозаміногліканів хряща:
А. Ібупрофен.
В. Піроксикам.
С. Мелоксикам.
D. Парацетамол.
Е. Диклофенак.
3. До механізмів дії НПЗП відноситься все, зокрема:
А. Анальгезуюча дія.
В. Жарознижуюча дія.
С. Протизапальна дія.
D. Антиагрегатійна дія.
Е. Десенсибілізуюча дія.

R: ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ НА РЕСПІРАТОРНУ СИСТЕМУ

R03. ПРОТИАСТМАТИЧНІ ЗАСОБИ

R03A. АДРЕНЕРГІЧНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Бета-адренергічні препарати (бета-агоністи) – клас лікарських засобів, механізм дії яких заснований на стимуляції бета-рецепторів.

Історична довідка

Адреналін (епінефрин) в якості бронхолітика у пацієнтів, хворих на бронхіальну астму (БА), застосовується з 1900 р. Доступний як в ін'єкційній, так і в інгаляційній формах, але має короткочасний ефект і велику кількість побічних реакцій. У 1940 р. з'явився ізопротеренол (синтетичний катехоламін) – перший короткодійний неселективний бета-агоніст. Ізопротеренол також характеризується малою тривалістю дії (1-1,5 год), його метаболіти мають бета-адреноблокуючу дію, але він не має низки побічних ефектів адреналіну (головний біль, затримка сечі, артеріальна гіпертензія та ін.).

Селективні бета-2-агоністи (БДА) стали застосовуватися з 1970 р. Перший препарат з цієї групи – сальбутамол – набув статусу «золотого стандарту» серед бета-2-агоністів. За сальбутамолем стали використовуватися інші БДА (тербуталін, фенотерол та ін.). У 1980-х роках були розроблені пролонговані інгаляційні форми бета-2-агоністів (сальметерол, формотерол). У 1990 р. з'явився аерозольний препарат формотеролу, а з 1994 р. він використовується у вигляді порошкового інгалятора. Останнім часом також з'явилася можливість прийому окремих бета-2-агоністів перорально.

Класифікації БДА

АТС класифікація

R: ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ НА РЕСПІРАТОРНУ СИСТЕМУ

R03 Протиастматичні засоби

R03A Адренергічні препарати для інгаляційного застосування

R03AB Неселективні агоністи β -адренорецепторів

R03AB03 Орципреналін

R03AC Селективні агоністи β -адренорецепторів

R03AC02 Сальбутамол

R03AC04 Фенотерол

R03AC12 Салметерол

R03AK Адренергічні засоби в комбінації з іншими протиастматичними препаратами

R03AK03 Фенотерол та інші протиастматичні засоби

R03AK04 Сальбутамол та інші протиастматичні засоби

Класифікація в залежності від селективності та тривалості дії

У клінічній практиці БДА розділені на групи в залежності від селективності та тривалості дії:

– *В залежності від селективності:*

- неселективні (ізопреналін, орципреналін та ін.);
- бета-2-селективні (сальбутамол, фенотерол, тербуталін, сальметерол, формотерол та ін.).

– *За тривалістю дії:*

- короткої (сальбутамол, фенотерол, тербуталін та ін.);
- пролонгованої (сальметерол, формотерол, сальбутамол R і ін.).

Фармакокінетика

БДА приймаються інгаляційно, перорально або вводяться парентерально.

Фармакокінетика залежить від шляху введення.

БДА піддаються пресистемному метаболізму при першому проходженні через печінку, тому біодоступність пероральних форм є порівняно низькою.

Швидкість метаболізму бета-адреноміметиків залежить від способу введення.

При інгаляційному шляху введення біодоступність бета-2-агоністів зменшується через те, що частина препарату не досягає бронхів (частина осідає у порожнині рота або виходить через дихальні шляхи з повітрям, що видихається). Біодоступність при цьому варіює у залежності від типу пристрою доставки: при застосуванні дозованого аерозолу лише близько 20 % дози досягає легенів, при вдиханні порошкових (дискхалер, турбухалер) – до 30 %, а при використанні небулайзера – лише 5-7 %.

Фармакокінетичні особливості БДА залежать від їх фізико-хімічних властивостей (у першу чергу ліпофільності/гідрофільності молекули) і особливостей механізму дії.

Гідрофільні молекули (сальбутамол, фенотерол, тербуталін) легко розчиняються в слизу, що покриває епітелій бронхів, і швидко (протягом декількох хвилин) зв'язуються з рецепторами, що пояснює швидкий початок дії. Однак, через високу гідрофільність вони і швидко «вимиваються» із зони рецептора, що обумовлює короткочасність їх дії (до 4-6 год).

Довгі ліпофільні молекули (салметерол, формотерол) швидко депонуються в клітинах слизової оболонки бронхів і довгий час затримуються в них, що забезпечує тривалий ефект (до 12 год).

При пероральному прийомі більшою мірою всмоктуються ізопреналін, салметерол і сальбутамол 80-85 %, формотерол 65 %, меншою мірою – тербуталін 25-80 %.

Ізопреналін, сальбутамол і тербуталін при внутрішньовенному введенні виводяться в значній мірі (50-60 % дози) у незміненому вигляді, при пероральному прийомі – головним чином у вигляді метаболітів.

Ізопреналін швидко і повністю метаболізується у стінці кишківника і печінці, тому його біодоступність дуже мала (<10 %); у формотеролу, сальбутамолу і тербуталіну вона дорівнює 30-50 %, у орципреналіну і фенотеролу дещо вища.

БДА незначно зв'язуються з білками плазми крові, за винятком формотеролу 61-65 %, з них 53 % зв'язуються з альбумінами).

Деякі фармакокінетичні характеристики основних БДА зведені в табл. 2.83.

Таблиця 2.83

Деякі фармакокінетичні характеристики основних БДА

Назва	Бета-2-агоністи				
	Сальбутамол	Фенотерол	Тербуталін	Формотерол	Сальметерол*
Зв'язування з білками плазми, (%)	10	40-55	14-25	61-65	–
Біодоступність при інгаляційному введенні, (%)	10-20	10-30	10-15	30-50	–
Період напіввиведення, (год)	3-4	3-4	3-4	8	–
Початок дії, (хв)	4-5	3-4	3-5	5	10-20
Максимум дії, (год)	0,40-1	0,45	1-4	2	–
Тривалість дії, (год)	4-5	4-6	4-5	8-12	12

Примітка:

* Дані з фармакокінетики сальметерола обмежені, оскільки технічно важко визначити дуже низькі концентрації препарату в плазмі після його інгаляційного введення в терапевтичних дозах.

Фармакодинаміка

БДА, стимулюючи бета-адренорецептори бронхів, приводять до розслаблення їх гладкої мускулатури і збільшення діаметру. Стимуляція бета-адренорецепторів призводить до активації аденілатциклази з утворенням комплексу з G-протеїном, під впливом якого підвищується вміст внутрішньоклітинного циклічного аденозин-3,5-монофосфату (цАМФ). Останнє призводить до активації протеїнкінази А, яка фосфорилує деякі внутрішньоклітинні білки, в результаті чого відбувається зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію (активне його «перекачування» з клітини в позаклітинний простір), гальмується гідроліз фосфоінозита, інгібуються кінази легких ланцюгів міозину і, нарешті, «відкриваються» великі кальцій-активуючі калієві канали, що обумовлює реполяризацію (розслаблення) гладком'язових клітин і секвестрацію кальцію в позаклітинне депо. Окрім того, бета-2-агоністи можуть безпосередньо зв'язуватися з калієвими каналами і викликати релаксацію гладких клітин незалежно від підвищення внутрішньоклітинної концентрації цАМФ.

Додаткові ефекти бета-2-агоністів включають:

- протизапальний (у БДА пролонгованої дії) за рахунок пригнічення вивільнення медіаторів запалення, зменшення проникності капілярів (запобігання розвитку набряку слизової бронхів);
- зменшення холінергічної рефлекторної бронхоконстрикції за рахунок пригнічення холінергічної передачі;

- оптимізація мукоциліарного кліренсу за рахунок модуляції продукції слизу підслизовими залозами.

Селективність бета-2-агоністів

До селективних БДА, що вибірково блокують бета-2-адренорецептори, локалізованих переважно в бронхіальному дереві, відносяться сальбутамол, фенотерол, тербуталін, формотерол, сальметерол.

Перевага віддається селективним БДА для забезпечення бронходилатації та мінімізації небажаних явищ, за рахунок стимуляції альфа- і бета-1-рецепторів.

У більшості випадків помірне застосування бета-2-агоністів не веде до розвитку небажаних ефектів. Селективність до бета-2-адренорецепторів завжди відносна і залежить від дози. Незначна активація альфа- і бета-1-адренорецепторів, непомітна при звичайних середньотерапевтичних дозах, стає клінічно значущою при збільшенні дози препарату або частоти його прийому протягом дня.

Вплив основних бета-адреноміметиків на бета-адренорецептори представлені в табл. 2.84.

Таблиця 2.84

Вплив на бета-адренорецептори та селективність бета-агоністів

Препарат	Вплив на адренорецептори		Селективність
	Бета-1	Бета-2	Бета-2: бета-1
Ізопреналін	1,0	1,0	1,0
Сальбутамол	0,0004	0,55	1375
Фенотерол	0,005	0,6	120
Формотерол	0,05	20,0	400
Сальметерол	0,0001	8,5	85,000

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

Основні показання:

- бронхіальна астма (БА), включаючи профілактику бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням;
- хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ);
- бронхолегеневі захворювання, що супроводжуються гіперреактивністю і бронхіальною обструкцією (силікоз, бронхоектатична хвороба, туберкульоз легень, емфізема легень, ін.);
- підготовка перед введенням лікарських препаратів в аерозолях (у т.ч. антибіотиків, муколітичних засобів, глюкокортикостероїдів). Проведення бронходилатаційних тестів при дослідженні функції зовнішнього дихання;
- загрозові передчасні пологи зі скорочувальною діяльністю матки; пологи до 37-38 тижнів вагітності; істміко-цервікальна недостатність, зменшення частоти серцевих скорочень плода в залежності від скорочень матки в періоди розкриття шийки матки і вигнання.

