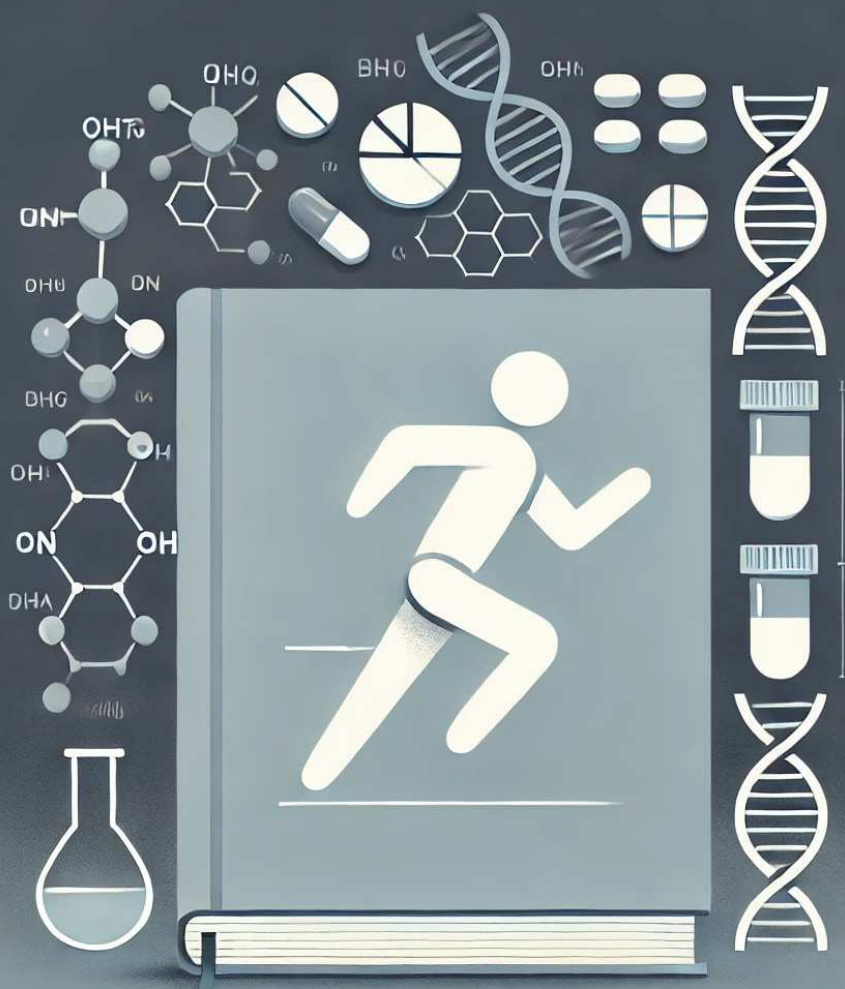


ОСНОВИ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ ТА СПОРТИВНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

С. Ю. Штриголь, Л. В. Деримедвідь,
С. І. Степанова, Г. В. Белік

ОСНОВИ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ ТА СПОРТИВНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

Підручник
для здобувачів вищої освіти

За редакцією професора С. Ю. Штриголя

Самостійне електронне навчальне видання

Харків
НФаУ
2024

Рецензенти:

Я. В. Рожковський, доктор медичних наук, завідувач кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету;

О. Я. Мищенко, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

Рекомендовано

*вченою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол № 6 від 26.06.2024 р.)*

Штриголь С. Ю. та ін.

III 93 Основи фундаментальної та спортивної фармакології : підручник / С. Ю. Штриголь, Л. В. Деримедвідь, С. І. Степанова, Г. В. Белік ; за ред. С. Ю. Штриголя. – Самост. електрон. навч. вид. – Харків : НФаУ, 2024. – 312 с. (13,5 авт. арк.)

ISBN 978–966–615–623–8 (PDF)

Підручник містить основну інформацію про загальні закономірності взаємодії ліків з організмом, а також фармакологічну характеристику найважливіших груп сучасних лікарських засобів, значну частину яких застосовують у спортивній медицині та для реабілітації пацієнтів з найпоширенішими хворобами. Описано особливості використання лікарських засобів у спортсменів на різних етапах тренувань та змагань. Приділено увагу фармакології відновлення, фармаконутрієнтам. Розглянуто поширені невідкладні стани, спортивні травми та заходи допомоги. Схарактеризовано отруєння та антидоти, алгоритм надання допомоги за гострих отруєнь. Наведено сучасну інформацію про допінг.

Підручник рекомендовано для здобувачів вищої освіти спеціальності «Фізична терапія» освітньої програми «Терапія та реабілітація». Буде корисний керівникам закладів вищої освіти, науково-педагогічним і науковим працівникам закладів освіти.

УДК 615:796

© Штриголь С. Ю.,
Деримедвідь Л. В.,
Степанова С. І.,
Белік Г. В., 2024
© НФаУ, 2024

ISBN 978–966–615–623–8 (PDF)

ПЕРЕДМОВА

На сучасному етапі розвитку спорту та спортивної медицини різко підвищилося значення лікарських засобів у спорті та відповідальності за їх використання. Поява нових препаратів, нових методик їх застосування потребує точного знання фармакології, а точніше, фармакокінетики та фармакодинаміки; показань, побічних ефектів, протипоказань.

Співіснують дві ідеї: «ліки та спорт не сумісні» та «без допінгу не буває чемпіонів». Ця полярність думок пов'язана з браком об'єктивної інформації щодо різних аспектів застосування ліків і дієтичних добавок у спорті. Засоби та методи фармакології, дозволені до застосування в спорті Медико-науковою комісією МОК та Всесвітньою антидопінговою агенцією (ВАДА), можна й треба використовувати в підготовці спортсменів різних видів спорту, кваліфікацій та віку. Найбільше застосування мають препарати певних груп, що допомагають оптимально мобілізувати ресурси організму для спортивних досягнень, а також забезпечити повноцінну реабілітацію за травм.

Освітня компонента «Основи фундаментальної та спортивної фармакології» має велике значення для підготовки фахівців зі спеціальності 227 «Терапія та реабілітація» освітньої програми «Терапія та реабілітація». Пропоноване видання сприятиме формуванню досконалих знань і практичних навичок зі спортивної фармакології. Магістрам з терапії та реабілітації важливо добре орієнтуватися в ліках. Для цього необхідно знати насамперед загальні закономірності взаємодії ліків та організму (їх досліджує загальна фармакологія), а також фармакологічні властивості препаратів певних груп, особливо застосовуваних у спортивній медицині.

Цей підручник покликаний допомогти майбутнім фахівцям опанувати фундаментальну та спортивну фармакологію. Автори будуть вдячні за будь-які пропозиції щодо вдосконалення підручника.

РОЗДІЛ 1.

ЗАГАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Тема 1. Введення у фармакологію (основні поняття). Особливості спортивної фармакології

Фармакологія – у широкому сенсі комплекс медичних, фармацевтичних та біологічних наук про вплив хімічних сполук, що входять до складу лікарських засобів, на організм. Іншими словами, це наука про регуляцію функцій здорових і хворих організмів за допомогою хімічних сполук. Вона створює основу для раціонального застосування ліків.

Загальна фармакологія розглядає загальні закономірності взаємодії лікарських речовин із живим організмом, притаманні будь-яким лікарським препаратам. Отже, загальна фармакологія – це «фармакологічна абетка», без якої неможливо зрозуміти характер впливу окремих препаратів на окремих пацієнтів.

За взаємодії ліків з організмом відбувається багато процесів, що їх вивчають дві великі частини фармакології – *фармакодинаміка* та *фармакокінетика*. Кожен лікарський препарат має певні особливості фармакодинаміки та фармакокінетики, що досліджує *спеціальна фармакологія*.

Фармакологія спорту (*спортивна фармакологія*) – одна з частин фармакології, покликана вирішувати завдання супроводу тренувального процесу спортсменів. *Складові фармакології спорту:*

- ✓ постійний і безперервний лікарський контроль за фармакологічним супроводом тренувального та змагального процесу;

- ✓ боротьба з регулярним стресом (тренувальним, змагальним);
- ✓ активне відновлення після навантажень;
- ✓ лікування передпатологічних та патологічних станів;
- ✓ у спорті вищих досягнень – корекція факторів, що лімітують працездатність.

Особливість спортивної фармакології полягає в тому, що оцінки ефективності препаратів в умовах стендових випробувань, польових випробувань та змагань можуть не збігатися через очевидну різницю внутрішніх і зовнішніх факторів, що впливають на спортсменів. Кінцевий результат у випробуваннях ефективності препарату в більшості випадків визначають за результатом змагання, що не завжди правильно. Крім того, у спортивній медицині лікарські препарати часто застосовують не для лікування хвороб, а для розширення функціональних можливостей здорового організму.

Тема 2. Фармакодинаміка. Механізми та види дії ліків. Побічна дія

Фармакодинаміка (від грец. *dynamis* – сила) – це біологічні (фармакологічні) ефекти (зміни стану організму, його функціонування під впливом ліків), механізм та локалізація дії лікарських речовин. Фармакодинаміка відповідає на запитання, що лікарський препарат робить з організмом.

Фармакокінетика (від грец. *kineo* – рух) – це сукупність процесів, які забезпечують рух лікарських речовин в організмі та зміни, що з ними відбуваються. *Фармакокінетичні процеси* починаються з надходження речовин в організм. До них належать *всмоктування (абсорбція)*, що має особливості залежно від шляху введення, *розподіл речовин в організмі*, їх *депонування, перетворення (біотрансформація)* та *виведення (екскреція)*. У сукупності біотрансформація та елімінація означають *елімінацію (видалення)* лікарського препарату та його метаболітів. Фармакокінетика відповідає на запитання, що організм робить з лікарським препаратом, з речовинами, що входять до його складу.

Механізм дії – це певний спосіб (шлях) досягнення фармакологічного ефекту. Він може бути зумовлений фізико-хімічними властивостями діючих речовин і мати неспецифічний характер, але значно частіше мають місце інші механізми – специфічні: рецепторний, вплив на транспортні системи, на активність ферментів тощо.

Лікарські препарати не створюють в організмі нових механізмів життєдіяльності. Вони посилюють або послаблюють інтенсивність природних біохімічних, фізіологічних процесів, що і визначає фармакологічні ефекти.

Часто трапляються рецепторні механізми дії. Із цим лікарські речовини (ліганди) взаємодіють з рецепторами – активними макромолекулярними структурами клітини, що мають

вибіркову чутливість (специфічність) до ендогенних та екзогенних речовин. Речовини, що збуджують рецептор, називають *агоністами* або *міметиками*, а речовини, що перешкоджають дії агоністів – *антагоністами* або *блокаторами*. Утворення комплексу речовини з рецептором залежить від їх спорідненості, а називають цей комплекс терміном *афінитет*. Агоніст має афінитет і внутрішню активність (переводить його в активний стан), що викликає біологічний ефект. Агоністи можуть бути *повними* – сила їхньої дії зростає пропорційно кількості молекул у ділянці рецепторів (морфін – повний агоніст опіоїдних рецепторів усіх підтипів); *частковими*, ефект яких менший від максимально можливого (бупренорфін – частковий агоніст опіоїдних μ -рецепторів).

Антагоніст має афінитет, але не має внутрішньої активності, тому не викликає біологічного ефекту, а заважає впливу на рецептор ендогенних лігандів (*медіаторів*) та лікарських препаратів агоністів (зменшує їхні ефекти, що використовують за отруєнь). Антагоністи можуть бути *конкурентними* (конкурують за зв'язування з рецептором із медіатором або агоністом) та *неконкурентними*.

Складний вид взаємодії лікарської речовини з рецептором – *агонізм-антагонізм*: ліганд збуджує певні підтипи рецепторів як агоніст, інші підтипи блокує як антагоніст. Так, відомий ненаркотичний анальгетик бупренорфін є частковим агоністом опіоїдних μ -рецепторів та антагоністом κ -опіоїдних рецепторів.

Ідентифіковано багато типів і підтипів рецепторів: чутливі до ацетилхоліну – холінорецептори (М- і Н-холінорецептори різних підтипів), до норадреналіну – адренорецептори (α - та β -адренорецептори різних підтипів), до опіоїдних (наркотичних) анальгетиків – опіоїдні рецептори різних підтипів (μ -, δ -, κ -, ORL₁), до гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) – ГАМК-рецептори (ГАМК_A-, ГАМК_B-рецептори) тощо. Кожному типу та підтипу рецепторів притаманні певні функції, що їх посилюють або послаблюють відповідні агоністи або антагоністи.

Можлива *алостерична* взаємодія ліганду з рецептором (з ділянкою, відмінною від його активного центру), тоді він не викликає сигналу, а лише модулює (послаблює чи посилює) відповідь рецептора на медіатор. Наприклад, бензодіазепінові

транквілізатори посилюють реакцію ГАМК_A-рецепторів головного мозку на гальмівний медіатор ГАМК (гамма-аміномасляну кислоту).

Рецептори можуть розташовуватися на поверхні клітини (мембранні рецептори: адрено-, холінорецептори та багато інших) та всередині клітини – у цитоплазмі (рецептори стероїдних гормонів, гормонів щитоподібної залози тощо). Для взаємодії з цитоплазматичними рецепторами лікарська речовина має проникнути крізь клітинну мембрану, утворити комплекс гормон-рецептор, що потрапляє в ядро клітини, де регулює процеси експресії генів.

Крім рецепторів, мішенню для дії лікарських засобів можуть бути іонні канали (місцеві анестетики блокують натрієві канали).

Механізм дії ліків може полягати в зміні активності ензимів (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антихолінестеразні засоби, реактиватори холінестерази), транспортних систем (інгібування протонного насоса в слизовій оболонці шлунка засобами для лікування виразкової хвороби), генів.