Найбільшою мірою БДА використовуються в пульмонології. Інгаляційні БДА включені до міжнародних та національних протоколів з надання медичної допомоги пацієнтам з бронхіальною астмою і ХОЗЛ.

БДА призначаються з профілактичною метою тривало і/або за потребою (для ліквідації симптомів). Перевага віддається інгаляційним формам лікарських засобів. При цьому більш ефективними вважаються пролонговані і комбіновані препарати.

БДА короткої дії застосовуються як препарати «швидкої допомоги» для зняття гострого бронхоспазму або профілактично.

У хворих на бронхіальну астму пролонговані БДА призначаються додатково до інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), замість підвищення дози останніх у випадку, якщо проведена базисна терапія стандартними дозами ІГКС була недостатньою для досягнення контролю захворювання.

У пацієнтів ХОЗЛ пролонговані БДА можуть призначатися в якості препаратів базисної терапії захворювання.

Дозування основних форм БДА представлено в табл. 2.85.

Таблиця 2.85

Добові дози та кратність прийому інгаляційних форм БДА

Міжнародна назва	Доза в одній інгаляції (мкг)	Середні дози (мкг/добу)	Кратність прийому (раз на добу)
Сальбутамол	100, 200	100-600	3-4 або для усунення симптомів, не більше 6
Фенотерол	100, 200, 400	100-1200	3-4 або для усунення симптомів, не більше 6
Тербуталін	100, 250	250-500	4 (кожні 6 год)
Формотерол	12, 24	24-48	2 і для усунення симптомів
Сальметерол	25	100	2

Побічна дія

БДА викликають різноманітні побічні ефекти, що пояснюється присутністю бета-адренергічних рецепторів у всіх органах і тканинах організму.

Найбільш важливі побічні ефекти БДА:

- синусова тахікардія, транзиторне розширення периферичних судин;
- м'язовий тремор, внутрішнє тремтіння;
- гіпокаліємія та, як наслідок, – подовження інтервалу QT і порушення серцевого ритму;
- з боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, занепокоєння, нудота, блювота;
- метаболічні порушення (підвищення рівня вільних жирних кислот у сироватці крові, інсуліну, глюкози, пірувату та лактату) при системному введенні великих доз;
- алергічні реакції: у поодиноких випадках – ангіоневротичний набряк, шкірні висипання, кропивниця, артеріальна гіпотензія, колапс;

- з боку травної системи: можливі нудота, відрижка, блювання, погіршення перистальтики кишківника;
- кашель, рідко – парадоксальний бронхоспазм.

Часте регулярне застосування інгаляційних БДА може призвести до розвитку **толерантності** (десенситизації) до них.

Надмірно інтенсивна стимуляція бета-адренорецепторів сприяє зниженню чутливості рецепторів до БДА в результаті їх роз'єднання з G-протеїном і аденілатциклазою. Накопичення цАМФ сприяє переходу рецептора в неактивний стан. При збереженні надмірної стимуляції зменшується число рецепторів на поверхні клітини («down»-регуляція). При цьому бета-рецептори гладких м'язів бронхіального дерева більш стійкі до десенситизації, ніж рецептори нереспіраторних зон (наприклад, скелетної мускулатури або ті, що регулюють метаболізм). Десенситизація розвивається довгостроково, протягом декількох днів або тижнів, на відміну від тахіфілаксії, яка розвивається дуже швидко і не пов'язана з функціональним станом рецепторів. Цей факт пояснює зниження ефективності лікування і вимагає обмеження частоти застосування БДА.

Встановлено, що у здорових осіб швидко розвивається толерантність до високих доз сальбутамолу, а до фенотеролу і тербуталіну – ні. Разом з тим у хворих на БА толерантність до бронхолітичного ефекту бета-2-агоністів з'являється рідко, набагато частіше розвивається толерантність до їх бронхопротективної дії.

Протипоказання

- загроза викидня в I і II триместрах вагітності, передчасне відшарування плаценти, кровотеча або токсикоз у III триместрі вагітності;
- дитячий вік до 2 років;
- ішемічна хвороба серця;
- порушення серцевого ритму і провідності, особливо атріовентрикулярна блокада III ступеня;
- важка серцева недостатність;
- гостра коронарна патологія;
- пороки серця;
- гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія;
- тиреотоксикоз;
- відоме або підозрюване подовження інтервалу QT (QT скорегований > 0,44 сек);
- декомпенсований цукровий діабет (пацієнтам, що страждають на діабет, на початку лікування слід додатково контролювати концентрацію глюкози в крові, оскільки бета-2-агоністи мають гіперглікемічний ефект);
- підвищена чутливість до бета-адреноміметиків.

Взаємодія БДА з іншими лікарськими засобами

БАБ сумісні з більшістю препаратів, що використовуються в пульмонологічній практиці.

При комбінації з антихолінергічними препаратами вдається досягти посилення і пролонгації бронходилатуючого ефекту.

Доведена доцільність комбінованого застосування ІГКС і бронходилататорів. Кортикостероїди посилюють експресію бета-2-рецепторів і зменшують потенційну десенситизацію у той час, як пролонговані бета-2-агоністи збільшують чутливість кортикостероїдних рецепторів до ІГКС. Перевага віддається комбінованим формам препаратів: сальметерол з флутиказоном і формотерол з будесонідом. При цьому відзначається краща комплаєнтність, потенціювання дії, виключається ризик використання тільки одного з препаратів у рамках тривалої терапії захворювання.

Одночасне призначення бронхолітиків з подібним механізмом дії призводить до адитивного ефекту і явищ передозування. При одночасному застосуванні сальбутамолу з некардіоселективними бета-адреноблокаторами можливе взаємне пригнічення терапевтичних ефектів; з теофіліном (відбувається уповільнення його біотрансформації у печінці та кумуляція) – підвищується ризик розвитку тахікардії та аритмії, зокрема надшлуночкової екстрасистолії. При одночасному застосуванні з похідними ксантину, ГКС або діуретиками зростає ризик розвитку гіпокаліємії.

При одночасному застосуванні з інгібіторами MAO і трициклічними антидепресантами відзначається посилення дії фенотеролу. Не рекомендується призначати з препаратами кальцію, вітаміну Д, мінералокортикоїдами.

Тести для контролю

1. Які з перерахованих препаратів використовуються при нападі бронхіальної астми?
 - A. Бета-2-агоністи.
 - B. Бета-2-адреноблокатори.
 - C. Антихолінергічні препарати.
 - D. Муколітики.
 - E. Інгаляційні глюкокортикостероїди.
2. Бета-2-агоніст короткої дії це:
 - A. Іпратропій бромід.
 - B. Сальметерол.
 - C. Сальбутамол.
 - D. Формотерол.
 - E. Будесонід.
3. До групи бета-2-агоністів тривалої дії відноситься:
 - A. Сальбутамол.
 - B. Фенотерол.
 - C. Тербуталін.
 - D. Сальметерол.
 - E. Ізопреналін.

R03B. ІНШІ ПРОТИАСТМАТИЧНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

R03BB. Антихолінергічні засоби

Антихолінергічні препарати (холінолітики, холіноблокатори) – клас лікарських засобів, механізм дії яких заснований на блокуванні холінорецепторів.

Історична довідка

Атропін і атропіноподібні препарати раніше широко використовувалися для усунення бронхоспазму, в першу чергу у пацієнтів з бронхіальною астмою. Проте вони характеризувалися великою кількістю небажаних ефектів, що обмежувало їх застосування. У 1960-х роках антихолінергічні препарати було витіснено ефективнішими і безпечнішими симпатоміметиками. Нові уточнені дані про роль парасимпатичної нервової системи в розвитку бронхообструктивного синдрому й розробка сучасних антихолінергічних препаратів, що не мають системних ефектів атропіну, поклали початок нової ери у використанні даної групи препаратів у пульмонології. З 1999 р. холіноблокатори включено в національні стандарти лікування бронхіальної астми і хронічного обструктивного захворювання легень. Інноваційний препарат цієї групи тіотропію бромід став проривом у терапії Хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Препарат характеризується пролонгованою дією до 24 год, достовірно зменшує прояви задишки і частоту загострень.

Класифікації антихолінергічних препаратів

АТС класифікація

R: ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ НА РЕСПІРАТОРНУ СИСТЕМУ

R03 Протиастматичні засоби

R03B Інші протиастматичні засоби для інгаляційного застосування

R03BB Антихолінергічні засоби

R03BB01 Іпратропій бромід

Клінічна класифікація

У клінічній практиці антихолінергічні препарати розділено на групи залежно від переважного впливу на рецептори і в залежності від їх селективності:

– *Залежно від впливу на рецептори:*

- М-холіноблокатори (M1, M2, M3): атропін, гоматропін, скополамін, платифілін, метадин, пірензепін, іпратромій бромід, тіотропію бромід та ін.;
- Н-холіноблокатори (гангліоблокатори і курареподібні речовини): бензогексоній, пентамін, арфонад, гигроній, тубокурарин, дитилін і ін.

– *За селективністю дії:*

- неселективні (центральні): атропін, гоматропін, скополамін, платифілін, метадин, пірензепін і др.;
- селективні (периферичні): іпратропій бромід, тіотропію бромід і ін.

У даному розділі буде розглянуто М-холіноблокатори, що застосовуються в пульмонологічній практиці.

Фармакокінетика

М-холіноблокатори приймаються інгаляційно, перорально або вводяться парентерально.

Фармакокінетика залежить від шляху введення.

Усі М-холіноблокатори характеризуються вкрай низькою абсорбцією. Виводяться через кишківник. Погано розчиняються в жирах і слабо проникають через біологічні мембрани. Невелика частина, що всмоктується, метаболізується в неактивні або слабо активні антихолінергічні метаболіти, які виводяться нирками.

При інгаляційному шляху введення біодоступність іпратропіума броміду складає не більше 10 %, а решта осідає у глотці або порожнині рота і проковтується; при призначенні всередину біодоступність складає 5-10 %, при парентеральному введенні – 90 %. $T_{1/2}$ при призначенні всередину – 3-4 год. Бронходилатуючий ефект розвивається через 5-15 хв, досягає максимуму через 1-2 год і продовжується до 6 год (іноді до 8 год).

При інгаляційному способі введення абсолютна біодоступність тіотропіума броміду складає 19,5 %. Стах після інгаляції порошку в дозі 18 мкг досягається через 5 хв. Зв'язування з білками плазми – 72 %. Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Після інгаляції термінальне $T_{1/2}$ складає 5-6 діб. Бронходилатуючий ефект розвивається через 30 хв і продовжується до 24 год, що пов'язано з повільною дисоціацією від М3-рецепторів.

Фармакодинаміка

Блокують М3-холінорецептори гладкої мускулатури трахеобронхіального дерева (переважно на рівні крупних і середніх бронхів) і пригнічують рефлекторну бронхоконстрикцію, пов'язану з впливом п. vagus; зменшують секрецію залоз слизової оболонки порожнини носа і бронхіальних залоз. Являються конкурентними антагоністами ацетилхоліну на рецепторах постсинаптичних мембран гладкої мускулатури бронхів і слизових залоз.

Інші ефекти М-холіноблокаторів:

- Розширення зіниці (мідріаз), підвищення внутрішньоочного тиску, параліч акомодатії.
- Пригнічення секреторної активності залоз зовнішньої секреції: слинних, бронхіальних, потових, шлункових і кишкових. Виявляється сухістю в порожнині

рота і ускладненням ковтання, сухістю шкіри, зниженням секреції шлункового соку, зменшенням утворення бронхіального слизу; зниження потовиділення може призвести до підвищення температури тіла.

- Тахікардія як результат ослаблення вагусних впливів на серце і переважання симпатичної імпульсації.
- Розслаблення гладкої мускулатури внутрішніх органів (спазмолітична дія).
- Дія на центральну нервову систему у препаратів, проникаючих через гемато-енцефалічний бар'єр (збудлива дія атропіну, при передозуванні – неспокій, рухове і мовне збудження, психоз. Пригнічення центральної нервової системи і вестибулярні розлади при прийомі скопаламіна).

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

Основні показання:

- ХОЗЛ;
- бронхіальна астма (БА);
- бронхообструктивний синдром іншого генезу, у тому числі і при хірургічних операціях;
- проби на зворотність бронхообструкції;
- підготовка дихальних шляхів перед введенням інших лікарських препаратів в аерозолях (антибіотиків, муколітичних препаратів, ГКС і ін.);
- застосування антихолінергічних засобів при захворюваннях інших органів і систем:
 - кардіологія – синусна брадикардія, обумовлена впливом *n. vagus*, брадіаритмія, СА-блокада, АВ-блокада II ст., миготлива аритмія (брадісистолічна форма);
 - анестезіологія – підготовка перед наркозом; для зниження секреції слинних залоз, попередження ларингоспазму, нудоти і інших побічних ефектів, пов'язаних із збудженням блукаючого нерва;
 - офтальмологія – для дослідження очного дна;
 - отруєння М-холіноміметиками і антихолінестеразними засобами (високі дози атропіну).

М-холіноблокатори широко використовуються в пульмонології. Інгаляційні М-холіноблокатори включено до міжнародних і національних протоколів з надання медичної допомоги пацієнтам з ХОЗЛ і БА. Перевага надається інгаляційним формам. При цьому ефективнішими вважаються пролонговані і комбіновані препарати. До М-холінолітиків не виникає тахіфілаксії при повторному застосуванні. При застосуванні в рекомендованих дозах відсутня кардіотоксична дія, що дозволяє використовувати їх у пацієнтів з поєднаною патологією з боку серцево-судинної системи.

М-холіноблокатори є препаратами першої лінії як засоби базисної терапії ХОЗЛ. У пацієнтів з ХОЗЛ чутливість М-холінорецепторів бронхів не зменшується з віком,

що дозволяє ефективно застосовувати холінолітики у хворих ХОЗЛ похилого та літнього віку. Призначаються для базисної терапії з II стадії захворювання.

При ХОЗЛ легкого ступеня тяжкості М-холіноблокатори призначають переважно в період погіршення стану (тривалість застосування повинна бути менше 3 тижнів), на пізніших стадіях ХОЗЛ – постійно.

Навіть короткі курси М-холінолітиків покращують показники функції зовнішнього дихання (ФЗД), але доведено, що тривале застосування має особливі переваги. Тривале застосування іпратропіума броміду порівняно з тривалим застосуванням бета-2-агоністів короткої дії призводить до статистично значущого збільшення початкових показників ФЗД, збільшення постбронходилатаційної відповіді, а також поліпшення насичення киснем артеріальної крові (SaO₂) при ХОЗЛ середньої тяжкості.

Іпратропій бромід зазвичай застосовується у формі дозованих аерозолів, рекомендована доза: 1-2 інгаляції 3-4 рази на добу.

Для тривалої базисної терапії ХОЗЛ поза періодом загострення перевага віддається пролонгованому препарату тіотропіуму броміду один раз на добу. За наслідками багатоцентрових рандомізованих досліджень його застосування у пацієнтів з ХОЗЛ різного ступеня тяжкості достовірно зменшує прояви задишки і частоту загострень у порівнянні з базовою терапією, що включає застосування бета-2-агоністів короткої дії, метилксантинів і інгаляційних кортикостероїдів, з сальметеролом і іпратропіумом бромідом. Препарат зменшує клінічні симптоми, підвищує толерантність до фізичних навантажень, уповільнює прогрес захворювання, зменшує число загострень ХОЗЛ, збільшує період до моменту першого загострення в порівнянні з плацебо, зменшує число випадків госпіталізації, пов'язаної із загостренням ХОЗЛ, збільшує час до моменту першої госпіталізації і покращує якість життя пацієнтів. Можливе додавання М-холіноблокаторів короткої дії до початкової терапії препаратами тривалої дії при загостренні захворювання або тяжкому його перебігу (проте ефективніше комбінування з іншими групами бронхолітиків, у першу чергу, з бета-2-агоністами).

У пацієнтів з бронхіальною астмою М-холіноблокатори є препаратами другої лінії, що обумовлено їх пізнішим початком дії. Враховуючи достатньо повільний початок дії, їх застосування як препаратів для зменшення симптомів, не виправдано. Також застосовуються у випадках толерантності до бета-2-агоністів.

Дозування основних форм М-холіноблокаторов представлені в табл. 2.86.

Таблиця 2.86

Добові дози та кратність прийому інгаляційних форм М-холіноблокаторів

Міжнародна назва	Доза в одній інгаляції (мкг)	Кратність прийому (раз/добу)
Іпратропій бромід	20	3-4
Тіотропію бромід (за допомогою пристрою доставки Ханді Халер)	18	1

Побічна дія

Найбільш важливі побічні ефекти:

- *З боку органів шлунково-кишкового тракту:* сухість у роті (зазвичай легкого ступеня тяжкості, часто зникає при продовженні лікування), закреп.
- *З боку респіраторної системи:* кашель, місцеве роздратування, можливий розвиток бронхоспазму.
- *З боку серцево-судинної системи:* тахікардія, суправентрикулярна тахікардія, миготлива аритмія, серцебиття (зустрічаються рідко і носять зворотній характер).
- *Інші:* утруднення або затримка сечовипускання (у чоловіків із сприяючими чинниками), ангіоневротичний набряк, нечіткий зір, гостра глаукома (пов'язані з антихолінергічною дією).

Протипоказання

- Підвищена чутливість до атропіну і його похідних.
- Підвищена чутливість до іпратропіуму броміду або до інших компонентів препарату.
- Вагітність (I триместр).
- З обережністю – закритовугільна глаукома, обструкція сечовивідних шляхів, гіперплазія передміхурової залози; грудне вигодовування, дитячий вік. Необхідне ретельне спостереження за хворими з помірною або важкою нирковою недостатністю, які отримують препарат в комбінації з іншими препаратами, які екскретуються, в основному, нирками.

Взаємодія М-холінолітиків з іншими лікарськими засобами

М-холінолітики сумісні з більшістю препаратів, що використовуються в пульмонологічній практиці.

Потенціюють бронхолітичний ефект бета-адреноміметиків і похідних ксантина. Підсилюють холінолітичну дію інших препаратів.

Адренергічні засоби в комбінації з іншими протиастматичними препаратами

R03AK Адренергічні засоби в комбінації з іншими протиастматичними препаратами

R03AK03 Фенотерол і інші протиастматичні засоби

R03AK04 Сальбутамол і інші протиастматичні засоби

Комбіноване застосування М-холіноблокаторів з симпатоміметиками в одній лікарській формі демонструє ефективнішу бронходилатуючу дію, ніж роздільне застосування кожного з препаратів при зниженні ризику розвитку побічних реакцій.

Тести для контролю

1. Тривалість дії тіотропіума броміду складає:
А. 2 год.
В. 3-4 год.

- С. 6-8 год.
- D. 12 год.
- E. 24 год.