В окремих випадках механізм дії має не фізіологічний, а фізико-хімічний характер, наприклад, адсорбція (активоване вугілля), поглинання води (контактні кровоспинні засоби, як-от целокс), збільшення осмотичного тиску в крові та в ниркових каналцях (осмотичні діуретики).

Види дії ліків. Існує місцева, резорбтивна (системна) та рефлекторна дія ліків.

Місцева дія виникає на місці нанесення лікарського препарату до всмоктування в кров. Так, місцеві анестетики за нанесення на слизову оболонку блокують закінчення чутливих нервів лише на місці аплікації. Для місцевої дії використовують такі лікарські форми: пасти, деякі мазі, порошки для місцевого застосування (присипки), очні, вушні та назальні краплі. Але цілковито місцева дія трапляється нечасто, бо лікарські речовини здатні частково всмоктуватися, а також викликати рефлекторні ефекти.

Резорбтивна (системна) дія виникає після всмоктування (лат. *resorbtio* – всмоктування) речовини в кров або в лімфу,

розподілу в організмі завдяки кровообігу з подальшим потраплянням у певні органи, що залежить від здатності речовини долати біологічні (гістогематичні) бар'єри. У таких випадках дія локалізується у відповідних органах. Резорбтивна дія трапляється найчастіше. Проте за потреби локального впливу на патологічний процес (наприклад, у разі шкірних хвороб) резорбтивна дія не є бажаною.

За *рефлекторної дії* речовина впливає на екстеро- або інтерорецептори, у результаті чого змінюється стан нервових центрів і функціональний стан органів. Так, за вдихання парів аміаку подразнюються чутливі закінчення трійчастого нерва, що рефлекторно збуджує дихальний центр.

Розрізняють певні види дії ліків і за іншими критеріями.

Головна дія відповідає меті фармакотерапії, а *побічна* не відповідає меті лікування, але трапляється в діапазоні терапевтичних доз завдяки фармакологічним властивостям препарату, не є бажаною, має різний ступінь небезпеки. Окремо існує *токсична дія* ліків, що виникає внаслідок перевищення дози препарату. Якщо механізми побічної та токсичної дії спільні, то ці дії схожі, але токсична дія зазвичай виразніша.

Вибіркова (селективна, переважна) дія – вплив на певні органи-мішені за рахунок переважної спорідненості до певного типу рецепторів, характерного для цього органа (наприклад, кардіоселективні β_1 -адреноблокатори метопролол, атенолол діють переважно на серце без або з незначним спастичним впливом на бронхи та матку, де переважають β_2 -адренорецептори), або на певні ізоформи ензимів (німесулід, целекоксиб вибірково пригнічують ЦОГ-2 у вогнищі запалення, тому практично не подразнюють шлунок). *Невибіркова (неселективна) дія* – вплив на різні органи-мішені за рахунок афінітету до низки підтипів рецепторів (неселективний β -блокатор пропранолол зменшує роботу серця, спазмує бронхи, підвищує тонус матки) або різних ізоформ ферментів (диклофенак пригнічує не лише ЦОГ-2 у вогнищі запалення, а й ЦОГ-1 у шлунку, тому подразнює шлунок). У селективних препаратів зазвичай менше побічних ефектів, ніж у неселективних

Оборотна дія досить швидко припиняється, і стан органа-мішені відновлюється (якщо лікарська речовина не створює

ковалентного зв'язку з мішенню та не денатурує білок). *Необоротна дія* тривала, стан мішені через утворення ковалентного зв'язку або денатурацію білка швидко не відновлюється, наприклад, припікальна дія солей важких металів.

Пряма дія – зміни стану органа завдяки впливу препарату на нього (серцеві глікозиди посилюють серцеві скорочення, діючи безпосередньо на кардіоміоцити) та *непряма дія* (серцеві глікозиди збільшують діурез за рахунок стимуляції роботи серця та посилення кровопостачання нирок).

Основні прояви *несприятливої дії*:

- *побічна дія неалергічної природи* (буває в межах терапевтичних доз, прямо залежить від дози, прояви – у межах спектра фармакологічної активності, тому зазвичай ця дія передбачувана);

- *алергічна побічна дія* (не залежить від дози – у сенсibilізованому організмі найтяжчу алергічну реакцію – анафілактичний шок – може спричинити навіть мала доза непереносного препарату);

- *токсична* (за передозування ліків);

- *ідіосинкразія* (аномальна реакція на ліки за особливої генетичної схильності);

- *гаметотоксична* (пошкодження статевих клітин);

- *ембріотоксична дія* (пошкодження зародка в просвіті маткової труби або порожнини матки, тобто до імплантації. У людини виникає до 3 тижнів вагітності. Ураження і навіть загибель зародка викликають естрогенні, гестагенні гормональні препарати, дезоксикортикостерону ацетат, соматотропний гормон, саліцилати, барбітурати, цитостатики та інші ксенобіотики, наприклад, нікотин);

- *фетотоксична дія* (лат. *foetus* – плід; шкідливий вплив на розвиток плода, буває в пізніші терміни вагітності, коли вже відбувся органогенез, особливо наприкінці вагітності. Наприклад, аміноглікозидні антибіотики (стрептоміцин, гентаміцин) впливають на внутрішнє вухо та порушують слух до глухоти);

- *тератогенна дія* (грец. *teras* – виродок, потвора; вади розвитку (відсутність кінцівок, розщеплення хребців, вади серця тощо). Найбільш небезпечний перший триместр вагітності,

тобто період органогенезу. Тератогенну дію чинять талідомід, тетрациклінові антибіотики, вітамін А у високих дозах, ретиноїди, вальпроати та багато ін. препаратів, протипоказаних під час вагітності);

- *мутагенна дія* (пошкодження генетичного апарату клітини з розвитком мутацій);
- *канцерогенна дія* (виникнення злоякісної пухлини);
- *пристрасть* (лікарська залежність, прагнення вживати певний препарат, що викликає ейфорію або галюцинації);
- *дисбіоз* – *зміни мікробіому* (порушення нормальної мікрофлори організму, типовий побічний ефект антибактеріальних препаратів).

Усі види небезпечної дії виявляють на етапі доклінічних досліджень. Ця дія має видові особливості, тому дослідження виконують на тваринах різних видів.

Вищезазначені небезпечні ефекти, що виникають унаслідок проникнення лікарських речовин та/або їхніх метаболітів із судинного русла матері в зародок або внутрішньоутробний плід (ембріотоксична, тератогенна та фетотоксична дія), зумовлюють необхідність обмеженого застосування лікарських засобів під час вагітності, суворого дотримання відповідних протипоказань, які завжди містяться в інструкціях до препаратів.

Тема 3. Фактори, що впливають на ефективність ліків

Ефекти ліків залежать від багатьох чинників, які бувають екзогенні та ендогенні.

Екзогенні (зовнішні) фактори. Їхня дія не залежить від особливостей організму пацієнта. До екзогенних належать наведені нижче чинники.

1. *Доза* (лат. *dosis* – порція) – кількість лікарської речовини, що її вводять в організм із лікувальною, діагностичною чи профілактичною метою. Доза може бути *разовою* (на один раз вживання), *добовою* (на кожен день лікування), *курсною* (на весь курс лікування), *ударною* (перша доза, яка швидко створює достатньо високу концентрацію препарату в середовищах організму, найчастіше її використовують під час застосування протимікробних препаратів), *підтримувальною* (призначають після ударної дози). *Мінімальна (порогова) доза* викликає найменший терапевтичний ефект. *Середня терапевтична доза* викликає необхідний ефект у більшості випадків (зазвичай вона міститься в одиниці дозування лікарської форми), за недостатньої ефективності дозу збільшують до *вищої терапевтичної*, перевищувати яку заборонено. За діапазоном терапевтичних доз йдуть *токсичні* (викликають тяжкі порушення здоров'я – отруєння) та *смертельні (летальні)* дози.

Показники безпеки застосування лікарських засобів, пов'язані з дозою:

✓ *широта терапевтичної дії* – діапазон терапевтичних доз (від мінімальної до вищої);

✓ *терапевтичний індекс (ТІ)* – відношення *середньої летальної дози* (LD_{50}) до *середньої ефективної дози* (ED_{50}). Ці параметри характеризують токсичність лікарської речовини або препарату (LD_{50} – доза, яка викликає загибель 50 % експериментальних тварин) та ефективність (ED_{50} – доза, яка викликає потрібний ефект у половини (50 %) експериментальних тварин).

Їх визначають у дослідях на тваринах. Що менша LD_{50} , то вища токсичність, бо для смертельного отруєння потрібно мало речовини, і навпаки. За величиною LD_{50} всі сполуки за різних шляхів введення відповідно до класифікації Ходжа та Стернера поділяються на 6 класів токсичності від I (надзвичайно токсичні) до VI (відносно нешкідливі). Що більший ТІ, то безпечніший лікарський препарат.

Графічне зображення залежності ефекту ліків від дози називають *болограмою* (рис. 3.1).

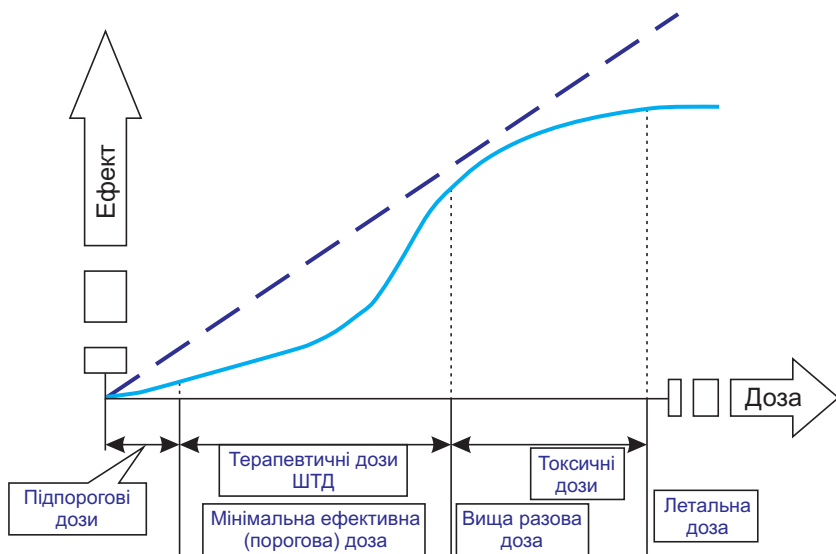


Рис. 3.1. Болограма – графічне зображення залежності між дозою та ефектом лікарських препаратів. Суцільна лінія – найбільш типова нелінійна залежність фармакологічного ефекту від дози, штрихова – лінійна, що трапляється нечасто

Частіше болограма має нелінійний характер, зрідка – лінійний, коли в широкому діапазоні доз ефект збільшується пропорційно дозі (лінійна залежність притаманна петльовим діуретикам, зокрема фуросеміду).

Дозу виражають у грамах (г), міліграмах (мг), грамах на кілограм маси тіла (г/кг) або на квадратний метр тіла (г/м²), а також в одиницях дії (ОД). У випадках радіофармацевтичних препаратів використовують одиниці радіоактивності. Найбільш

точне дозування – на одиницю маси або поверхні тіла. Для інгаляційних препаратів (наприклад, наркозних) і в разі місцевої дії провідне значення має *концентрація* діючих речовини.

У деяких випадках застосування препаратів природного походження (тваринного або рослинного), де може міститися різна кількість активних речовин, для забезпечення точного дозування використовують *біологічну стандартизацію*. Це визначення активності речовини за біологічним ефектом в експерименті на тваринах проти стандарту. Наприклад, активність серцевих глікозидів виражають в жаб'ячих одиницях дії (ЖОД) за результатами стандартизації на жабах шляхом визначення дози, яка викликає систолічну зупинку серця в стандартної тварини. Це не дуже точний метод визначення активності лікарських препаратів.

Під час дозування ліків тваринам різних видів необхідно враховувати неоднакову видову чутливість, що буде відображено далі в підручнику, у розділах зі спеціальної фармакології. Дози для тварин різних видів зазвичай наведено в інструкціях до лікарських препаратів. Орієнтовний перерахунок доз з одного виду на інший виконують з використанням коефіцієнтів видової чутливості.

2. *Хімічна структура лікарських речовин.* Важливим завданням фармакології є вивчення залежності між хімічною структурою та фармакологічним ефектом, що дозволяє створювати препарати із заданими властивостями. Важливу роль відіграє також *якість активного фармацевтичного інгредієнта* (діючої речовини). Має значення і *оптична ізомерія*. Багато речовин, зокрема й лікарських, існують у вигляді оптичних ізомерів – право- та лівообертальних, що мають різні фармакологічні властивості. Наприклад, лівообертальний амлодипін забезпечує блокаду повільних кальцієвих каналів у судинній стінці та розширення судин, а правообертальний викликає набряки (побічний ефект). Тому фармацевтична промисловість випускає замість рацемічних сумішей двох оптичних ізомерів дедалі більше препаратів, що містять певний ізомер (лівообертальний амлодипін у препараті «Семлопін»). Це сприяє зменшенню побічних ефектів.

3. *Лікарська форма*. Це той стан, у якому перебуває певний лікарський препарат для введення певним шляхом та досягнення оптимального фармакологічного ефекту. Лікарські форми бувають рідкі (розчини для вжиття всередину та для ін'єкцій, мікстури, настойки, рідкі екстракти, настої, відвари, емульсії, суспензії тощо), м'які (мазі, пасти, креми, пластирі, супозиторії ректальні та вагінальні тощо), тверді (таблетки, драже, капсули, порошки, гранули тощо), аерозолі, очні плівки. Наприклад, дія розчину починається швидше, ніж дія порошку або таблетки, що містить таку ж дозу тієї ж речовини, бо не потрібен час на розчинення. Має значення *склад допоміжних речовин* лікарської форми, *особливості технології* виготовлення препарату.