- 2. Антихолінергічні препарати короткої дії є препаратами вибору для лікування:
 - A. БА.
 - B. ХОЗЛ.
 - C. Пневмонії.
 - D. Бронхоектотичної хвороби.
 - E. Гострого бронхиту.
- 3. Які типи рецепторів гладкої мускулатури трахеобронхіального дерева блокують селективні антихолінергічні препарати?
 - A. M1.
 - B. M2.
 - C. M3.
 - D. M1 та M2.
 - E. M1 та M3.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ

ACR – Американська колегія ревматологів	ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання
APS – Американська асоціація болю	ЕКГ – електрокардіограма
CLC-синдром – синдром Клерка-Леві-Крістеско	ЕФЛ – есенціальні фосфоліпіди
C _{max} – максимальна концентрація	ЗПОС – загальний периферичний опір судин
EULAR – Європейська протиревматична ліга	ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
FDA – Food and Drug Administration – Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США)	ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди
Нр – <i>Helicobacter pylori</i>	ІМ – інфаркт міокарда
WPW синдром – синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта	ІПН – інгібітор протонного насосу
ААП – антиаритмічний препарат	ІХС – ішемічна хвороба серця
АВ – атріовентрикулярна	КНА – кислото-нейтралізуюча активність
АГ – артеріальна гіпертензія	КП – карбапенеми
АДФ – аденозиндіфосфата	ЛЗ – лікарський засіб
АКТГ – адренокортикотропний гормон гіпофіза	ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
АКШ – аорто-коронарне шунтування	ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності
АПФ – ангіотензин перетворюючий фермент	ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
АРА II – антагоністи рецепторів ангіотензину II	ЛШ – лівий шлуночок
АСК – ацетилсаліцилова кислота	мкг – мікрограм
АТ – артеріальний тиск	МЛ – макроліди
АТЗ – ангіотензин	МНВ – міжнародне нормалізоване відношення
АТС – класифікаційна система лікарських препаратів	МНН – міжнародна непатентована назва
АТФ – аденозинтрифосфат	МО – міжнародні одиниці
АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час	НЕРХ – неерозивна форма ГЕРХ
БА – бронхіальна астма	НМГ – низькомолекулярний гепарин
БГСА – бета-гемолітичні стрептококи групи А	НПЗЗ, НПЗП, NSAID – нестероїдні протизапальні засоби (нестероїдні протизапальні препарати)
БДА – бета-2-агоністи	НФГ – нефракційований гепарин
в/а – внутрішньоартеріально	НФГ – низькофракційний гепарин
в/в – внутрішньовенно	ОА – остеоартроз
в/м – внутрішньом'язово	ОД – одиниці дії
ВХ – виразкова хвороба	ОД/кг – одиниці/кілограм
ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр	п/ш – підшкірно
ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба	ПГ – простагландини
ГІМ – гострий інфаркт міокарда	ПД – побічна дія
ГКС – гострий коронарний синдром	ПДК – потенціал дії
ГКС – глюкокортикостероїди	ПЖК – препарати жовчних кислот
ГКС БП ST – гострий коронарний синдром без підйому сегменту ST	ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
ГМГ-КоА – 3 гідрокси-3-метилглутарил-коензим А	ПФ – препарати ферментів
ГМК – гладком'язові клітини	ПЦЛ – пеніциліни
ГОБ – гематоофтальмічний бар'єр	РА – ревматоїдний артрит
год – година	РТАП – рекомбінантний тканинний активатор плазміногену
ГП – гепатопротектори	СА – сіноатріальна
ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція	ССС – серцево-судинна система
	T _{1/2} – період напіввиведення
	ТАП – тканинний активатор плазміногену
	ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії
	УДХК – урсодеоксихолієва кислота

ФДЕ – інгібітори фосфодіестерази
ФЗД – функція зовнішнього дихання
ФП – фібриляції передсердь
ФШ – фібриляції шлуночків
хв – хвилина
ХДХК – хенодеоксихолієва кислота
ХЗН – хронічне захворювання нирок
ХНН – хронічна ниркова недостатність
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання
 легень
ХОК – хвилинний об'єм крові

ХС – холестерин
ХСН – хронічна серцева недостатність
цАМФ – циклічний аденозин монофосфат
ЦНС – центральна нервова система
ЦОГ – циклооксигеназа
ЦФС – цефалоспорини
ЧСС – частота серцевих скорочень
ЧШВ – черезшкірні втручання
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

АЛФАВІТНИЙ ПОКАЖЧИК

- абциксімаб* с. 140, 145-147, 149
адонізид с. 186
азапропазон с. 364-365
азітроміцин с. 333-336, 338-341
азтреонам с. 321-323
алклофенак с. 365
аллопуринол с. 46, 122
алпростадил с. 139
алюмінію гідроксид с. 68
алюмінію фосфат с. 68, 70, 73
альтеплаза с. 152-155, 159, 164
альтіоприл с. 247
альцеприл с. 247
амікацин с. 343, 345, 347-348
амілорид с. 218, 220, 224
аміноглікозиди с. 51, 178, 225, 296, 307, 313, 322, 341, 343-352, 377
амінопеніциліни с. 302, 304-306
аміодарон с. 48, 82, 122, 191, 200, 202-206, 244
амлодипін с. 233, 238-240, 243
амоксицилін с. 301-302, 304-307, 314-315
амоксицилін/клавуланат с. 302, 304, 307
ампіцилін/сульбактам с. 302, 308
амринон с. 186
анкілозуючий спондиліт (хвороба Бехтерева) с. 288, 370
антраль с. 100-101, 104
апоптоз с. 96, 336, 368
аргатробан с. 126
ардепарин с. 126, 129
артротек с. 365
арфонад с. 385
атенолол с. 227-228, 231-233
аторвастатин с. 266-267, 270-271
атропін с. 74, 190, 216, 385-387, 389
ацебутолол с. 228, 231-233
ацетатацин с. 365
аценокумарол с. 116-117
ацетамінофен с. 122-123
ацидин-пепсин с. 109
беназеприл с. 246-247, 249, 252-253
бензилпеніцилін с. 301-303, 305-306
бензилпеніциліна калієва сіль с. 302-303
бензилпеніциліна натрієва сіль с. 302-303
бензогексоній с. 385
беноксапрофен с. 365
бенорилат с. 365
бетаксолол с. 227-228, 231-233
бетаметазон с. 184, 276-278, 288
бівалірудин с. 126
бісопролол с. 227-229, 231, 233-234
біцилін с. 301-303
бретилій тозилат с. 202-205
буметанід с. 218-220
буфексамак с. 365
валсартан с. 257-258, 260-263
варфарин с. 115-117, 119, 121-123, 131, 137, 263, 320, 341
верапаміл с. 191, 216, 236, 238-244
вестибулотоксичність с. 349
вісмуту субцитрат с. 74, 92, 296
вісмуту трикалію дицитрат с. 92
гемофер с. 167, 169
гемфіброзил с. 123
гентаміцин с. 306-307, 326, 343, 345-349
гепабене с. 101-102
гепарин с. 118, 121-122, 125-137, 139, 145-147, 156, 158-162, 184, 340, 351, 374
гепариноід с. 126
гигроній с. 385
гідрокортизон с. 275-278, 280, 284-285
гідрохлортіазид с. 219-220, 223-224, 233, 242
гіно-тардиферон с. 167
гіруген с. 126
гірудин с. 125-127, 129-130, 134, 136
гірулог с. 126
гліцерил тринітрат с. 208
глюкагон с. 123
глюкокортикоїди с. 22, 52, 180, 275-291, 361, 363, 367, 369, 373, 377
гоматропін с. 385-386
гостра ревматична лихоманка (ревматизм) с. 370
далтепарин с. 126, 129
даназол с. 123
данапароід с. 126
дексаметазон с. 184, 275-278, 282, 285-286, 288
джозаміцин с. 332-336, 338-339, 341
дигестал с. 109
дигідроерготамін с. 135
дигітоксин с. 73, 185-186, 191
диклоксацилін с. 302
диклофенак с. 363, 365-367, 369, 371-372, 375-376
дилтіазем с. 216, 238-244
дипіридамол с. 139-145, 147
диритроміцин с. 333, 340-341
дисменорея с. 371
дисульфірам с. 23, 122
дитилін с. 385
дифлунісал с. 365
діазоксид с. 122, 225
дізоксин с. 90, 135, 185-191, 225, 243, 263, 340, 377
дізопірамід с. 340
дікумарин с. 116, 119
діметилхлортетрациклін с. 293
діпаксин с. 116, 119
добутамін с. 186
доксидиклін с. 17, 293-294, 296-299, 315
доріпенем с. 324, 326-330
езомепразол с. 84-87, 91
еналаприл с. 242, 246-249, 252-255
ензистал с. 109
еноксапарин с. 123, 126, 129
еноксацин с. 354
епросартан с. 257, 259-263
ептифібатид с. 140, 145-147
еритроміцин с. 82, 123, 271, 295-296, 332-336, 338-341, 347
еритропоетин с. 180-184
ертапенем с. 324-328, 330
есмолол с. 228-229, 231