4. *Шлях введення*. Внутрішньовенне введення забезпечує найшвидший ефект, якщо порівнювати, наприклад, з внутрішньом'язовим та підшкірним, внутрішнім тощо. Має значення також *швидкість введення*.

Чинники 1-4 належать до *біофармацевтичних факторів*, які беруть до уваги, створюючи ліки та розробляючи режим їх використання.

5. *Час доби, сезон року*, які зумовлюють вплив фактора часу, біологічних ритмів на дію ліків (вивчає *хронофармакологія*). Наприклад, препарати глюкокортикоїдних гормонів у людини і видів тварин з денною активністю забезпечують максимальний терапевтичний ефект за мінімальної побічної дії за умови вживання вранці. Денний або нічний хронотип певного виду тварин враховують, вибираючи режим введення певних препаратів під час виконання фармакологічних експериментів.

6. *Температура довкілля та інші кліматичні умови*. Наприклад, за холодної погоди з вітром препарати, що неспецифічно стимулюють ЦНС (аналептики), можуть діяти сильніше, тому що на їх ефект нашаровується рефлекторний тонізуювальний вплив подразнення екстерорецепторів.

7. *Іонізуювальна радіація, сила гравітації, гіпоксія* тощо, що мають особливе значення в космічній, військовій медицині, медицині катастроф.

8. *Характер харчування*. Речовини, що містяться в їжі, можуть вступати у фармакокінетичні та фармакодинамічні взаємодії

з лікарськими препаратами. Наприклад, їжа, багата на кальцій, зменшує всмоктування тетрациклінових антибіотиків завдяки утворенню нерозчинних комплексів (фармакокінетична взаємодія), збільшує токсичність серцевих глікозидів, які діють завдяки мобілізації іонів кальцію (фармакодинамічна взаємодія).

9. Одночасне застосування різних ліків та повторне призначення препаратів (буде докладно розглянуто нижче).

Ендогенні (внутрішні) фактори, дія яких залежить від особливостей організму пацієнта. До ендогенних належать наведені нижче чинники.

1. **Біологічний вид**, до якого належить пацієнт, і, відповідно, **видова чутливість**. Організми різних видів можуть значно відрізнятися за чутливістю до певних лікарських препаратів. Наприклад, собаки мають високу чутливість до токсичної дії протитуберкульозного препарату ізоніазиду. Коти надзвичайно чутливі до токсичної дії парацетамолу.

2. **Спадкові фактори**. Вони споріднені з попередніми чинниками. Спадково зумовлені розбіжності реакцій організму на лікарські засоби вивчає *фармакогенетика*. За рахунок генетичних особливостей (поліморфізм генів і відповідних білків, ферментних систем – продуктів експресії генів) трапляються випадки атипових реакцій на певні речовини, зокрема й на лікарські препарати. Це *ідіосинкразія* (лат. *idiosyncrasia* < грец. *idios* – своєрідний, незвичайний + *synkrisis* – змішування). Відмінності можуть бути пов'язані з порушенням обміну речовин, а також з певними дефектами рецепторів або ферментів, які виявляються за застосування ліків (латентні ензимопатії). За клінічними проявами ідіосинкразія може бути схожа на алергічну реакцію на певний препарат з надзвичайно сильним і/або тривалим ефектом. Приклади ензимопатій: атипова псевдохолінестераза, що подовжує час дії сукцинілхоліну (міорелаксанта); недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази призводить до гемолізу за використання ліків, що мають властивості окисників (сульфаніламідні препарати, ненаркотичні анальгетики); акатазія, за якої гальмується руйнування перекисів, етанолу (останній чинить виразну токсичну дію). Інший прояв генетично зумовленої атипової реакції на ліки –

нечутливість до них (*толерантність*), що може бути пов'язана з аномаліями мішеней дії відповідних препаратів (рецепторів, ферментних і транспортних систем тощо). Ідіосинкразія і толерантність трапляються нечасто, але їх необхідно виявляти та враховувати.

3. *Стать* (має значення, наприклад, для дії статевих гормонів).

4. *Вік* (відрізняється чутливість у дітей, дорослих, літніх осіб).

5. *Маса тіла* (найточніше дозування виробляють з розрахунку на кілограм маси). Важливо враховувати, що надмірна маса тіла супроводжується накопиченням надлишкової кількості жирів, у яких легко затримуються (кумуляують) ліпофільні лікарські речовини.

6. *Вихідний стан організму, стан здоров'я* (анальгетики-антипіретики знижують лише підвищену температуру, психостимулятори підвищують розумову працездатність лише за стомлення, стимулятори регенерації посилюють її лише за умов пригнічення, серцеві глікозиди посилюють скоротливість міокарда лише за серцевої недостатності).

Тема 4. Основи фармакокінетики

Фармакокінетика досліджує всі процеси, які відбуваються з ліками від моменту введення до повного виведення з організму.

Важливий фармакокінетичний параметр, що характеризує повноту засвоєння лікарського препарату, а отже, і його ефективність – **біодоступність**. Це співвідношення між кількістю лікарської речовини, що проникла в кровообіг, і введеною дозою. Біодоступність може коливатися від значень, близьких до 0, коли речовина майже не всмоктується в кров, до 1 (за вимірювання у % – до 100 %), коли вона повністю потрапляє в кровообіг. За системного (внутрішньосудинного) введення біодоступність становить 100 %, за інших шляхів вона значно нижча, бо відбувається втрата речовини під час всмоктування, першого проходження крізь печінку, де ксенобіотики (чужорідні речовини, разом із лікарськими) піддаються метаболічним перетворенням. Розрізняють *абсолютну* та *відносну біодоступність*. Абсолютну біодоступність визначають порівнянням ступеня та швидкості надходження лікарської речовини в системний кровообіг (за позасистемного введення) зі стандартом після її внутрішньосудинного введення. Відносну біодоступність визначають порівнянням ступеня та швидкості всмоктування діючих сполук препарату в певній лікарській формі (напр., таблетки) зі стандартом порівняння (напр., капсули) за однакового або різних шляхів уведення (напр., для таблеток та ректальних свічок) за умови, що вони містять одну й ту ж активну речовину в однаковій кількості.

Після вивільнення діючих речовин із лікарської форми для резорбтивної дії необхідний важливий фармакокінетичний процес – *всмоктування (абсорбція)*. Це надходження ліків із місця введення у кров. Краще всмоктуються жиророзчинні (ліпофільні) речовини, бо легше проти гідрофільних долають біологічні мембрани, що містять ліпіди.

За орального застосування ліків для всмоктування мають значення кислотні або лужні властивості лікарської речовини. У шлунку краще всмоктуються сполуки з кислими властивостями (у кислому середовищі вони не іонізуються і незаряджені часточки речовини, як більш ліпофільні, легше долають мембрани). У кишечнику, де середовище лужне, з аналогічної причини краще всмоктуються речовини з лужними властивостями. Велика поверхня слизової оболонки кишечника зумовлює переважне всмоктування більшості ліків саме тут. У тонкому відділі кишечника абсорбуються навіть слабкі кислоти (напр., ацетилсаліцилова). Деякі сполуки всмоктуються в лімфу, потім потрапляють у кров. На всмоктування впливають лікарська форма, стійкість до дії кислот і ферментів, кількість і склад їжі.

Для всмоктування лікарських речовин з місця введення та проникнення в органи необхідний їх **транспорт крізь біологічні мембрани**. Існують різні механізми цього фармакокінетичного процесу:

1. *Проста дифузія* – основний вид трансмембранного переносу лікарських речовин. Відбувається за градієнтом концентрації (від вищої до нижчої), без витрат метаболічної енергії. Не вимагає переносника або провідника. Залежить від розчинності в ліпідах (краще долають мембрани ліпофільні речовини), молекулярної маси (високомолекулярні сполуки проникають гірше) та заряду (іони проникають гірше).

2. *Полегшена дифузія* відбувається за участі переносника за градієнтом концентрації, без витрати метаболічної енергії. Наприклад, ціанокобаламін (вітамін B_{12}) краще всмоктується за наявності гастромукопротеїну (утворюється в шлунку). Без гастромукопротеїну (після резекції шлунка) вітамін B_{12} долає мембрани значно гірше, що може викликати B_{12} -дефіцитну анемію.

3. *Активний транспорт* відбувається проти градієнта концентрації за участі специфічних переносників та витрат метаболічної енергії.

4. *Піноцитоз* (грец. *pino* – п'ю, всмоктую + *kytos* – ємність, клітина) – транспорт шляхом інвагінації поверхні мембрани з утворенням пухирця з речовиною, що мігрує всередину клітини.

Так транспортуються в клітину макромолекули (білки, ліпіди, глікопротеїди).

5. *Фільтрація та ультрафільтрація* відбувається крізь пори мембран, залежить від гідростатичного та осмотичного тиску, розміру молекул (фільтруються дрібні гідрофільні молекули, вода).

Фармакокінетичний процес *розподілу в організмі* починається після всмоктування та надходження лікарських речовин у системний кровообіг. У процесі розподілу беруть участь кровоносна та лімфатична системи. Розподіл речовин забезпечує їх потрапляння в тканини, де відбувається механізм дії. Це зумовлює взаємозв'язок фармакокінетики та фармакодинаміки.

Розподіл може бути *нерівномірний* (переважає; вміст речовини в різних органах не однаковий, наприклад, йод накопичується в щитоподібній залозі, внутрішньовенні рентгеноконтрастні препарати та осмотичні діуретики не покидають судинне русло) та *рівномірний* (концентрація речовини в різних органах близька). Характер розподілу визначається проникністю біологічних бар'єрів (стінки судин, клітинні мембрани, гематоенцефалічний, гематоофтальмічний, плацентарний бар'єри) для лікарських речовин, кровопостачанням певних органів, депонуванням препарату (зв'язування з альбумінами плазми крові та ін.).

Альбумін плазми крові – *неспецифічний переносник* більшості лікарських речовин, для певних речовин є *специфічні переносники* (наприклад, Ферум зв'язується з білком трансферином). Фармакологічну активність має вільна (розчинена в плазмі крові) фракція речовини. Вільна та зв'язана фракції перебувають у стані динамічної рівноваги. Різні речовини можуть конкурувати за зв'язування з білками. Так, протидіабетичні препарати групи похідних сульфонілсечовини (глібенкламід та ін.) хімічно подібні до антимікробних сульфаніламідних препаратів, тому за одночасного застосування конкурують з ними за одну й ту саму ділянку альбумінів, «виштовхуючи» один одного з цього зв'язку. Наслідок конкуренції – надто велика вільна фракція протидіабетичного препарату, що спричиняє небезпечне надлишкове зниження вмісту глюкози в крові.

Можливе утворення депо ліків у жировій тканині (ліпофільні речовини – барбітурати, вітаміни А, D тощо), у кістках (тетрацикліни, що утворюють халатні сполуки з іонами кальцію), у хрящах та волокнах сполучної тканини (фторхінолони, що можуть спричинити тендиніт і навіть розрив сухожиль).

Об'єм розподілу (V_D) лікарської речовини визначається як відношення кількості речовини в організмі до її концентрації в крові ($V_D = \text{доза} / C_0$, де C_0 – початкова концентрація речовини). Якщо об'єм розподілу менший від об'єму циркулюючої крові (у людини це 5 л), це означає, що лікарська речовина перебуває в судинному руслі. Якщо V_D менший від цього потроєного значення (15 л), це свідчить про розподіл у позаклітинній рідині, а у випадках, коли V_D більший від потроєного об'єму крові (більше 15 л), речовина розподілена у всій водній фазі організму або накопичилась у певних органах. Розподіл речовин зазвичай не впливає на спрямованість їхньої дії (важлива чутливість окремих тканин, наявність у них мішеней дії певних ліків).

Одночасно з розподілом в організмі починається процес **елімінації лікарських речовин** (біотрансформація + екскреція) – їх видалення з організму. Частина лікарських речовин (гідрофільні, іонізовані) виводиться у незміненому вигляді, але більшість піддається біотрансформації.

Метаболізм (біотрансформація) лікарських речовин – комплекс фізико-хімічних та біохімічних перетворень, що їх зазнають ліки в печінці, легенях, нирках, кишечнику та інших органах за участі ензимів. У результаті найчастіше утворюються полярні водорозчинні сполуки, що швидко виводяться з організму. Фармакологічна активність і токсичність метаболітів частіше зменшується, якщо порівнювати з активністю вихідної речовини. Але можуть утворюватися активні метаболіти, що беруть участь у формуванні фармакологічних ефектів. Так, анксіолітик діазепам утворює активні метаболіти оксазепам і нордіазепам, що також чинять протитривожний ефект. Наркотичний анальгетик і протикашльовий препарат кодеїн в організмі перетворюється на морфін, що також чинить знеболювальну та протикашльову дію. Можлива зміна виду фармакологічної активності метаболітів (за біотрансформації

антидепресанту іпроніазиду утворюється ізоніазид, що не впливає на депресію, але виявляє протитуберкульозну активність). Трапляються небезпечні випадки підвищення токсичності метаболітів, якщо порівнювати з вихідною речовиною. Такі препарати звичайно знімають з реєстрації та видаляють з фармацевтичного ринку. Наприклад, застарілий знеболювальний і жарознижувальний препарат фенацетин, метаболіт якого фенетидин має високу нефротоксичність аж до ниркової недостатності, може спричиняти метгемоглобінемію та гемоліз, провокувати пухлини нирок. Украй небезпечний випадок біотрансформації ксенобіотиків – реакції летального синтезу (в організмі метиловий спирт перетворюється на смертельно небезпечний мурашиний альдегід).