есенціале с. 100, 103
 етанол с. 22, 122
 етаизин с. 193, 196
 етил біскумацетат с. 116-117
 етодолак с. 363, 365-367
 ефегатран с. 126
 зомепірак с. 365
 зофеноприл с. 247
 ібупрофен с. 191, 363-365, 367, 371-372, 375-376
 ідраприл с. 247
 ізоксикам с. 365
 ізоніазид с. 49-50, 52, 122, 341
 ізопреналін с. 379, 381
 ізосорбіда дині трат с. 208-214
 ізосорбіда мононітрат с. 208-211, 213-214
 ілопрост с. 140
 іміпенем с. 324-330
 індапамід с. 218-224, 233
 інде оцтова с. 365
 індобуфен с. 140
 індол оцтова с. 365-366
 індометацин с. 52, 73, 106, 135, 225, 245, 352, 363, 365-367, 369, 372, 376-377
 індопрофен с. 365
 іногатран с. 126
 іпратроній бромід с. 384-386, 388-389
 ірбесартан с. 257-263
 ісрадипін с. 239-240
 ісрадипін-ретард с. 243
 ішіас с. 370
 кальципарин с. 125
 кальцію карбонат с. 67, 72
 канаміцин с. 343, 345-349
 кандесартан с. 257-258, 260-262
 капецитабін с. 123
 каптоприл с. 49, 246-249, 252-253, 255
 карбеніцилін с. 302, 307
 карведілол с. 227-228, 231-234
 кардіовален с. 186
 кетопрофен с. 363-367, 369, 371-372, 376
 кеторолак с. 363, 365-366, 369, 372
 кислота арил оцтова с. 365
 кислота арилпропіонова с. 365
 кислота арілалканова с. 365
 кислота арилкарбонова с. 365
 кислота ацетилсаліцилова с. 22, 130, 135, 139, 160, 291, 363, 365-367, 370, 373-376
 кислота гетероарил оцтова с. 365
 кислота енолікова с. 365
 кислота етакринова с. 122, 135, 164, 218-220
 кислота меклофенамова с. 365
 кислота мефенамова с. 364-366
 кислота налідіксова с. 122, 353-354, 356, 358, 360
 кислота ніфлумакова с. 365
 кислота ніфлумава с. 364
 кислота оксолінова с. 354, 358, 360
 кислота пінемідова с. 354, 358, 360-361
 кислота саліцилова с. 140, 365
 кислота тіапрофенова с. 364-366
 кислота урсоедоксихолієва с. 94-98
 кларитроміцин с. 91, 123, 332-336, 338-341
 клоксацилін с. 302
 клолерак с. 365
 клоп амід с. 218-220
 клопідогрель с. 139-141, 143, 149-150
 клофібрат с. 98, 122-123, 265
 коксиди с. 364, 368
 колхіцин с. 49, 178, 365
 корглікон с. 186
 кортизон с. 30, 275-278, 280
 котримоксазол с. 122
 ксантинола нікотинат с. 139
 ксипамід с. 220
 лабетолол с. 228, 231, 233
 ламіфібан с. 140
 лансопразол с. 84-85, 87-88, 91
 лантозид с. 185
 лацидипін с. 238-240, 243
 левофлоксацин с. 92, 354, 359
 лихоманка с. 43, 48, 118, 121, 170-171, 296, 316-317, 346, 356, 368, 370
 лібензаприл с. 247-248
 лів-52 с. 100-103
 лідокаїн с. 192-196, 198-199, 328
 лізиноприл с. 246-248, 252
 лікреаз с. 109-110
 ловастатин с. 122, 265-266, 270-271, 341
 ломефлоксацин с. 353-356, 359
 лосартан с. 257-263
 люмбаго с. 370
 магнію гідроксид с. 68, 73
 магнію карбонат основний с. 67, 73
 магнію оксид с. 67, 73
 магнію силікат с. 68
 мальтофер с. 167, 169
 маркумар с. 116, 119
 мезим форте с. 109
 мексилетин с. 192-194, 198-200
 мелоксикам с. 364-367, 372
 медресциларин с. 186
 меропенем с. 324-328, 330
 метадин с. 385-386
 метацикліну гідрохлорид с. 293
 метацилін с. 302
 метилдігосин с. 185-186
 метилпреднізолон с. 276, 278-279, 282, 285, 288
 метолазон с. 220
 метопролол с. 227-228, 231-234
 метронідазол с. 91-92, 122, 296, 306, 316, 322
 мецилінам с. 302
 мідекаміцин с. 332-334, 336, 339-341
 міконазол с. 122
 міноциклін с. 293
 міозит с. 273, 283, 288, 370
 моексиприл с. 246-249, 252-253
 моксифлоксацин с. 354, 359
 молсидомін с. 208-216
 мономіцин с. 345-346
 морацизин 193, 195, 199
 морніфлумат с. 364
 набуметон с. 364-367
 надолол с. 227-228, 231-233
 надропарина кальцію с. 125
 напроксен с. 364-367, 371, 375-376
 натрію гідрокарбонат с. 67-68, 72-73, 299
 нафцилін с. 302
 небіволл с. 227-229, 231-233
 невралгія с. 370

неоміцин с. 98, 343-347, 349, 351
 нетилміцин с. 343, 345-349
 нефротоксичність с. 319, 343-344, 347
 нізатидин с. 75-78, 80
 нікардипін с. 239-240
 німесулід с. 364, 366-367, 372
 німодипін с. 238
 нісолдипін с. 239-240
 нітрендипін с. 238-240
 ніфедипін с. 216, 233, 236, 238-240, 243
 новокаїнова сіль с. 301-303
 новостан с. 126
 норфлоксацин с. 122, 353-354, 357, 359, 361
 оксапрозин с. 365
 оксацилін с. 302, 304-306, 322
 оксиками с. 364-366, 375
 окситетрациклін с. 293-295
 оксифенілбутазон с. 365
 окспренолол с. 227-228, 231-233
 олеандоміцин с. 293, 296, 332-333, 341
 олмесартан с. 257-258
 омепразол с. 84-85, 87-88, 91, 122
 ораза с. 109, 111
 орнітинс. 100, 104, 106
 орципреналін с. 378-379
 остеоартроз с. 370-372, 376
 ототоксичність с. 341, 343, 349
 офлоксацин с. 122, 353-356, 358
 панзинорм форте с. 109
 панкреатин с. 108-109, 111, 170
 пантопразол с. 84-85, 87-88, 91
 парацетамол с. 51, 106, 366, 371-372, 374, 376
 парнапарин с. 126, 129
 пеніцилін с. 51-52, 74, 135, 145, 266, 295-296, 301-306, 310, 312, 314-315, 317, 319, 321-322, 324-325, 329, 331-332, 338, 343
 пентаеритритіл тетрагідрат с. 208
 пентамін с. 385
 пентоксифілін с. 139, 320
 пепсидил с. 109
 периндоприл с. 246-247, 253
 пефлоксацин с. 353-355, 359, 361
 півалоприл с. 247
 піндолол с. 227-228, 231-233
 піперацилін/тазобактам с. 301-302, 327
 пірензепін с. 385-386
 піретанід с. 220
 піроксикам с. 363-367, 372, 375-376
 пірпрофен с. 365
 платифілін с. 386
 подагричний артрит с. 50, 370, 372
 правастатин с. 266-267, 270-271
 преднізолон с. 158, 184, 275-278, 281-285, 288, 290
 преднізон с. 276-277, 285, 288
 прокаїнамід с. 51, 82, 192-194, 196, 198-199, 206, 245
 проквазон с. 365
 пропафенон с. 122, 192-193, 195-196, 199-200, 206
 пропітіоурацил с. 123
 пропоксифен с. 122
 пропранолол с. 52, 123, 135, 225, 227-228, 231-233, 235
 простагландини с. 69, 78, 104, 148, 249, 279, 286, 367-372, 374
 протигрипозна вакцина с. 123
 проурокиназа (саруплаза) с. 152-153, 155
 псоріатичний артрит с. 370
 рабенразол с. 84-87, 91
 радикаліт с. 190, 370
 раміприл с. 246-249, 252-253
 ранітидин с. 73, 75-82, 123
 ревінарин с. 126
 ревматоїдний артрит с. 181, 183, 283, 288, 370
 резистентність бактерій с. 295, 313-314, 337, 346
 рифабутин с. 92, 341
 ріодипін с. 238
 розувастатин с. 265-266, 271
 роксатидин с. 75-78, 80
 рокситроміцин с. 332-336, 338-341
 рофекоксиб с. 366-367
 руфлоксацин с. 354
 саліцилати с. 22, 52, 122, 178, 363, 365-366
 сальбутамол R с. 379
 сальбутамол с. 378-383, 389
 сальметерол с. 291, 378-382, 384, 388
 сандопарин с. 126, 129
 саралазин с. 257
 секвестранти жовчних кислот с. 265
 сизоміцин с. 343, 345-346
 силі марин с. 100-102, 105
 силібінін с. 100-102
 симвастатин с. 265-266, 271
 синдром Рейтера с. 370
 синку мар с. 116, 119
 скополамін с. 385-386
 солізим с. 109
 сомілаза с. 109
 сорбіфер с. 167, 169
 соталол с. 206, 227-228, 231, 233
 спарфлоксацин с. 354-355, 359
 спіраміцин с. 332-336, 338-339, 341
 спіраприл с. 247-249, 252-253
 спіронолактон с. 191, 219-226
 стрептокіназа с. 148, 152-158, 162-164
 стрептоміцин с. 49, 52, 296, 343, 345-350
 строфантин с. 185-186
 судоксикам с. 365
 суліндак с. 123, 365-367
 сулодексид с. 126
 сульфінпіразон с. 123, 135
 суміш Бурже с. 67
 суміш Ренні с. 67
 суміш Тамс с. 67
 тазосартан с. 257-258
 тамоксифен с. 123
 тардиферон с. 167, 169
 телітроміцин с. 333
 телмісартан с. 257-258, 262-263
 тенектеплаза с. 153-154, 156, 161
 теноксикам с. 364, 366
 тербуталін с. 378-380, 382-383
 тетрациклін с. 17, 48-49, 73, 91-92, 106, 123, 135, 145, 172, 293-299, 340
 тикарцилін/клавуланат с. 301-302, 308
 тиклопідин с. 139-143, 146
 тимолол с. 227-228, 231
 тинзапарин с. 126, 129
 тиреоїдні гормони с. 123, 203, 235
 тирофібан с. 140, 145-147

тіарамід с. 365
 тікарцилін с. 302
 тіотриазолін с. 100-101
 тіотропію бромід с. 385-386, 388
 тобраміцин с. 343, 345-349
 толбутамід с. 49, 51, 123
 торасемід с. 218, 220, 223-224
 тотема с. 167, 169
 трандолаприл с. 246-249, 252-253
 триамцинолон с. 276-278, 282
 трисаліцилат с. 365
 трифлузал с. 140
 тріамтерен с. 218, 220, 224, 377
 тромексан с. 116, 119
 тромстон с. 126
 уреїдопеніциліни с. 302, 304-305, 307, 322
 урокіназа с. 152-156, 160-161, 163-164
 фамотидин с. 73, 75-82
 фелодипін с. 233, 239-240, 243
 фенбуфен с. 365
 фенілбутазон с. 22, 33, 52, 122, 135, 191, 352, 363, 365-366, 369, 372, 375
 фенілін с. 115-116, 119, 131
 феніндіон с. 115-117
 фенітоїн с. 49, 90, 122, 135, 178, 190, 193, 195, 198-200, 229, 299
 фенклофенак с. 365
 феноксиметилпеніцилін с. 302-303
 фенопрофен с. 365
 фенотерол с. 378-384, 389
 фентіазак с. 365
 фентіаприл с. 247
 фепразон с. 365
 ферлатум с. 167
 ферроградумет с. 167
 феррокаль с. 167
 ферронал с. 167
 ферроплекс с. 167-168
 ферро-фольгамма с. 167
 феррум лек с. 167
 фестал с. 109, 111, 170
 фібрати с. 265, 271
 фібринолізин с. 152-154, 156, 162, 164
 флероксацин с. 354
 флувастатин с. 123, 265-267, 270-271
 флуклоксацилін с. 302
 кислота флуфенамова с. 365
 флуфізон с. 365
 флюрбіпрофен с. 365
 флюпрроквазон с. 365
 флютамід с. 122
 фозиноприл с. 246-249, 252-253
 кислота фолієва с. 166-167, 169, 173-178, 182, 184
 фонсартан с. 257
 формотерол с. 291, 378-382, 384
 фуразолідон с. 92
 фуросемід с. 49, 218-220, 223-224, 350-351
 кислота хенодеоксихолієва с. 94-98
 хеферол с. 167
 хінідин с. 82, 122, 135, 191-194, 196, 198-200, 206
 хлоралгідрат с. 122
 хлорамфенікол с. 52, 145, 178
 хлорпропамід с. 48-49, 51-52
 хлорталідон с. 218-220, 224, 233
 хлортіазид с. 48-49, 218, 220
 цефексикс с. 123, 364, 366-367
 целіпролол с. 228, 231-233
 церивастатин с. 265-266, 270
 церонаприл с. 247-248
 цефадроксил с. 310-312, 314
 цефазолін с. 310-311, 313-316, 318
 цефаклор с. 311-312, 317
 цефалексин с. 310-312, 315, 317
 цефалоспорин с. 49, 51, 122, 145, 164, 310-322, 326
 цефалотин с. 310-311, 313, 340
 цефамандол с. 164, 311, 313
 цефепірин с. 311, 313
 цефепім с. 311, 313, 318-319
 цефіксим с. 310-312, 316-317, 319
 цефметазол с. 311, 313
 цефокситин с. 311, 313, 315
 цефоперазон с. 164, 310-313, 318-319
 цефотаксим с. 310-313, 315, 318, 326
 цефотетан с. 164, 311, 313
 цефпіром с. 311, 318
 цефпрозил с. 311, 315
 цефрадин с. 311-312
 цефтазидим с. 310-311, 313, 316, 318
 цефтобіпрол с. 311, 313-314, 318
 цефтріаксон с. 310-313, 315-316, 318-319, 326-327, 338
 цефтрізоксим с. 311, 313
 цефуроксим с. 310-311, 313-314, 318
 цефуроксим-Аксетил с. 311-312, 315, 317, 320
 ціанокобаламін (вітамін В₁₂) с. 167, 169-170, 173-178, 182, 184
 циклооксигеназа с. 140, 142, 279, 364, 367-373
 циметидин с. 73, 75-78, 80-82, 122, 228, 243, 340, 362
 ципрофлоксацин с. 353-354, 356, 358, 361
 цитрагінін с. 101
 цілазаприл с. 247, 253

ВІДПОВІДІ НА ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

Відповіді на тестові завдання до теми «A02A Антациди»:

1 – A, 2 – C, 3 – D.

Відповіді на тестові завдання до теми «A02BA Блокатори H₂-гістамінових рецепторів»:

1 – E, 2 – B, 3 – C.

Відповіді на тестові завдання до теми «A02BC Інгібітори протонного насосу»:

1 – D, 2 – E, 3 – B.

Відповіді на тестові завдання до теми «A02BD Комбінації для ерадикації *Helicobacter pylori*»:

1 – C, 2 – B, 3 – A.

Відповіді на тестові завдання до теми «A05AA Препарати жовчних кислот»:

1 – A, 2 – C, 3 – E.

Відповіді на тестові завдання до теми «A05BA Гепатотропні препарати»:

1 – D, 2 – A, 3 – E.

Відповіді на тестові завдання до теми «A09AA Препарати ферментів»:

1 – C, 2 – B, 3 – E.

Відповіді на тестові завдання до теми «B01AA Антагоністи вітаміну K»:

1 – D, 2 – B, 3 – C.

Відповіді на тестові завдання до теми «B01AB Група гепарину»:

1 – C, 2 – A, 3 – D.

Відповіді на тестові завдання до теми «B01AC Антиагреганти»:

1 – A, 2 – C, 3 – B.

Відповіді на тестові завдання до теми «B01AD Ферменти»:

1 – C, 2 – A, 3 – E.

Відповіді на тестові завдання до теми «B03A Препарати заліза»:

1 – E, 2 – C, 3 – A.

Відповіді на тестові завдання до теми «B03B Препарати вітаміну B₁₂ і фолієвої кислоти»:

1 – D, 2 – A, 3 – B.

Відповіді на тестові завдання до теми «B03X Інші антианемічні препарати (еритропоєтин)»:

1 – D, 2 – C, 3 – B.

Відповіді на тестові завдання до теми «C01A Серцеві глікозиди»:

1 – D, 2 – B, 3 – E.

Відповіді на тестові завдання до теми «C01BA – C01BC Антиаритмічні препарати I класу»:

1 – A, 2 – D, 3 – C.

Відповіді на тестові завдання до теми «C01BD Антиаритмічні препарати III класу»:

1 – D, 2 – B, 3 – E.

Відповіді на тестові завдання до теми «C01D Вазоділататори, що використовуються у кардіології»:

1 – C, 2 – A, 3 – D.

Відповіді на тестові завдання до теми «C03 Сечогінні препарати»:

1 – A, 2 – E, 3 – B.

Відповіді на тестові завдання до теми «C07 Блокатори бета-адренорецепторів»:

1 – B, 2 – D, 3 – A.

Відповіді на тестові завдання до теми «C08 Антагоністи кальцію»:

1 – D, 2 – C, 3 – B.

Відповіді на тестові завдання до теми «С09А Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту»:

1 – А, 2 – С, 3 – D.

Відповіді на тестові завдання до теми «С09СА Препарати антагоністів ангіотензину II»:

1 – E, 2 – А, 3 – D.

Відповіді на тестові завдання до теми «С10АА Гіполіпідемічні засоби: інгібітори ГМГ КоА-редуктази»:

1 – E, 2 – С, 3 – D.

Відповіді на тестові завдання до теми «Н02АВ Глюкокортикоїди»:

1 – А, 2 – С, 3 – D.

Відповіді на тестові завдання до теми «J01A Тетрацикліни»:

1 – В, 2 – А, 3 – С

Відповіді на тестові завдання до теми «J01C Бета-лактамі антибіотики, пеніциліни»:

1 – А, 2 – А, 3 – D.

Відповіді на тестові завдання до теми «J01DB Цефалоспоринові антибіотики»:

1 – D, 2 – С, 3 – А.

Відповіді на тестові завдання до теми «J01DF Монобактами»:

1 – В, 2 – E, 3 – D.

Відповіді на тестові завдання до теми «J01DH Карбапенеми»:

1 – D, 2 – В, 3 – С.

Відповіді на тестові завдання до теми «J01F Макролідні антибіотики»:

1 – С, 2 – А, 3 – В.

Відповіді на тестові завдання до теми «J01G Аміноглікозиди»:

1 – E, 2 – А, 3 – С

Відповіді на тестові завдання до теми «J01MA Фторхінолони»:

1 – С, 2 – D, 3 – А.

Відповіді на тестові завдання до теми «M01A Нестероїдні протизапальні засоби»:

1 – D, 2 – А, 3 – E

Відповіді на тестові завдання до теми «R03A Адренергічні препарати для інгаляційного застосування»:

1 – А, 2 – С, 3 – D.

Відповіді на тестові завдання до теми «R03BB Антихолінергічні засоби»:

1 – E, 2 – В, 3 – С.

БІБЛІОГРАФІЧНИЙ ОПИС ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Агеев Ф. Т. Роль карведилола в лечении больных с тяжелой ХСН. Результаты исследования Copernicus / Ф. Т. Агеев // Журнал Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 1 (11). – С. 28–29.
2. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск / Под ред. Ю. Н. Сиренко, О. И. Жаринова. – К. : «Четверта хвиля», 2009. – 160 с.
3. Базисная и клиническая фармакология: Пер. с англ. : В 2 т. / Под ред. Б. Г. Катцунга. – СПб. : Диалект, 2008. – 1432 с.
4. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 884 с.
5. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. Антагонисты кальция пролонгированного действия и сердечно-сосудистая заболеваемость : Новые данные доказательной медицины / Ю. Б. Белоусов, М. В. Леонова // Кардиология. – 2001. – № 4. – С. 87–93.
6. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология / Бертрам Г. Катцунг. – Том 1, 2 Пер. с англ. Изд. 2-е, перер. и доп. – М., СПб. : Бином, Диалект, 2007. – 648 с.
7. Богун Л. В. Рациональное применение антибактериальных препаратов антибиотиков / Л. В. Богун, И. А. Гучев, И. Г. Березняков // Здоров'я України. – 2010. – № 6. – 82 с.
8. Васильев Ю. В. Лекарственная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю. В. Васильев // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 1–2.
9. Вебер В. Р. Клиническая фармакология : учеб. пособие / В. Р. Вебер. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2009. – 448 с.
10. Вёрткин А. Л. Железодефицитная анемия и выбор препарата для ее коррекции / [А. Л. Вёрткин, О. В. Годулян, В. В. Городецкий, А. С. Скотников] // РМЖ. – 2010. – № 5.
11. Вікторов О. П. Антибіотики: проблеми безпеки під час медичного застосування / О. П. Вікторов // Здоров'я України. – 2008. – № 22. – 54 с.
12. Арутюнов Г. П. Блокаторы рецепторов ангиотензина II : новые цели и возможности в лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском / [Г. П. Арутюнов, Ю. А. Карпов, И. Е. Чазова и др.] // Здоровье Украины. – 2007. – № 23. – С. 16–17.
13. Гайдукова С. М. Эритропоэтин: физиологическая роль и клиническое применение / С. М. Гайдукова, С. В. Видиборець // Здоровье Украины. – 2003. – № 74.
14. Галкин Д. В. Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты / Д. В. Галкин // Клинич. микробиол., антимикроб. химиотер. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 133–152.
15. Гнатенко О. П., Харченко Н. В. Використання препарату «Урсофальк» у лікувальних схемах при гастроэзофагеальній рефлюксній хворобі / О. П. Гнатенко, Н. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 40–45.
16. Губергриц Н. Б. Принципы ферментной терапии в гастроэнтерологии / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 3 (5). – С. 20–26.
17. Давыдова И. В. Блокаторы кальциевых каналов: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению / И. В. Давыдова, Н. А. Перепельченко, Л. В. Клименко // Газета «Новости медицины и фармации» Кардиология (тематический номер). – 2009. – № 274.
18. Дзяк Г. В. Нестероидные противовоспалительные препараты / Г. В. Дзяк, А. П. Викторов, Е. И. Гришина. – К. : Морион, 1999. – 122 с.
19. Диуретики в современной терапии артериальной гипертензии: какой препарат выбрать? / [Д. В. Преображенский, И. М. Шатунова, А. В. Маренич и др.] // Артериальная гипертензия. – 2005. – № 3. – С. 3–5.
20. Дядык А. И., Багрий А. Э. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / А. И. Дядык, А. Э. Багрий. – Донецк : «НОРД-ПРЕСС», 2006. – 322 с.
21. Ершова И. Б. Фолиевая кислота – жизненно важный витамин / И. Б. Ершова, А. А. Мочалова, Н. А. Белых, Т. А. Ширина, Л. И. Гаврыш // Медицина сегодня. – 2007. – № 12.