Існує особлива категорія лікарських препаратів різних фармакологічних груп – так звані *проліки*. Вони містять у лікарській формі не речовину, що сама забезпечує механізм дії та фармакологічний ефект, а її хімічний попередник. Фармакологічно активна речовина утворюється в процесі біотрансформації. Наприклад, еналаприл (гіпотензивний препарат) у печінці перетворюється на активний метаболіт еналаприлат, що інгібує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) та знижує артеріальний тиск. Противиразовий препарат омепразол у шлунку перетворюється на активний метаболіт сульфенамід, що інгібує протонний насос та зменшує утворення HCl і пригнічує *Helicobacter pylori*.

Провідну роль у метаболізмі лікарських сполук відіграє печінка. Біохімічні системи цих процесів єдині для сполук різного походження – ліків та інших ксенобіотиків. Інтенсивність біотрансформації залежить від біологічного виду, статі, віку, характеру харчування, супутніх захворювань (особливо печінки), що необхідно враховувати під час фармакотерапії.

Розрізняють дві фази біотрансформації та відповідні типи реакцій.

Реакції I фази – метаболічні перетворення або несинтетичні реакції (окиснення, відновлення, гідроліз) – каталізуються мікросомальними або немікросомальними ензимами. Їх суть – утворення більш полярних, якщо порівнювати з вихідними речовинами, і тому більш водорозчинних метаболітів шляхом

приєднання або вивільнення активних функціональних груп ($-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_3$). Високо полярні сполуки слабо або зовсім не піддаються цим процесам, їх виводять нирки переважно в незмінному вигляді. Основна реакція I фази – окиснення, у якому беруть участь НАДФ, молекулярний кисень і 2 мікросомальні ферменти: НАДФ-цитохром-Р-450-редуктаза і цитохром Р-450. Відомо близько 50 ізоформ цитохрому Р-450 із загальним позначенням СYP (окремі форми – СYP3A4, СYP2C19 тощо) з більшою або меншою субстратною специфічністю. Окисненню піддаються, наприклад, морфін, фенobarбітал, пропранолол, варфарин і багато інших препаратів. Реакції відновлення типові для глюкокортикоїдного препарату преднізолону, гідроліз – для місцевих анестетиків прокаїну (новокаїну) та лідокаїну, ацетилсаліцилової кислоти.

Генетичні поліморфізми певних форм цитохромів, що їх вивчає фармакогенетика, зумовлюють особливості фармакокінетики та пов'язані з ними особливості фармакологічної дії багатьох лікарських препаратів.

Реакції II фази біотрансформації – синтетичні реакції або кон'югація з ендogenous речовинами (сульфатами, глюкуроною кислотою, гліцином, глутатіоном), а також метилювання, ацетилювання. Вони відбуваються переважно в печінці. Утворені кон'югати гідрофільні, тож їх можуть виводити нирки. Ацетильовані продукти на шляху виведення можуть пошкодити нирки. Наприклад, продукти ацетилювання сульфаніламідів за кислої реакції сечі утворюють осад (так звана кристалурія, що спричиняє сечокам'яну хворобу), тому за використання таких ліків треба підтримувати лужну реакцію сечі.

Екскреція (виведення) лікарських речовин, їх метаболітів і кон'югатів з організму – кінцевий етап фармакокінетики, на якому ліки залишають організм. Екскрецію забезпечують нирки, печінка, кишечник, залози зовнішньої секреції, молочні залози (це важливо враховувати під час годування грудьми, лікування маститу), легені (характерно для летких речовин, якот інгаляційні наркозні засоби). Провідний орган екскреції – нирки. У ниркові каналці лікарські речовини та продукти їх біотрансформації надходять шляхом фільтрації в капілярах клубочків або активної секреції цих речовин у проксимальних каналцях. Ліпофільні (неполярні, неіонізовані) сполуки швидко

реабсорбуються, іонізовані не піддаються зворотному всмоктуванню та швидше виводяться з організму. За різних значень рН сечі інтенсивність виведення речовин з кислими або лужними властивостями змінюється. Сполуки з кислими властивостями швидше виводяться за лужної реакції сечі, для створення якої призначають бікарбонат натрію. Це важливо, зокрема, для лікування отруєнь. Для прискорення ниркового виведення ліків та їх метаболітів застосовують сечогінні засоби, внутрішньовенну інфузію рідини.

У печінці лікарські засоби та їх метаболіти екскретуються в жовч і далі в кишечник, звідки виводяться з калом. В окремих випадках вони знову всмоктуються з кишечника в кров і потрапляють у печінку (ентерогепатична циркуляція, що сприяє продовженню дії ліків, характерна, наприклад, для морфіну). В екскреції певних речовин беруть активну участь залози шкіри і слизових оболонок. До речовин, що видаляються з організму таким шляхом, належать броміди.

Для кількісної характеристики елімінації використовують низку фармакокінетичних параметрів, зокрема:

1. *Період напіввиведення ліків* ($T_{1/2}$) – час, необхідний для зниження концентрації речовини в плазмі крові на 50 %. Цей процес має нелінійний характер. Протягом кожного такого відтинку часу концентрація зменшується вдвічі щодо попередньої, тому для повного виведення речовини має минути 4-5 $T_{1/2}$. Цей показник обов'язково враховують, визначаючи проміжки часу між введеннями препарату, щоб запобігти створенню токсичних або неефективних концентрацій лікарських речовин у крові.

2. *Кліренс* (загальний, нирковий, печінковий) – швидкість очищення крові від речовини (об'єм крові, що очищається за одиницю часу).

3. *Швидкість елімінації*, що характеризує час видалення речовини з організму.

Знання фармакокінетичних параметрів препарату (насамперед кліренсу) дозволяє правильно його дозувати.

У спортивній фармакології якісне та кількісне визначення певних речовин (лікарських препаратів та їх метаболітів) у крові та сечі спортсменів використовують для контролю застосування заборонених засобів.

Тема 5. Шляхи введення ліків

Шляхи введення ліків бувають ентеральні та парентеральні.

Ентеральні шляхи пов'язані зі шлунково-кишковим трактом. До них належать введення всередину, або через рот (орально, per os), під язик (сублінгвально), у дванадцятипалу кишку (дуоденально), у пряму кишку (ректально).

Парентеральні шляхи введення ліків – ті, що мінають шлунково-кишковий тракт. Своєю чергою вони бувають такі, що пов'язані з порушенням цілісності шкірного покриву (підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, введення в порожнини очеревини, плеври, суглобів, під оболонки головного та спинного мозку, у патологічні порожнини тощо), і такі, що не пов'язані з порушенням цілісності шкіри (інгаляційний, наскірний – топікальний, у порожнину носа, у слуховий прохід, у кон'юнктивальний мішок, в уретру, у піхву (вагінально), у порожнину матки тощо).

Введення всередину – найбільш поширений та фізіологічний спосіб введення ліків. Із цим у більшості випадків не є обов'язковою стерильність лікарської форми (за винятком новонароджених). Застосування ліків всередину здебільшого не вимагає участі медичного персоналу. Лікарські речовини за орального введення всмоктуються в шлунку або в тонкій кишці, порталною веною надходять у печінку, де можуть частково піддаватися метаболічним перетворенням, і лише потім потрапляють до загального кровообігу та до органів-мішеней. У цього шляху введення є недоліки, пов'язані з не завжди високою біодоступністю. Фармакологічний ефект настає відносно повільно, залежить від наповнення шлунка та кишечника, розчинності, гідро- чи ліпофільності речовини (краще всмоктуються ліпофільні сполуки), рН середовища (у шлунку краще всмоктуються сполуки з кислими властивостями, тому що їхні молекули в кислому середовищі не дисоціюють і заряд не заважає проникненню крізь мембрани, а в кишечнику, відповідно,

краще всмоктуються речовини з лужними властивостями), від інтенсивності кровопостачання шлунково-кишкового тракту, перистальтики, функціональної активності ворсинчастого епітелію. Лікарська речовина може зазнавати руйнівної дії ферментів (наприклад, пептидні гормональні препарати – інсуліни), соляної кислоти (наприклад, бензилпеніцилін). За цього шляху введення має значення вигляд, запах ліків, неможливе застосування у несвідомому стані (окрім введення крізь зонд), у разі блювання, порушення акту ковтання; легко виявляється подразнювальна дія препарату на шлунок.

У разі *сублінгвального та ректального введення* лікарська речовина швидко потрапляє в загальний кровообіг, минаючи печінку, не піддаючись дії її ферментів (пресистемної елімінації) та шлункового соку.

Сублінгвальне введення використовують, розраховуючи як на резорбтивну (наприклад, нітрогліцерин у разі нападу стенокардії, каптоприл у разі гіпертензивних кризів), так і на рефлекторну (наприклад, валідол за стенокардії) дію ліків. Для резорбтивної дії сублінгвально вводять речовини, що значною мірою руйнуються в печінці в процесі метаболізму першого проходження. Сублінгвальне введення неприйнятне у ранньому віці, коли немає можливості утримати препарат під язиком.

За ректального введення (супозиторії, розчини в клізмах) не мають значення органолептичні властивості препарату, але інтенсивність всмоктування (біодоступність) може сильно коливатися. Зі слизової оболонки порожнини рота, а також прямої кишки добре всмоктуються низькомолекулярні речовини, погано всмоктуються білки, жири, полісахариди. Різні патологічні стани прямої кишки (геморой, тріщини, запалення) змінюють всмоктування лікарських речовин.

Якщо вивільнення діючих речовин з лікарської форми має відбутися в кишечнику, препарат вводять у *дванадцятипалу кишку* крізь зонд (цей шлях застосовують за особливих показань) або використовують кишково-розчинні таблетки, оболонка яких стійка до впливу кислого середовища та ферментів шлунка.

Парентеральні шляхи з пошкодженням цілісності шкірних покривів (найпоширеніші підшкірний, внутрішньом'язовий,

внутрішньовенний) вимагають стерильності, апірогенності препарату, спеціального обладнання та участі медичного персоналу. Вони супроводжуються болем. За такого введення можливі крововиливи, тромбози, емболія, пошкодження нервових стовбурів, внесення патогенних мікроорганізмів, формування абсцесів, некрозів. Перевагою перед ентеральними шляхами є швидка дія парентерально введеного препарату, особливо за внутрішньовенного шляху (це важливо в разі невідкладних станів, наприклад, фуросемід за набряку легень), висока точність дозування. За *внутрішньовенного введення* лікарські речовини оминають абсорбційні бар'єри, що зумовлює 100 % біодоступність; можлива тривала крапельна інфузія значних об'ємів рідини, що забезпечує створення стабільно високої концентрації діючої речовини в крові. Внутрішньовенно вводять ізотонічні розчини (можна повільно вводити невелику кількість гіпо- або гіпертонічних), але заборонено вводити олійні розчини (ризик емболії) та нерозчинні речовини в суспензії, емульсії. *Підшкірно та внутрішньом'язово* вводять лише ізотонічні розчини, не можна вводити препарати з виразною подразливою дією, наприклад, розчини норепінефрину, хлориду кальцію (ризик некрозів). Підшкірне повільне крапельне введення розчинів може замінити внутрішньовенну інфузію за її неможливості. Деякі препарати у вигляді солей або естерів діючих речовин створюють депо, з якого всмоктування з-під шкіри відбувається повільно (наприклад, статеві гормони пролонгованої дії). Під шкіру імплантують на тривалий час стерильні терапевтичні системи, з яких препарат вивільнюється повільно і створює достатню концентрацію протягом багатьох тижнів.

За необхідності дотримання стерильності шкіру дезінфікують.

Внутрішньоартеріальне введення використовують для створення високої концентрації речовини в зоні кровопостачання певної артерії та зменшення токсичної дії на організм загалом. Його використовують, зокрема, для введення протипухлинних препаратів в артерію, що кровопостачає уражений пухлиною орган. Цей спосіб введення ліків технічно складний, небезпечний ризиком артеріальної кровотечі, тромбозу.

Для інтраназального введення використовують тонкий катетер.

Інгаляційно вводять аерозолі, гази, леткі рідини. Всмоктування та фармакологічний ефект (резорбтивна дія) настають швидко завдяки інтенсивному кровопостачанню легень. Інгаляційний шлях застосовують не лише для резорбтивної (наприклад, наркоз), а й для локальної (у дихальних шляхах) та рефлекторної дії. Введення часто потребує спеціальної апаратури (небулайзери для розпилення лікарського препарату для лікування бронхолегеневої патології, системи забезпечення анестезії для інгаляційного наркозу). За цього шляху введення речовина може потрапляти в повітря та діяти на оточення.

Нашкірний шлях застосовують переважно для місцевої дії, але ліпофільні лікарські речовини можуть всмоктуватися через шкіру. Так застосовують мазі, пасти, креми, пластирі, лосьйони, присипки.

Введення у порожнини (черевну, плевральну, порожнину суглобів, під оболонки мозку) використовують для прицільної доставки ліків у вогнище ураження. Внутрішньоочеревинне введення за біодоступністю та швидкістю розвитку фармакологічного ефекту наближається до внутрішньовенного.

Введення ліків у слуховий прохід (переважно у формі крапель або турунд, просочених розчином препарату) застосовують у разі хвороб вуха. У кон'юнктивальний мішок вводять стерильні очні краплі та мазі, очні плівки для лікування офтальмологічних патологій. Речовини, призначені для місцевого впливу на око, здатні потрапляти із кон'юнктивального мішка в системний кровообіг і чинити побічні ефекти. Для зменшення такого всмоктування рекомендують після інстиляції очних крапель обережно притискати на короткий час внутрішній кут ока. Проникненню лікарських речовин у внутрішні оболонки ока перешкоджає гематофтальмічний бар'єр, тому за необхідності такого впливу застосовують ін'єкції під кон'юнктиву, пара- та ретробульбарно, у передню камеру ока, у склоподібне тіло.