22. Звягинцева Т. Д. Лечение хронических диффузных заболеваний печени: какие возможности открывает перед нами применение гепатопротекторов? / Т. Д. Звягинцева // Здоров'я України. – 2009. – № 12/1. – С. 32–33.
23. Инструкция для медицинского применения препарата Тиенам (регистрационное свидетельство № UA/0524/01/01). Утверждено приказом МЗ Украины № 119 от 25.02.2009 г.
24. Кантемирова Р. К., Чернобай В. Г. Фармакотерапия в гериатрической практике / Р. К. Кантемирова, В. Г. Чернобай – СПб. : СпецЛит, 2010, – 160 с.
25. Клиническая фармакология / Под ред. В. Г. Кукеса – 4-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
26. Кляритская И. Л. Антацидные препараты в современной клинической практике / И. Л. Кляритская, Т. А. Цапак // Здоровье Украины. – 2009. – № 6/1. – С. 28.
27. Клярицкая И. Л. Урсодезоксихолевая кислота – новые точки приложения / И. Л. Клярицкая, Е. А. Костюкова, Е. В. Тарасенко // Про. мед. ревю. – 2005. – С. 1–4.
28. Князькова И. И. Современное состояние проблемы клинического применения антагонистов кальция дигидропиридинового ряда / И. И. Князькова // <http://www.provisor.com.ua/archive/1999/N13/antagony.htm>
29. Кобалава Ж. Д. Диуретики – краеугольный камень современной антигипертензивной терапии / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде // Артериальная гипертензия. – 2005. – № 4. – С. 217–225.
30. Козачок М. М. Возможно ли защитить печень от лекарственных поражений? / М. М. Козачок, М. Н. Селюк, С. А. Бычкова, Е. И. Валигура // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 279. – С. 15–18.
31. Колесник Т. В. Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии : антагонисты кальция и ингибиторы АПФ / Т. В. Колесник // Новости медицины и фармации. Артериальная гипертензия. – 2007. – № 216 (тематический номер).
32. Лапина Т. Л. Ингибиторы протонной помпы: несколько вопросов по теории и практике / Т. Л. Лапина // Фарматека. – 2006. – № 1. – С. 61–65.
33. Лапина Т. Л. Фармакологические основы антисекреторной терапии / Т. Л. Лапина // Болезни органов пищеварения. – 2005. – № 7 (1). – С. 23–27.
34. Логинов А. Ф. Выбор ингибитора протонной помпы для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений желудка / А. Ф. Логинов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 4. – С. 13–21.
35. Лоуренс Д. Р. Клиническая фармакология / Д. Р. Лоуренс, Л. И. Беннит. – Пер. с англ. В 2 т. – М. : Медицина, 2002. – 680 с.
36. Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н. Клиническая фармакология / Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенитт. – М., 1991.
37. Лутай М. И., Лысенко А. Ф. Леркамен (Лерканидипин) – новый дигидропиридиновый антагонист кальция III поколения / М. И. Лутай, А. Ф. Лысенко // Мистецтво лікування. – 2004. – № 7 (13). – <http://m-l.com.ua>
38. Майданник В. Г. Поскрипко Ю. А. Две стороны одной медали? Нерациональная антибиотикотерапия и антибиотикорезистентность / В. Г. Майданник, Ю. А. Поскрипко // Medicus Amicus. – 2005. – № 5. – С. 22–23.
39. Марцевич С. Ю. Антагонисты кальция – принципы терапии в свете данных доказательных исследований / С. Ю. Марцевич // MedLinks.Ru. Раздел: Доказательная медицина. Опубликовано 03.03.2004.
40. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М., 2005. – Т. 1, 2.
41. Место макролидов для парентерального введения в лечении больных с внебольничной пневмонией / А. Я. Дзюблик // Therapia. Український медичний вісник. – 2008. – № 3. – С. 76–80.
42. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – 1540 с.

43. Моисеев В. С. Низкомолекулярные гепарины / В. С. Моисеев // Клин. фармакол. тер. – 2000. – 9, № 1. – С. 72–79.
44. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине) / Е. Л. Насонов. – М. : Издательство «Анко», 2000. – 142 с.
45. Недогода С. В. Тиазидные диуретики и проблемы гипокалиемии: клинические последствия / С. В. Недогода // Сердце. – 2007. – № 4. – С. 190–194.
46. Подзолков В. И. Место антагонистов кальция в современной кардиологии: вопросы и ответы / В. И. Подзолков. – <http://www.consilium-medicum.com>
47. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под редакцией Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск, 2007. – 420 с.
48. Райд Дж. Л. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Райд Дж. Л., Рубин Питер К. и др. – М., 2009.
49. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / Под ред. О. Я. Бабака. – Справочник врача «Семейный врач, терапевт». – 2-е изд., перераб. и дополн. – К. : ТОВ «Доктор-Медиа», 2009. – 348 с. (Серия «Бібліотека «Здоров'я України»).
50. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. проф. О. Я. Бабака, Н. В. Харченко. – Справочник врача «Гастроэнтеролог». – 2-е изд., перераб. и дополн. – К. : ТОВ «Доктор-Медиа», 2007. – 308 с. (Серия «Бібліотека «Здоров'я України»).
51. Руководство для лікарів «Нарушения сердечного ритма» / За редакцією В. М. Коваленка, О. С. Сичова. – Київ, 2009. – 654 с.
52. Яковлев С. В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций / С. В. Яковлев. – М. : Ньюдиамед, 1996. – 120 с.
53. Свінціцький А. С. Езофагіти : актуальні питання діагностики та лікування / А. С. Свінціцький // Здоровье Украины. – 2009. – № 6 (1). С. 57–59.
54. Семиголовский Н. Ю. Непрямые антикоагулянты в кардиологии / Н. Ю. Семиголовский // Трудный пациент. – 2007. – № 3. – С. 24–31.
55. Сидоренко С. В., Яковлев С. В. Бета-лактамы антибиотики / С. В. Сидоренко, С. В. Яковлев // Русский мед. журнал. – 1997. – № 5 (21). – С. 1367–81.
56. Сидорова Л. Л. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении больных с артериальной гипертензией / Л. Л. Сидорова // Здоровье Украины. – 2008. – № 5/1. – С. 36–37.
57. Симонов С. С. Неантибактериальные эффекты антибиотиков / С. С. Симонов // Здоров'я України. – 2007. – № 5. – С. 22–23.
58. Сиренко Ю. Н. Дигидропиридиновые антагонисты кальция – новый резерв снижения риска осложнений при артериальной гипертензии / Ю. Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 1 (9). – www.hypertension.mif-ua.com
59. Сичов О. С. Принципи ведення хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь / [О. С. Сичов, В. О. Бобров, О. Й. Жарінов та ін.] // Рекомендації робочої групи з порушень серцевого ритму Українського наукового товариства кардіологів. – К., 2002. – 42 с.
60. Скрипник І. М. Клінічна гепатологія / І. М. Скрипник, Т. В. Мельник, М. М. Потяженко. – Полтава : Дивосвіт, 2007. – 424 с.
61. Стецюк О. У., Андреева И. В., Козлов Р. С. Новый карбапенемный антибиотик дорипенем : перспективы применения в клинической практике / О. У. Стецюк, И. В. Андреева, Р. С. Козлов // Клинич. микробиол., антимикроб. химиотер. – 2008. – Т. 10, № 3.
62. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Нестероидные противовоспалительные средства: Методическое пособие / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. – www.antibiotic.ru/rus/all/metod/nprvs/nprvs.shtml
63. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. – Смоленск : Русич, 1998. – 304 с.
64. Терещенко С. Н. Бета-блокаторы у больных с относительными противопоказаниями к их применению / С. Н. Терещенко // Журнал сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 1 (17) – С. 55–56.