Інтраназально вводять переважно препарати, призначені для місцевого лікування нежитю та інших патологій носа. Крім того, останнім часом цей шлях використовують для

лікування захворювань головного мозку (напр., церебропротекторні препарати пептидної структури, які швидко потрапляють із порожнини носа в головний мозок, зокрема периневральними просторами нюхових нервів).

За вагінального введення відбувається переважно місцева дія лікарських препаратів, бо здатність слизової оболонки піхви до всмоктування мінімальна. За гінекологічних захворювань застосовують введення лікарських препаратів у порожнину матки.

Тема 6. Взаємодія ліків

У разі одночасного застосування двох і більше лікарських препаратів можливі взаємодії між ними, які виявляються зміною виразності фармакологічних ефектів: синергізм, антагонізм, синергоантагонізм. Якщо певний препарат не впливає на дію іншого препарату, – взаємодія відсутня (інколи це означають терміном *нейтралізм*).

Синергізм (від грец. *synergeia* – сприяння, співучасть) – це односпрямована дія різних препаратів, у результаті якої ефект взаємодійних засобів посилюється. Це може виявлятися простою *сумацією ефектів* (*адитивна взаємодія* – від лат. *addere* – додавати), коли сумісний ефект двох препаратів приблизно дорівнює математичній сумі ефектів кожного з них (збільшується за типом додавання), або *потенціюванням* (від нім. *potenzieren* – підносити до ступеня), коли ефект сумісного застосування двох препаратів значно перевищує просту суму ефектів кожного та зростає за типом множення (рис. 6.1).

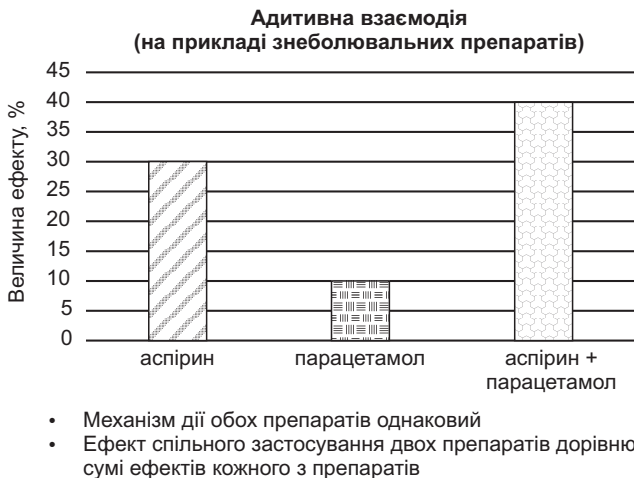


Рис. 6.1. Види синергізму ліків – адитивна взаємодія та потенціювання (початок)

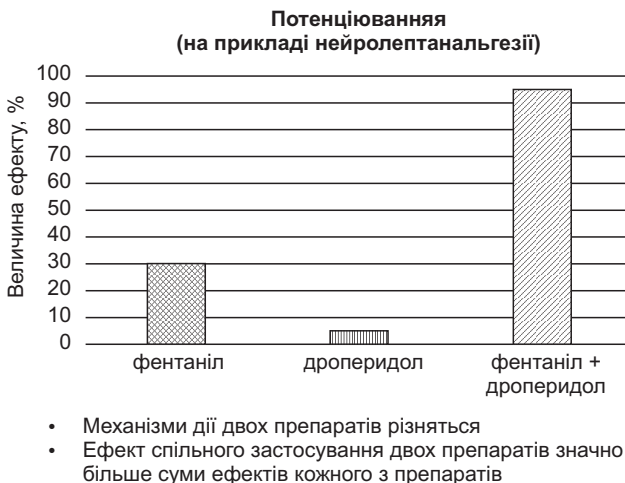


Рис. 6.1. Види синергізму ліків – адитивна взаємодія та потенціювання (закінчення)

Сумація буває за однакового або близького механізму дії взаємодійних препаратів, потенціювання – за різного. Наприклад, ненаркотичні анальгетики ацетилсаліцилова кислота та парацетамол мають аналогічний механізм дії: пригнічують біосинтез медіаторів болю та гарячки – простагландинів – шляхом пригнічення ензиму циклооксигенази (ЦОГ). За комбінації цих препаратів знеболювальна дія та зниження температури тіла відбуватиметься сильніше, ніж за окремого використання кожного з них у такій самій дозі, а ступінь знеболювального та жарознижувального ефектів буде наближатися до математичної суми відповідних ефектів ацетилсаліцилової кислоти та парацетамолу. Це адитивна взаємодія. У випадку сумісного використання наркозних засобів і міорелаксантів, що різними шляхами зменшують тонус скелетних м'язів, спостерігають дуже виразну міорелаксацію, яка значно більша, ніж та, яку викликає кожен з цих засобів окремо. Це потенціювання. Іншим яскравим прикладом потенціювання є нейролептанальгезія – комбінований метод внутрішньовенної загальної анестезії, за якого збережена свідомість пацієнта, але пригнічені емоції (нейролепсія) та біль (анальгезія). Завдяки цьому гальмуються захисні рефлекси симпатичної системи та зменшується

потреба тканин у кисні. Нейролептанальгезія характеризується також досить великою широтою терапевтичної дії. Для її здійснення наркотичний анальгетик фентаніл (збуджує опіїодні рецептори) комбінують з антипсихотичним засобом дроперидолом (блокує дофамінові D_2 -рецептори), із цим знеболювальна дія дуже виразно зростає. Обидва препарати мають коротку дію, що забезпечує добру керованість анестезії.

Синергоантагонізм – тип взаємодії, за якої окремі ефекти препаратів, що комбінуються, посилюються, а інші послаблюються (нітрогліцерин і β -адреноблокатори підсилюють антиангінальну дію один одного, але нітрогліцерин перешкоджає брадикардії, що її викликають β -адреноблокатори, а β -адреноблокатори перешкоджають тахікардії, що її спричинив нітрогліцерин).

Явище синергізму необхідно враховувати в різних аспектах. По-перше, одночасне призначення препаратів-синергістів дозволяє зменшити дозу кожного з них, а отже, досягти бажаного ефекту за меншого ризику побічної дії (це переважно стосується потенціювання, бо побічні ефекти препаратів з аналогічними механізмами дії часто збігаються). По-друге, у високих дозах препарати, що взаємно посилюють ефекти один одного, можуть викликати надмірний і навіть небезпечний ефект (наприклад, значне пригнічення ЦНС).

Антагонізм (від дав.-гр. *ανταγωνισμός* – суперечка, боротьба) – це протилежні фармакологічні властивості, що викликають ослаблення аж до зникнення ефектів певного лікарського препарату під впливом іншого. Його види:

✓ **конкурентний** (у разі впливу лікарських речовин на один і той самий рецептор або іншу мішень, напр., М-холіноблокатор атропін і М-холіноміметик пілокарпін) і **неконкурентний** (у разі впливу на різні рецептори – атропін і β -адреноблокатор пропранолол);

✓ **прямий** (за однакової локалізації дії препаратів; напр., пілокарпін звужує зіницю шляхом скорочення кругового м'яза райдужної оболонки ока, атропін розширює зіницю завдяки розслабленню цього м'яза) та **непрямий** (за різної локалізації ефекту; так, епінефрин (адреналін), який розширює зіницю

шляхом скорочення радіального м'яза райдужки, є антагоністом пілокарпіну);

✓ *односторонній* (одна речовина усуває дію іншої, але ця інша не усуває дію першої; так, блокатори рецепторів усувають ефекти прямих міметиків, але не навпаки – атропін усуває дію пілокарпіну, проте пілокарпін мало впливає або не впливає на дію атропіну) та *двосторонній* (дві речовини взаємно усувають дію одна одної; так взаємодіють атропін і антихолінестеразні засоби – непрямі холіноміметики, які збільшують кількість медіатора ацетилхоліну);

✓ особливий вид антагонізму – пряма хімічна або фізична взаємодія речовини (*антидотизм* – від грец. *ἀντίδοτον* – те, що дають проти). Антидоти (протиотрути) застосовують для інактивації токсичних речовин. Наприклад, дефероксамін утворює комплекси зі сполуками Феруму, що усуває ефекти Феруму в організмі; активоване вугілля адсорбує на своїй поверхні інші речовини, що зменшує або усуває дію останніх.

Антагонізм важливий у лікуванні отруєнь. Його необхідно також враховувати за одночасного призначення декількох препаратів, щоб уникнути ослаблення ефективності фармакотерапії.

Одночасне призначення значної кількості ліків має назву *поліпрагмазія* (грец. *poly* – багато + *pragma* – предмет, річ). Її треба уникати, бо в таких випадках взаємодія окремих препаратів модулюється іншими і часто стає непередбачуваною, що загрожує як зменшенням ефективності, так і зростанням побічних ефектів і навіть інтоксикацій. За статистикою, одночасне призначення двох препаратів будь-яких фармакологічних груп спричиняє взаємодію у 6 % пацієнтів, застосування 5 препаратів підвищує їх частоту до 50 %, а 10 препаратів – майже до 100 %. Що вища кваліфікація лікаря, то меншу кількість препаратів він прагне призначати одночасно, максимально враховуючи фармакотерапевтичний потенціал кожного призначеного засобу в конкретного пацієнта.

Взаємодія лікарських речовин може бути *фармакологічною* та *фармацевтичною*. Фармакологічна взаємодія виникає в організмі, вона може мати *фармакокінетичний* або *фармакодинамічний* механізм.

Фармакокінетична взаємодія виявляється впливом одного з одночасно введених в організм препаратів на процеси всмоктування, розподілу, метаболізму, екскреції іншого препарату. Її наслідком є зміна концентрації певної лікарської речовини в біологічних середовищах під впливом іншої.

Деякі лікарські препарати та харчові продукти індукують цитохроми (збільшують їхню активність), що посилює метаболізм інших ліків і зменшує їхній ефект за рахунок фармакокінетичної взаємодії. Такі індуктори цитохромів (фенобарбітал, рифампіцин, карбамазепін, етиловий спирт, препарати звіробоя, які індукують цитохром CYP3A4) не варто комбінувати з багатьма іншими ліками – субстратами цього цитохрому. Існують, навпаки, інгібітори цитохромів (напр., еритроміцин та інші макролідні антибіотики, кетоконазол та інші протигрибкові препарати, грейпфрутовий сік – потужні інгібітори CYP3A4). Їх також небезпечно комбінувати з багатьма ліками – субстратами цих цитохромів через ризик зростання фармакологічної активності та розвитку токсичних ефектів, інколи смертельно небезпечних. Відомі фармакокінетичні взаємодії наведено в інструкціях до лікарських препаратів, їх треба враховувати за комбінованої фармакотерапії.

Фармакодинамічний тип взаємодії ґрунтується на механізмах дії препаратів і фізіологічних змінах в організмі, що їх викликає кожен із них. Його приклади описано вище за викладення різних видів синергізму, антагонізму, синергоантагонізму.

Фармацевтична взаємодія виникає на етапі приготування, зберігання, змішування різних препаратів в одному шприці або флаконі, інфузійній системі. Її пояснюють фізико-хімічними взаємодіями окремих речовин, які змінюють їхній хімічний склад або агрегатний стан. Така взаємодія часто зумовлює *несумісність* препаратів в одній лікарській формі.

Тема 7. Ефекти за повторного (курсового) введення лікарських засобів

Повторні введення або тривале використання певного препарату можуть супроводжуватися кількісними та якісними змінами ефекту.

Після більш-менш тривалого регулярного використання лікарського препарату, що повільно виводиться, його ефект посилюється (інколи до токсичного) в результаті *кумуляції* (накопичення) діючої речовини (тому цей вид кумуляції має назву *матеріальна*). Вона притаманна ліпофільним речовинам з малою константою елімінації, які затримуються в жировій тканині (наприклад, вітаміни А і D, серцеві глікозиди наперстянки, фенобарбітал). Кожна наступна доза препарату нашаровується на попередню, у результаті концентрація діючої речовини в біосередовищах зростає. Інший вид – *функціональна кумуляція*. Лікарська речовина не накопичується, вона навіть може бути відсутня після лікування, яке вже завершено. Але залишаються стійкі зміни функціонування організму, які вона викликала. Функціональна кумуляція притаманна деяким психотропним засобам (наприклад, антипсихотикам, що можуть викликати лікарський паркінсонізм; спирту етиловому після тривалого використання всередину, що спричиняє зміни особистості, стійке порушення емоційної сфери, погіршення когнітивних функцій тощо).

Ослаблення ефектів ліків за повторного введення попередніх доз має назву *звикання* (толерантність), що вимагає збільшувати дози для досягнення необхідного ефекту. Це явище певною мірою протилежне кумуляції. Воно може виникати внаслідок прискорення біотрансформації діючих речовин, зменшення чутливості рецепторів (тому частіше виникає за використання агоністів, а не антагоністів рецепторів), залучення контррегуляторних фізіологічних механізмів та ін. Звикання

викликають опіюїдні анальгетики, барбітурати. Швидко звикання, що виникає після декількох введень препарату з коротким проміжком, має назву *тахіфілаксія*. Вона типова для надмірно частого використання адреноміметиків непрямої дії (ефедрин та ін.), механізм яких пов'язаний з посиленим вивільненням норадреналіну – медіатора адренергічних синапсів. До наступного введення препарату запас норадреналіну не встигає відновитися. Можливе *перехресне звикання*, коли після курсу лікування певним препаратом зменшується ефект іншого, який має аналогічний механізм дії (спостерігають, наприклад, у разі зміни одного антибіотика на інший у межах тієї ж фармакологічної групи). Особливим випадком звикання є зниження чутливості (*резистентність*) патогенних бактерій до антимікробних препаратів. Прикладом є *антибіотикорезистентність* унаслідок активації пристосувальних механізмів збудників до дії антибіотиків (мутації, утворення ферментів, які руйнують антибіотики, тощо), насамперед за їх безконтрольного використання. Антибіотикорезистентність знижує ефективність лікування інфекційних процесів, створює небезпеку для багатьох пацієнтів, сприяє активації внутрішньолікарняних інфекцій і вимагає постійного оновлення асортименту антимікробних засобів.

Лікарська залежність (*пристрасть*) – це хвороблива, часто непереборна потреба в повторному вживанні певної речовини (лікарського препарату) з метою немотивованого підвищення настрою (*ейфорії*), поліпшення самопочуття, усунення неприємних відчуттів, зокрема пов'язаних з відміною наркотичного препарату. Лікарську залежність здатні викликати також засоби, що спричиняють галюцинації, – наркозний препарат кетамін та ін. Залежність типова для психотропних препаратів, тому їх обіг регулюють. Залежність називають *фізичною*, якщо за припинення вживання речовини, що її викликала, виникає *абстинентний синдром* (тяжкі фізичні розлади аж до летального наслідку). У випадку *психічної залежності* припинення введення препарату викликає психологічний дискомфорт. Залежність лежить в основі механізму *наркоманій* і *токсикоманій*.

За повторного застосування ліків можлива **сенсифілізація** (супроводжується підвищенням чутливості, пов'язана переважно з розвитком алергічних реакцій). Найбільш алергонебезпечні антибіотики, препарати вітамінів, рентгеноконтрастні засоби тощо. Трапляється *перехресна алергія*, коли антитіла, які утворились у відповідь на введення певного препарату, взаємодіють з іншим препаратом близької хімічної структури. Наприклад, існує перехресна алергія на антибіотики β -лактамної структури (пеніциліни різних підгруп, цефалоспорины). Щоб запобігти алергічним реакціям, необхідно ретельно збирати алергологічний анамнез і виконувати алергологічні проби.

Насамкінець, після тривалого застосування певних препаратів можливий **синдром скасування** у вигляді посилення пригнічених препаратом проявів захворювання після раптового припинення вживання. Його можуть викликати препарати глюкокортикостероїдних гормонів, клонідин, β -адреноблокатори та багато інших препаратів, що їх після тривалого застосування треба скасовувати шляхом поступового зменшення дози.

Тема 8. Види фармакотерапії

Етіотропна терапія (від грец. *aitía* – причина, *trópos* – поворот, напрям; *therapéia* – лікування) спрямована на усунення причини захворювання. Наприклад, лікування інфекційних хвороб антимікробними препаратами, що знищують збудника, або лікування отруєнь антидотами, які нейтралізують дію токсичної речовини.

Патогенетична терапія (від грец. *pathos* – хвороба, *genesis* – розвиток) пригнічує механізми розвитку хвороби. Наприклад, кардіотонічні препарати для лікування серцевої недостатності збільшують скоротливу здатність міокарда, зниження якої є ключовою ланкою патогенезу серцевої недостатності.

Симптоматична терапія (від грец. *σύμπτωμα* – ознака) усуває окремі небажані симптоми захворювання. Наприклад, використання анальгетиків у разі інкурабельних термінальних стадій злоякісних пухлин. Усуваючи біль, ці препарати тимчасово покращують самопочуття та якість життя пацієнта.

Профілактичне застосування (дав.-гр. *πρόφύλακός* – запобіжний) лікарських засобів (*фармакопрофілактика*) спрямоване на запобігання захворюванням. Наприклад, низькі дози ацетилсаліцилової кислоти для вторинної профілактики тромбозів (за рахунок пригнічення агрегації тромбоцитів).

Замісну фармакотерапію використовують у разі дефіциту ендогенних гормонів, ферментів, вітамінів. Наприклад, лікування цукрового діабету 1 типу інсуліном, гіпотиреозу – препаратами тиреоїдних гормонів, хронічного панкреатиту – препаратами ферментів підшлункової залози тощо. Фактично замісна фармакотерапія має риси патогенетичної, бо компенсація нестачі певних ендогенних біологічно активних речовин суттєво впливає на патогенез відповідного захворювання.

Тема 9. Загальна класифікація ліків

Існує багато принципів класифікації ліків, їх систематизації за певними ознаками.

Системний принцип передбачає виокремлення таких великих груп або класів препаратів:

- ✓ засоби, що регулюють функції нервової системи;
- ✓ засоби, що регулюють функції виконавчих органів та їх систем (кровоносної, дихальної, імунної та ін.);
- ✓ засоби, що регулюють процеси обміну речовин;
- ✓ засоби, що впливають на окремі патологічні процеси: атеросклероз, запалення, алергію, пухлинний ріст;
- ✓ протимікробні та протипаразитарні засоби;
- ✓ діагностичні засоби.

За *фармакологічною дією* виокремлюють велику кількість груп ліків. Так, антикоагулянти зменшують здатність крові до згортання, вазодилататори розширюють судини, бронхолітики усувають бронхіальну обструкцію, антигіперглікемічні засоби знижують підвищений вміст глюкози в крові, токолітики зменшують скоротливість матки, цитостатики гальмують поділ клітин, імунодепресанти пригнічують реакції імунітету, міорелаксанти розслаблюють скелетні м'язи.

За *терапевтичним застосуванням* можна виокремити багато груп ліків, що їх використовують за наявності певних хвороб: антиангінальні (застосовують за ішемічної хвороби серця), протипухлинні, протитуберкульозні, протидіабетичні та багато інших груп відповідно до основного показання. Нерідко один препарат може належати до різних груп, бо його фармакологічні властивості зумовлюють можливість використання за різних захворювань. Так, β -адреноблокатори використовують як антиангінальні, антигіпертензивні, антиаритмічні, протиглаукоматозні препарати.

За *хімічним принципом* можна виокремити багато груп препаратів, об'єднаних близькою хімічною структурою (бензодіазепіни, фенотіазини, фторхінолони, нітрофурани, аміноглікозиди, тетрацикліни та ін.). Але наявність певних спільних структурних компонентів не обов'язково означає аналогічні фармакологічні властивості, схожу фармакологічну дію. Дію визначають різні структурні елементи молекули лікарської речовини, що відповідають її фармакологічно активній частині, забезпечують оптимальну супрамолекулярну взаємодію з біологічною мішенню з індукцією або блокадою біологічної відповіді. Наприклад, тiazолідиновий фрагмент наявний у молекулах таких різних за дією препаратів, як піоглітазон (гіпоглікемічний засіб) і бензилпеніцилін (антибіотик).

Тема 10. Номенклатура ліків

Знання *номенклатури* (системи назв) лікарських препаратів дуже важливе для вільного орієнтування у величезному світі ліків.

Кожен препарат має різні назви, що відповідають певним критеріям. *Хімічні назви* (наукові) важливі для розуміння хімічної структури, хімічного синтезу та аналізу лікарських речовин. Але для повсякденного використання в практиці ветеринарної та гуманної медицини вони в багатьох випадках не є зручні, бо нерідко складні та громіздкі, багато таких назв неможливо утримувати в пам'яті, а лікар повинен вільно орієнтуватися у великій кількості лікарських засобів. Так, діюча речовина наркозного препарату, хімічну структуру якої зображено на рис. 10.1, має хімічну назву $(\pm)$ -2-(2-хлорфеніл)-2-(метиламіно)циклогексанон. Цей препарат, як видно з назви, є рацемічною сумішшю, тобто містить 2 стереоізомери $(\pm)$ -2-(2-хлорфеніл)-2-(метиламіно)циклогексанону (+) та (-).

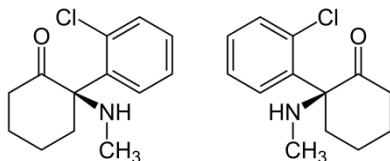


Рис. 10.1. Хімічна структура наркозного препарату $(\pm)$ -2-(2-хлорфеніл)-2-(метиламіно)циклогексанону (кетаміну) [[https://uk.wikipedia.org/wiki/Файл:\(RS\)-Ketamine-Structural_Formulae_V2.svg](https://uk.wikipedia.org/wiki/Файл:(RS)-Ketamine-Structural_Formulae_V2.svg)]

Проте хімічні назви здебільшого непридатні для широкого вжитку. Це стосується багатьох тисяч відомих ліків. Тому кожен препарат має *міжнародну непатентовану назву* (МНН), англійською – *International Nonproprietary Name* (INN). Ці назви лікарських засобів або активних інгредієнтів прийнято Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). Використання МНН робить спілкування фахівців будь-яких країн точним

і зрозумілим за рахунок використання стандартної назви кожного активного інгредієнта, що дозволяє уникнути помилок. До того ж, МНН досить короткі та зручні у використанні. Інколи МНН збігається з науковою (хімічною) назвою, якщо вона коротка та зручна у використанні (наприклад, седативний препарат натрію бромід). Кожна МНН унікальна, але містить складову, яка є загальною для інших лікарських засобів того ж класу. Наприклад, β -адреноблокатори містять у назві суфікс *-олол* (пропранолол, атенолол, небіволол тощо), гіпотензивні препарати групи блокаторів рецепторів ангіотензину-II – суфікс *-сартан* (лосартан, ірбесартан, кандесартан тощо), бензодіазепіни – суфікс *-азепам* (діазепам, феназепам, гідазепам тощо), місцеві анестетики – суфікс *-каїн* (прокаїн, лідокаїн тощо). Тому знання МНН в багатьох випадках дозволяє зрозуміти, до якої групи належить той або інший препарат. На МНН важливо насамперед орієнтуватися під час вивчення фармакології. З використанням МНН виписують рецепти. МНН наведеного на рис. 10.1 препарату – кетамін. МНН наводять відповідно до форми солі або гідрату, якщо такі існують (у випадку кетаміну це гідрохлорид).

Насамкінець, використовують *торговельні назви*, під якими лікарський препарат, що його випускає певний виробник, потрапляє на фармацевтичний ринок. Торговельна назва може бути запропонована виробником, загальноприйнятою або науковою поряд з назвою торгової марки або фірми-виробника. Розглядуваний як приклад наркозний препарат виробники різних країн випускають під назвами кетамін, каліпсол, кеталар, кетенест, кетасет тощо. Препарати, що їх випускають різні виробники, можуть відрізнятися один від одного якістю ефекту (не завжди терапевтично еквівалентні), бо в них використано субстанції різного походження, а отже, чистоти; допоміжні речовини, технологічні особливості. На ефекти ліків впливають також й інші фармацевтичні чинники. Велика кількість препаратів під різними торговельними назвами (особливо безрецептурних), що містять однакову діючу речовину, може створювати труднощі: виникає ризик передозування та інтоксикації за одночасного застосування. Наприклад, препарати парацетамолу випускають під багатьма десятками торговельних назв (Панадол, Ефералган та ін.). Тому завжди треба уважно вивчати склад лікарського препарату.

РОЗДІЛ 2.

СПЕЦІАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Тема 11. Засоби, що впливають на аферентний відділ ЦНС. Місцеві анестетики. Роль зігрівальних та подразнювальних засобів для місцевого лікування травм

Аферентні (лат. *afferens* – приносний), або сенсорні, нейрони – це нейрони, що передають імпульси з периферії у ЦНС. Закінчення аферентних нервових волокон, розташованих в органах і тканинах, що здатні сприймати різні подразнення, називають чутливими рецепторами. Розрізняють больові, температурні, тактильні рецептори, рецептори нюху, смаку тощо.

На аферентну іннервацію можна вплинути або пригнічувальним, або стимулювальним чином.

3-поміж препаратів, що пригнічують аферентну іннервацію, виокремлюють місцеві анестетики, в'язучі, обволікальні та адсорбувальні засоби. Місцевоанестезувальні препарати оборотно пригнічують чутливі нервові закінчення (рецептори) та/або провідники за умови безпосереднього контакту з ними. В'язучі препарати створюють на поверхні, на яку впливають, плівку з альбумінатів – продуктів денатурації білка; ця плівка захищає нервові елементи від подразнень. Обволікальні препарати самі утворюють захисну плівку, адсорбувальні зв'язують речовини, що подразнюють нервові елементи, шляхом їх фіксації на своїй поверхні.

Препарати, що чинять невибірково стимулювальну дію на різноманітні рецептори, означають як подразнювальні. Вибіркову стимулювальну дію на певні види рецепторів чинять відхаркувальні засоби рефлекторної дії, послаблювальні засоби рефлекторної дії, гіркоти (збуджують смакові рецептори).

11.1. Місцевоанестезувальні препарати

Анестезія – стан, за якого частково або повністю пригнічується чутливість, зокрема й больова. Вона може бути наслідком хвороби, травми або введення анестезувальних препаратів (анестетиків). У загальноновживаному сенсі анестезією називають той чи інший спосіб позбавлення пацієнта болю в процесі оперативних втручань.

Анестезія буває загальною та місцевою. Загальна анестезія (наркоз) – повна оборотна втрата всіх видів чутливості (насамперед больової) з настанням непритомності, згасанням рефлексів та розслабленням скелетних м'язів. Місцева анестезія – оборотна втрата чутливості певної зони тіла під впливом місцевих анестетиків, що блокують насамперед больові рецептори, а потім нюхові, смакові, температурні, тактильні, а також нервові волокна за безпосереднього контакту з ними.