65. Ткач С. М. / Инфекция *Helicobacter pylori* : показания к эрадикации и оптимизации терапевтических стратегий в 2009 году / С. М. Ткач, А. К. Сизенко // Здоровье Украины. – 2009. – № 21/1. – С. 2–9.
66. Томаш О. В. Приоритеты антисекреторной терапии, насколько они однозначны? / О. В. Томаш, Н. Н. Руденко, А. В. Сибилев // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2 (40). – С. 53–58.
67. Ушкалова Е. А. Клиническая фармакология современных антацидов / Е. А. Ушкалова // Фарматека. – 2006. – № 11. – С. 1–6.
68. Фадеенко Г. Д. Роль и место антацидов в лечении кислотозависимых заболеваний / Г. Д. Фадеенко // Здоровье Украины. – 2007. – № 20/1. – С. 30–32.
69. Фадеенко Г. Д., Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме: как лечить? / Г. Д. Фадеенко, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 55–61.
70. Филиппенко Н. Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия в таблицах, схемах и алгоритмах / Н. Г. Филиппенко, С. В. Поветкин. – М. : Медицина, 2004. – 116 с.
71. Фторхинолоны: шаг за шагом / Медицина 2.0. // Электронный ресурс : www.med2.ru
72. Харкевич Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 752.
73. Харченко Н. В. Язва желудка и двенадцатиперстной кишки : Диагностические и лечебные алгоритмы (практическое пособие) / Н. В. Харченко, Ю. М. Степанов. – Киев, 2009. – 16 с.
74. Христич Т. Н. О возможностях блокаторов H₂-рецепторов в лечении эрозивно-язвенных поражений при различных заболеваниях и состояниях внутренних органов / Т. Н. Христич // Здоровье Украины. – 2008. – № 17. – С. 77–79.
75. Циммерман Я. С. Гастродуоденальные заболевания и *Helicobacter pylori*-инфекция: общее обозрение проблемы / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2009. – № 5. – С. 9–14.
76. Чернявский В. В. / Опыт применения ингибиторов протонной помпы при кислотозависимых заболеваниях : предпочтения врачей и их обоснованность / В. В. Чернявский // Здоровье Украины. – 2009. – № 21/1. – С. 20–21.
77. Швец Н. И., Бенца Т. М. Современные подходы к диагностике и лечению хронического панкреатита / Н. И. Швец, Т. М. Бенца // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 239. – С. 83–89.
78. Шилов А. М. Бета-адреноблокаторы III поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / А. М. Шилов, М. В. Мельник, А. Ш. Авшалумов // Лечащий врач. – 2010. – № 2.
79. Шилов А. М. Антикоагулянты непрямого действия в терапевтической практике лечения и профилактики венозного тромбоза / А. М. Шилов и др. // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 10. – С. 747–752.
80. Эндрю Четли. Проблемные лекарства / Эндрю Четли // Электронный ресурс : www.antibiotic.ru/books/pd/1.shtml
81. Явелов И. С. О расширении списка антикоагулянтов, применяемых для лечения обострения коронарной болезни сердца / И. С. Явелов // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 5. – С. 66–74.
82. Яковенко Э. П. Ферментные препараты при хроническом панкреатите : только лишь заместительная терапия? / Э. П. Яковенко, В. Н. Спесивцев, И. В. Маев и др. // Здоров'я України. – 2007. – № 20/1. – С. 14–15.
83. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non STElevation Myocardial Infarction // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 803–877.
84. Alexander G. G. Turpie*. New oral anticoagulants in atrial fibrillation // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29 (2). – P. 155–165.
85. Alyautdin R. N., Enikeeva D. A., Bondarchuk N. G., «Pharmacolgy. Part 1. Workbook». – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – P. 256.
86. Ansell J., Jacobson A., Levy J. International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring

- Association for Oral Anticoagulation / [Ansell J., Jacobson A., Levy J. et al.] // *Int J Cardiol.* – 2005. – Vol. 99 (1). – P. 37–45.
87. Antman E. M., Hand M., Armstrong P. W. 2007 Focused Update of the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction / [Antman E. M., Hand M., Armstrong P. W. et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 296–329.
88. Beckett N. S. the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older / [N. S. Beckett, R. Peters, A. E. Fletcher et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1887–898.
89. Birman-Deych E, Radford MJ. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation / [Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF] // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – P. 1070–1074.
90. Harrison C. J., Bratcher D. Cephalosporins : A Review *Pediatr. Rev.* / Harrison C. J., Bratcher D. // August 1, 2008; 29 (8): 264–273.
91. Connolly S. J. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation / [Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361 (12). – P. 1139–1151.
92. Craig C. R. Modern pharmacology with clinical applications / C. R. Craig, R. E. Stitzel // Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – 824 p.
93. Garcia D. A. Delivery of Optimized Anticoagulant Therapy : Consensus Statement from the Anticoagulation Forum / [Garcia D. A., Witt D. M., Hylek E. et al.] // *Ann Pharmacother.* – 2008. – Vol. 42 (7). – P. 979–988.
94. Kearon C., Kahn S. R., Angelli G. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease : American College of Chest Physicians Evidence–Based Clinical Guidelines (8th Edition) / Kearon C., Kahn S. R., Angelli G. // *Chest.* 2008. – Vol. 133. – P. 454–545.
95. Malfertheiner P. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection – Summary of the Maastricht-3 2005 / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O’Morain // *Сучасна гастроентерологія.* – 2005. – № 5 (25) – С. 84–97.
96. Pengo V. New trends in anticoagulant treatment / V. Pengo // *Lupus.* – 2005. – Vol. 14. – P. 789–793.
97. Spencer B. King, III, Sidney C. Smith. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / [Spencer B. King, III, Sidney C. Smith, Jr., John W. Hirshfeld, Jr. et al.] // *Circulation* 2008. – Vol. 117. – P. 261–295.
98. Wang TH. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity / [Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 647–654.
99. Харьковський городський Центр тромболітичної терапії // Електронний ресурс : <http://thrombolysis.org.ua>

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е. Н. Клиническая кардиология. В 2-х т. / Амосова Е. Н. – К : «Здоров'я», 2002. – 992 с.
2. Базисная и клиническая фармакология : Пер. с англ. : В 2 т. / Под ред. Б. Г. Катцунга. – С.-Пб. : Диалект, 2008. – 1432 с.
3. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология / Бертрам Г. Катцунг. – Том 1, 2 Пер. с англ. Изд. 2-е, перер. и доп. – М., СПб. : Бином, Диалект, 2007. – 648 с.
4. Визир В. А. Клиническое значение терапевтического синергизма антигипертензивных лекарственных средств и статинов / В. А. Визир, А. Е. Березин // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 216.
5. Гематология : новейший справочник / Под общ. ред. К. М. Абдулкадырова. – М. : «Эксмо»; СПб. : «Сова». – 2004. – 928 с.
6. Диуретики при артериальной гипертензии : монография / С. В. Недогода. – Москва : «МАИ», 2008. (10,0 п. л.).
7. Ермолов С. Ю. Основы клинической гематологии : Справочное пособие / [С. Ю. Ермолов, Ф. В. Курдыбайло, В. Г. Радченко]; под ред. В. Г. Радченко. – СПб. : «Диалект», 2003. – 304 с.
8. Залюбовська О. І. Клінічна фармакологія : підручник / О. І. Залюбовська, С. М. Коваль, О. М. Литвинова. – Х. : Видавничий дім «Інжек», 2003. – 688 с.
9. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под ред. А. Г. Гилмана. – В 4 книгах. – М. : Практика, 2006. – 1850 с.
10. Клиническая фармакология / Под ред. В. Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
11. Клінічна фармакологія / За ред. О. Я. Бабака, О. М. Біловола. – Підруч. для мед. ВНЗ IV рів. акред. – 2-ге вид., перероб. і доп., затверджено МОЗ, 2010. – К. : Знання. – 776 с.
12. Кукес В. Г. Клиническая фармакология / В. Г. Кукес. – М. : Реафарм, 2006. – 944 с.
13. Кукес В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинко-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. – М. : Реафарм, 2004. – 44 с.
14. Лекарственные средства в клинической кардиологии / Под ред. А. И. Грицюка. – К. : Изд-во «Здоров'я», 1976. – 245 с.
15. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Издательство БИНОМ, СПб. : Невский Диалект, 2002. – 926 с.
16. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М., 2002. – 384 с.
17. Райд Дж. Л. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Райд Дж. Л., Рубин Питер К. и др. – М., 2009.
18. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения : Справочник врача гастроэнтеролога / Под ред. Проф. О. Я. Бабака, Н. В. Харченко. – 2 изд., перераб. и дополн. – Киев : ТОВ «Доктор-Медиа», 2007. – 308 с.
19. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения : Compendium / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина и др.; Под общ. ред. В. Т. Ивашкина и Т. Л. Лапиной. – Москва : Литтера, 2006. – 552 с.
20. Рекомендации Европейского общества кардиологов. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 6. – С. 251–277.
21. Руководство по гастроэнтерологии : в трех томах / Под общей ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребенева. – Москва : Медицина, 1995. – 672 с.
22. Руководство по кардиологии / Под редакцией В. Н. Коваленко. – К. : «Морион», 2008. – 1424 с.
23. Терапевтическая гастроэнтерология : Руководство для практических врачей / [В. Н. Хворостинка, Н. И. Яблучанский, С. Н. Панчук, Л. М. Пасиешвили]. Под ред. В. М. Хворостинки, Н. И. Яблучанского. – Х : Основа, 1999. – 368 с.

24. Чазов Е. И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / [Е. И. Чазов, Ю. Н. Беленков, Е. О. Борисова, Е. Е. Гогин и др.]; Под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. – М. : Литтерра, 2004. – 972 с.
25. Южаков С. Д. Лекарственные средства : полный словарь-справочник / С. Д. Южаков. – М. : Эксмо, 2010. – 666 с.
26. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1979–2030.

Навчальне видання

Абдусва Фатіма Магомедівна
Бичкова Ольга Юріївна
Бондаренко Ірина Олександрівна
Бурда Ірина Юріївна
Власенко Ольга Олександрівна
Єгорова Анна Юріївна
Кулик Владислав Леонідович
Кулик Олексій Леонідович
Лисенко Наталія Володимирівна

Макієнко Наталія Володимирівна
Мальцева Марія Сергіївна
Мартим'янова Лариса Олексіївна
Савченко Віктор Миколайович
Солдатенко Інна Вікторівна
Томіна Олена Євгеніївна
Фомич Ганна Миколаївна
Яблучанський Микола Іванович

Клінічна фармакологія

За редакцією М. І. Яблучанського, В. М. Савченка

Коректор *А. І. Полякова*
Комп'ютерна верстка *Н. О. Федоренко*
Макет обкладинки *І. М. Дончик*

Формат 60×84/16. Умов. друк арк. _____. Наклад 300 прим.

61077, м. Харків, пл. Свободи, 4,
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
Видавництво ХНУ імені В. Н. Каразіна

Надруковано ХНУ імені В. Н. Каразіна
61077, м. Харків, пл. Свободи, 4
Тел.: 705-24-32

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09 р.