Класифікація та номенклатура місцевих анестетиків

Етери параміно-бензойної кислоти	Прокаїн (новокаїн), бензокаїн (анестезин)
Заміщені амід ацетаніліду	Артикаїн (ультракаїн), лідокаїн (ксилокаїн, ксикаїн), тримекаїн
Комбіновані препарати	Ультракаїн Д-С (артикаїн + епінефрин), аргетт пластир знеболювальний з лідокаїном (лідокаїн + ментол)

Механізм дії місцевих анестетиків пов'язаний з тим, що вони за рахунок прямого впливу за безпосереднього контакту оборотно перешкоджають деполяризації нейрональної мембрани (виникненню потенціалу дії) та провідності нервів шляхом пригнічення натрієвих каналів. Насамперед місцеві анестетики

блокують вегетативні нервові волокна, що мають невеликий діаметр, потім чутливі, що проводять больові та температурні імпульси, потім волокна, що проводять тактильні імпульси. На рухові волокна, що мають більший діаметр, місцеві анестетики в застосовуваних концентраціях впливають мало.

Ці препарати викликають анестезію в зоні іннервації тих нервів, на які вони вплинули. Показання до їх застосування – необхідність знеболення під час проведення хірургічних та діагностичних втручань, за наявності травм.

Існує декілька видів місцевої анестезії. *Термінальна*, або *поверхнева* – нанесення препарату на слизову оболонку, рану, виразку тощо; використовують етери пара-амінобензойної кислоти, крім прокаїну, лідокаїн, бумекаїн.

Для *провідникової* анестезії (введення в ділянки нервових стовбурів, вузлів, чутливих корінців спинного мозку) застосовують прокаїн, лідокаїн.

Для *інфільтраційної* анестезії (пошарове просочування тканин розчином препарату) використовують прокаїн, лідокаїн.

Для спинномозкової та перидуральної анестезії застосовують прокаїн, лідокаїн, тримекаїн. У стоматологічній практиці найчастіше використовують артикаїн-ЗТ, лідокаїн, прокаїн, ультракаїн Д-С.

У спортивній медицині для анестезії шкіри та слизових оболонок широко застосовують спрей лідокаїну.

«Аргетт Форте знеболювальний пластр з лідокаїном» за рахунок еластичної властивості основи призначений для фіксації ураженої ділянки м'язів або суглоба. Ментол 1 % охолоджує пошкоджену ділянку, а лідокаїн 4 % тимчасово тамує біль у місці ураження.

Побічні ефекти місцевих анестетиків – алергічні шкірні реакції, загальна слабкість, запаморочення, гіпотензія, колапс, шок.

Місцеві анестетики входять до складу комбінованих мазей – «Офлокаїн», «Левосин», що дозволяє, окрім антибактеріальної дії, ще й досягти швидкого знеболення.

11.2. В'яжучі засоби

В'яжучі засоби застосовують для лікування запальних процесів слизових оболонок та шкіри. На місці нанесення цих препаратів виникає ущільнення колоїдів (часткова коагуляція білків) позаклітинної рідини, слизу, ексудату, поверхні клітин (клітинних мембран). Плівка, що утворюється із цим, захищає закінчення чутливих нервів від подразнення, і біль слабшає.

Класифікація та номенклатура в'яжучих засобів

Органічні	Танін, дуба кори відвар, ромашки квіток настій
Неорганічні	Вісмуту нітрат основний, цинку сульфат, срібла нітрат, срібла оксид (коларгол)

Танін є алкалоїдом черемхи, чаю. Багато таніну міститься в дуба корі, шавлії листі, ромашки квітках, звіробою траві, родовику корені, череди траві. З цих рослин готують настої та відвари для полоскань за запальних захворювань ротової порожнини та горла, спринцювання в гінекології. Відвар кори дуба застосовують також за підвищеної пітливості ніг. Крім того, танін призначають у вигляді розчинів для зовнішнього застосування та мазей. Розчини таніну використовують місцево в разі опіків і вводять всередину в разі отруєння солями важких металів, солями алкалоїдів, глікозидами (вони сприяють їх осадженню).

Неорганічні в'яжучі препарати використовують за запалення слизової оболонки порожнини рота, у вигляді примочок, полоскань, спринцювання, змащувань, присипок.

Особливість в'яжучих засобів – наявність місцевої проти-запальної дії та протимікробної активності. Особливе значення остання має в препаратів вісмуту, зокрема вісмуту колоїдного субцитрату (де-нол), що пригнічує *H. pylori* – збудника виразкової хвороби. Де-нол та комбіновані таблетовані препарати (вікалін, вікар) застосовують перорально за гастритів, виразкової хвороби шлунка. Препарати вісмуту використовують і місцево як присипку.

11.3. Обволікальні та адсорбувальні засоби

Обволікальні засоби, покриваючи слизові оболонки, створюють плівку, що перешкоджає подразненню закінчень чутливих нервів. Вони не чинять резорбтивної дії. Деякі обволікальні препарати чинять також адсорбувальну дію (смекта, маалокс). За застосування обволікальних засобів вживання інших ліків можливе лише через декілька годин, бо ці препарати можуть знижувати їх всмоктування.

Адсорбувальні засоби (адсорбенти) становлять собою дрібні порошкоподібні інертні речовини з великою адсорбційною (поглинальною) поверхнею. Вони не розчинні у воді, не подразнюють тканини. За нанесення на шкіру та слизові оболонки, за вживання всередину вони адсорбують на своїй поверхні хімічні сполуки, що захищає закінчення чутливих нервів, а також чинить антитоксичну дію за рахунок зв'язування отруйних речовин.

Класифікація та номенклатура обволікальних та адсорбувальних засобів

Обволікальні засоби	Льону насіння слиз, альмагель, фосфалюгель, маалокс
Адсорбувальні засоби	Активоване вугілля, діосмектит, тальк, біла глина

Тальк за нанесення на шкіру адсорбує секрети залоз, підсушує шкіру та оберігає її від механічного подразнення. Він входить до складу присипок, його широко застосовують у спорті для зменшення потовиділення.

За призначення всередину ентеросорбенти (адсорбенти для внутрішнього вживання) адсорбують токсичні речовини, уповільнюють або припиняють їх всмоктування та зменшують можливість гострого отруєння. Крім того, адсорбенти призначають у разі діареї (адсорбують токсичні речовини), метеоризму (поглинають сірководень).

11.4. Подразнювальні засоби

Подразнювальні засоби посилюють аферентну іннервацію шляхом невибіркового збудження різних чутливих нервових закінчень, що супроводжується рефлекторними реакціями (поліпшується кровопостачання і трофіка тканин, тамується біль). Для препаратів цієї групи характерні місцевий, рефлекторний та нейро-гуморальний ефекти. Місцеве подразнення виявляється болем, гіперемією та набряком на місці нанесення препаратів. Рефлекторна дія виявляється знеболювальним та відволікальним (відтяжним) впливом.

Подразнювальні засоби мають рослинне або синтетичне походження.

Класифікація та номенклатура подразнювальних засобів

Рослинного походження	Капсаїцин, ментол, гірчичники
Синтетичного походження	Аміаку розчин
Комбіновані засоби	Бомбенге, меновазин

Ментол одержують із м'яти перцевої. Він збуджує холодові рецептори та викликає відчуття холоду, що змінюється місцевою анестезією. Подразнення холодкових рецепторів порожнини рота ментолом супроводжується заспокійливим (седативним), протиблювотним ефектами та рефлекторним розширенням коронарних судин за стенокардії. Препарат ментолу «Валідол» застосовують за неврозів, морської та повітряної хвороби, для полегшення болю в серці. Також ментол входить до складу мазі «Бомбенге», препарату «Меновазин».

Гірчичник – папір, вкритий тонким шаром знежиреної гірчиці, що містить глікозид синігрин. Після змочування гірчичника водою за температури 37-40 °С активується фермент мірозин, що розщеплює синігрин зі звільненням активної подразнювальної речовини – гірчичної ефірної олії.

Препарати на основі перцю стручкового плодів (перцю стручкового настояка, пластр перцевий, крем «Нікофлекс», мазь «Баінвель інтенсив»), що містять капсаїцин, застосовують

за артритів і міозитів. Капсаїцин взаємодіє з капсаїциновими рецепторами, що опосередковано виснажує депо субстанції Р (один з найсильніших альгогенів – речовин, що викликають і передають біль) в аферентних волокнах, і таким шляхом порушує передання больових імпульсів у ЦНС.

Аміаку розчин (нашатирий спирт) використовують інгаляційно за неприємності; ця речовина збуджує чутливі нервові закінчення дихальних шляхів, що генерує потік аферентних імпульсів до головного мозку, рефлекторно стимулює дихальний та судиноруховий центри (рефлекторний аналептичний ефект). Треба піднести ватку, змочену аміаку розчином, до носа пацієнта, і, вдихнувши пари аміаку, він зазвичай приходить до тями. Але велика кількість парів аміаку може спричинити й небажані рефлекси, наприклад, різке зниження серцевих скорочень, зупинку дихання.

Подразнювальні засоби застосовують за невралгії, радикуліту, артриту, травм м'язів та зв'язок, за трахеїту, бронхіту. Іноді ці препарати втирають у шкіру для розігрівання м'язів перед фізичними вправами та спортивними змаганнями.

Крім того, існують речовини, що чинять вибірковий стимулювальний вплив на певні типи рецепторів. До них належать гіркоти (вибірково збуджують смакові рецептори) – полину настойка; блювотні засоби рефлекторної дії (наприклад, купруму сульфат), проносні засоби рефлекторної дії (вибірково збуджують рецептори кишечника, наприклад, бісакодил); відхаркувальні засоби рефлекторної дії (як-от препарати термопсису, що збуджують рецептори та рефлекторно посилюють секрецію залоз, активність миготливого епітелію та моторику бронхів, а в більших дозах викликають блювотний рефлекс).

Застосування цих препаратів зумовлено їхніми ефектами. Так, гіркоти стимулюють апетит, тому їх застосовують за відсутності апетиту після перенесених захворювань; блювотні засоби застосовують для стимуляції блювання в разі отруєння, проносні – за закріпів, відхаркувальні – за бронхітів і трахеїтів із мокротинням, що погано видаляється. Ці препарати розглянуто далі у відповідних розділах.

Тема 12. Препарати, що впливають на еферентний відділ нервової системи. Вегетотропні засоби. Міорелаксанти

Нервова система (НС) – комплекс анатомічних структур, що забезпечують індивідуальне пристосування організму до зовнішнього середовища та регуляцію діяльності окремих органів і тканин. Вона виконує низку функцій: регуляція та координація функціонування всіх органів та систем, організація вищих психічних процесів (мислення, мовлення тощо), зв'язок із зовнішнім середовищем тощо. Анатомічно НС поділяється на центральну (ЦНС) та периферичну (ПНС).

До ЦНС належать головний та спинний мозок, до ПНС – нерви, нервові вузли, сплетення тощо. Всі ці структури складаються переважно з нервової тканини, що здатна збуджуватися під впливом подразнення, проводити збудження у вигляді нервового імпульсу з периферії (від рецепторів) до нервових центрів для аналізу, а потім передавати сформований у центрі «наказ» виконавчим органам для виконання реакції організму у відповідь.

За функціональним принципом розрізняють вегетативну НС (регулює функціональний стан внутрішніх органів та обмін речовин) і соматичну НС (забезпечує чутливість і рух тіла, управляє зв'язком із довкіллям). У всіх органах тіла розташовані нервові закінчення, чутливі до подразників – рецептори, які становлять собою кінцеві спеціалізовані утворення, призначені для трансформації енергії різних видів подразників у специфічну активність НС.

Основною структурно-функціональною одиницею нервової системи є нейрон (нейроцит). Від тіла нейрона відходить в один бік один довгий відросток (аксон), в інший – розгалужені короткі відростки (дендрити).

Нейрони бувають трьох основних типів: аферентні, еферентні та проміжні. Аферентні нейрони (чутливі, або доцентрові)

передають інформацію від рецепторів у ЦНС. Еферентні нейрони (рухові, або відцентрові) пов'язані з переданням низхідних впливів від вищерозташованих відділів ЦНС до нижчих. Проміжні нейрони (вставні) здійснюють зв'язок між аферентними та еферентними нейронами. Вони передають нервові впливи в горизонтальному напрямку (наприклад, у межах одного сегмента спинного мозку) та у вертикальному (наприклад, з одного сегмента спинного мозку в інші – вищі або нижчі сегменти). Завдяки численным розгалуженням дендритів проміжні нейрони можуть одночасно збуджувати велику кількість інших нейронів.

Збудження у НС відбувається в одному напрямку: від чутливого до рухового нейрона. Ганглії (скупчення нейронів, нервових вузлів) – розмножувальний апарат, завдяки якому ЦНС забезпечує регуляцію всього організму. Інформація від одного нейрона до іншого переходить у вигляді спеціальних механізмів через синапси (місце контакту двох нейронів, а сам процес передання інформації в цих місцях називають синаптичним переданням). Залежно від способу передання імпульсу синапси можуть бути хімічними або електричними (електротонічними).

Електричні (електротонічні) синапси трапляються рідко. У таких синапсах цитопlasма сусідніх нейронів пов'язана щільностями, що забезпечують проходження іонів з однієї клітини в іншу та електричну взаємодію цих клітин. Такі синапси сприяють синхронізації нейрональної активності.

Хімічні синапси передають імпульс на іншу клітину за допомогою спеціальних біологічно активних речовин – медіаторів, або нейротрансмітерів. Прикладом медіатора є норадреналін, що його синтезують нейрони ЦНС та інші нейрони симпатичних нервів. Синапси складаються з нервового закінчення, покритого пресинаптичною мембраною, синаптичної щільності та постсинаптичної мембрани, що локалізується на тілі або дендритах нейрона, яким передаються нервові імпульси.

У синапсі виокремлюють такі елементи:

1. Пресинаптична мембрана (це закінчення аксона). Вона містить медіатор (посередник), що накопичується у везикулах (бульбашках) в неактивному стані. До нейротрансмітерів

належать ацетилхолін, норадреналін, дофамін, ГАМК та ін. У переданні збудження в закінченнях периферичних нервів основну медіаторну роль відіграють ацетилхолін (АХ) і норадреналін (НА). Медіатор руйнується в синаптичній щілині або піддається зворотному захопленню везикулами та знову використовується для проведення збудження.

2. Постсинаптична мембрана (закінчення дендрита або поверхня клітини робочого органа) містить різні типи рецепторів (М- та Н-холінорецептори; α - та β -адренорецептори та ін.).

3. У синаптичній щілині містяться ферменти. Вони специфічно інгібують медіатор АХ – ензим ацетилхолінестераза, а також НА – ензими МАО (моноаміноксидаза) та КОМТ (катехоло-О-метилтрансфераза). Інший ензим – псевдохолінестераза – утворюється в печінці та надходить у кров, де руйнує АХ та деякі ліки, що є естерами (прокаїн, сукцинілхолін та ін.).

Для того щоб нервовий імпульс передався з одного нейрона на інший (або на робочий орган), синапс повинен перебувати в трьох станах: поляризації → деполяризації → реполяризації. Ефекти, що виникають за активації синапса, можуть бути збуджувальними або гальмівними. Це залежить від типу медіатора та властивостей постсинаптичної мембрани. Збуджувальні нейрони виділяють збуджувальний медіатор, а гальмівні – гальмівний. Крім того, певний медіатор може чинити неоднаковий вплив у різних органах (наприклад, ацетилхолін збуджує скелетні м'язові волокна й пригнічує скоротливість кардіоміоцитів).

Також у складі НС за функціональною ознакою виокремлюють дві особливі частини: соматичну та вегетативну (автономну).

Соматична НС іннервує переважно поперечносмугасті (скелетні) м'язи (тулуба, кінцівок), шкіру та деякі внутрішні органи. Вона здійснює переважно функції зв'язку організму із зовнішнім середовищем, забезпечуючи чутливість та рух, викликаючи скорочення скелетної мускулатури. Дію соматичної нервової системи можна контролювати довільно.

Вегетативна НС іннервує внутрішні органи, залози, непосмуговані м'язи органів і шкіри, судини та серце, регулює обмін речовин, функціонування дихальної, видільної, статеві

систем тощо. Вона має деяку частку самостійності (тому інша назва – автономна НС): не залежить від нашої волі.

Вегетативна НС поділяється на симпатичну та парасимпатичну частини. Збудження симпатичної НС (активується за стрес-реакції, що супроводжується викидом адреналіну з наднирників) інтенсифікує діяльність організму. Збудження парасимпатичної НС, навпаки, сприяє відновленню витрачених ресурсів. На певні органи симпатична та парасимпатична системи, як функціональні антагоністи, впливають протилежно (див. таблицю).

Вегетативні нерви мають двонейронну будову, а соматичні рухові нерви – одонейронну (рис. 12.1).

Вплив парасимпатичних та симпатичних нервів на функцію органів

Орган	Ефекти за збудження нервів	
	<i>парасимпатичних</i>	<i>симпатичних</i>
Око	Звуження зіниць (міоз), ↓ ВОТ, спазм акомодациі (короткозорість)	Розширення зіниць (мідріаз), ↑ ВОТ, параліч акомодациі (далекозорість)
Залози	Посилення секреції	Зниження секреції
Бронхи	Спазм	Розширення (бронхолітичний ефект)
Серце	Брадикардія, уповільнення провідності, ↓ сили скорочень	Тахікардія, ↑ сили скорочень
Судини	Розширення судин, ↓ АТ	Спазм судин, ↑ АТ
ШКТ	Посилення перистальтики	Уповільнення перистальтики
Сфінктери	Розслаблення	Спазм
Пряма кишка	Посилення дефекації	Зниження тонусу прямої кишки
Сечовий міхур	↑ тонусу тіла сечового міхура, послаблення сфінктера	↓ тонусу тіла сечового міхура та спазму сфінктерів
Матка	↑ скорочувальної активності та тонусу міометрію (утеротонічний)	↓ скорочувальної активності та тонусу міометрію (токолітичний)

Примітка: ВОТ – внутрішньоочний тиск, АТ – артеріальний тиск.

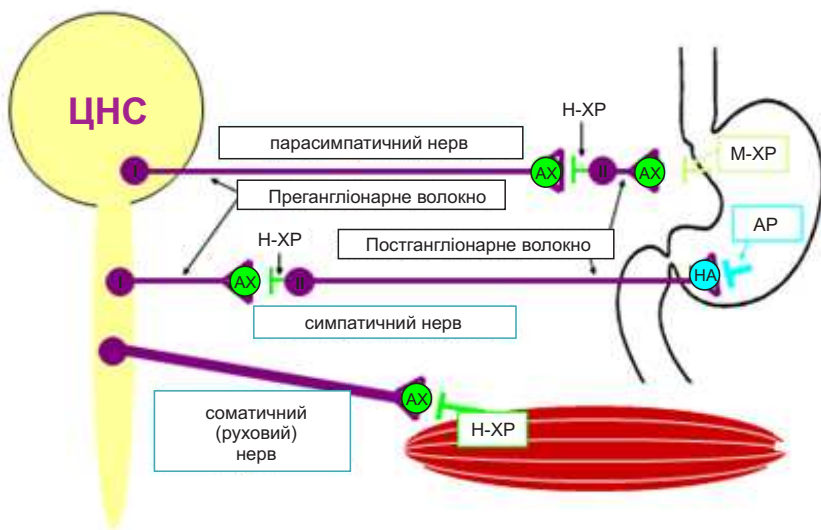


Рис. 12.1. Схема будови вегетативних і соматичних нервів (як приклад ефекторного органа наведено шлунок).
М-ХР – мускариновий холінорецептор, Н-ХР – нікотиновий холінорецептор, АР – адренорецептор, АХ – ацетилхолін

Тіла перших нейронів парасимпатичних нервів локалізуються в ядрах головного мозку та в крижовому відділі спинного мозку, тіла других нейронів – у парасимпатичних гангліях, відростки яких безпосередньо іннервують ефектори. Синаптичне передання сигналу в парасимпатичному ганглії відбувається за рахунок медіатора АХ, а рецептори до нього на тілі другого нейрона належать до типу Н-холінорецепторів (чутливі до нікотину – алкалоїду листя тютюну). Із закінчень парасимпатичних нервів виділяється медіатор АХ. В ефекторному органі він діє на М-холінорецептори (чутливі до мускарину – алкалоїду грибів мухоморів). Частина медіатора руйнується в синаптичній щілині ферментом ацетилхолінестеразою.

М-холінорецептори локалізуються в гладкій мускулатурі внутрішніх органів (шлунково-кишкового тракту, жовчо- та сечовивідних шляхів, судин та ін), ока, у секреторних клітинах слинних, шлункових, кишкових, бронхіальних, потових та інших залоз, міокарді, ЦНС. Виявлено п'ять типів М-холінорецепторів, проте добре вивчено 3 підтипи: M_1 , M_2 та M_3 .

Розрізняють 2 типи Н-холінорецепторів: H_n та H_m . H_n локалізовані в симпатичних та парасимпатичних гангліях, у каротидних синусах, м'язах діафрагми, голосових зв'язках, у ЦНС, мозковому шарі надниркових залоз. До H_m відносять Н-холінорецептори кістякових м'язів.

Тіла перших нейронів симпатичних нервів локалізуються в бічних нейронах нижнього шийного сегмента, грудного відділу та верхніх поперекових сегментах спинного мозку, тіла других нейронів – у симпатичних гангліях (вони утворюють симпатичний стовбур). Медіатор у синапсах симпатичних вузлів – АХ, рецептори належать до типу H_n (ідентичність рецепторів не дає можливості окремого впливу на симпатичні та парасимпатичні ганглії). Відростки других нейронів іннервують ефектори через адренергічні синапси.

В адренергічному синапсі медіатором є норадреналін (НА), який взаємодіє з α - та β -адренорецепторами. Ці рецептори чутливі й до гормону надниркових залоз адреналіну, що пояснює єдину реакцію органів на його викид та симпатичну активацію.

НА може руйнуватися в синаптичній щілині ензимами МАО та КОМТ або піддаватися зворотному захопленню крізь пресинаптичну мембрану та знову використовуватися для проведення збудження.

Рухові нерви (рис. 12.1) мають один мотонейрон (у передніх рогах спинного мозку). Його відростки без перерви прямують до скелетних м'язів, на які переключаються через холінергічні синапси (медіатор АХ, рецептори – H_m).

Ліки, що за дією подібні або протилежні до медіаторів АХ та НА, широко застосовують для фармакологічної корекції порушень функцій багатьох органів. Препарати, що діють подібно до медіатора, називають агоністами або міметиками (лат. *mimeticus* – подібний), а протилежно – антагоністами або блокаторами. Це препарати медіаторної дії або такі, що впливають переважно на еферентний відділ НС. Засоби, що впливають на вегетативну іннервацію, класифікують як вегетотропні, а ті, що зменшують тонус скелетних м'язів, – як міорелаксанти.

12.1. Холіотропні препарати

Препарати, що впливають на холінергічні синапси, називають холіотропними. Розрізняють:

✓ *холіноміметики*: *прямі*, що збуджують холіорецептори подібно до ацетилхоліну, та *непрямі* (*антихолінестеразні*) – інактивують холінестеразу, що сприяє накопиченню АХ;

✓ *антихолінергічні* (дія, протилежна АХ: вони блокують холіорецептори та роблять їх нечутливими до дії медіатора; можливо також інгібування вивільнення АХ із пресинаптичних закінчень – так діє ботулотоксин).

Класифікація та номенклатура холіноміметиків

Холіноміметики прямої дії		
<i>М,Н-холіноміметики</i>	<i>М-холіноміметики</i>	<i>Н-холіноміметики</i>
Карбахолін	Пілокарпін г/х, ацеклідін	Цититон, лобелін

Непрямі М,Н-холіноміметики (антихолінестеразні) <i>оборотної та необоротної* дії</i>	
Фізостигмін (езерин), галантамін (нівалін), неостигміну метилсульфат (прозерин), піридостигміну бромід (калімін)	Дистигміну бромід (убретид), донепезил (альмер), іпідакрин (нейромідин), армін*

Прямі холіноміметики за вибірковістю впливу на різні типи холіорецепторів поділяють на М,Н-холіноміметики (карбахолін), М-холіноміметики (пілокарпін) та Н-холіноміметики (цититон, лобелін).

Непрямі холіноміметики (антихолінестеразні) поділяють на препарати оборотної (оборотно блокують холінестеразу, що призводить до накопичення АХ) та необоротної дії. Оборотно діють фізостигмін, галантамін, неостигміну метилсульфат, необоротно – армін.

Показання для застосування холіноміметиків різні. Карбахолін за хімічною будовою та фармакологічними властивостями близький до АХ, чинить слабку, але тривалу дію, тому що не руйнується холінестеразою. Його використовують за атонії матки, сечового міхура, глаукоми. Пілокарпін високотоксичний,

його можна використовувати лише місцево (в око) за глауками – групи очних захворювань, що характеризується постійним або періодичним підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ), що призводить до зниження гостроти зору та атрофії зорового нерва.

За застосування карбахоліну та пілокарпіну, а також антихолінестеразних препаратів спостерігають звуження зіниці (міоз), спазм акомодатції та зниження ВОТ.

Лобелін та цититон за механізмом дії належать до Н-холіноміметиків, а за ефектами – до дихальних аналептиків. Основним показанням до застосування лобеліну та цититону є отруєння оксидом вуглецю. Їх також використовують для усунення явищ абстиненції, що виникає за припинення куріння.

Антихолінестеразні препарати. За введення цих ліків в організм переважають ефекти збудження парасимпатичних нервів, тому їхня дія багато в чому схожа на ефекти АХ та холіноміметиків. Відмінність полягає в здатності посилювати нервово-м'язове передання (бо воно здійснюється завдяки холінергічним синапсам).

Для антихолінестеразних препаратів характерна наявність М-холіноміметичних ефектів: зниження ВОТ, міоз, спазм акомодатції; підвищення тону м'язів гладкої мускулатури органів (кишечника, сечового міхура, матки, бронхів); брадикардія, посилення секреції бронхіальних, слинних, потових, травних залоз; полегшення проведення збудження в нервово-м'язових синапсах та відновлення нервово-м'язової провідності. Антихолінестеразні засоби практично не впливають на тонус судин.

Для антихолінестеразних препаратів оборотної дії (фізостигмін, неостигмін, галантамін та ін.) характерне підвищення тону скелетних м'язів, відновлення нервово-м'язової провідності, порушення ЦНС. Їх застосовують для лікування глаукоми, атонії кишечника, матки, у разі парезів, паралічів, наслідків травм. Галантамін також застосовують за хвороби Альцгеймера (її патогенез пов'язаний з погіршенням холінергічного передання в ЦНС).

Антихолінестеразні препарати необоротної дії є фосфорорганічними сполуками (ФОС). До них належить армін, що його застосовують обмежено тільки для місцевої дії за глауками

(через високу токсичність) і який чинить сильну й тривалу дію. Важливо уникати потрапляння арміну на шкіру, слизові оболонки, всередину. Дуже сильна необоротна антихолінестеразна дія притаманна інсектицидним отрутам (хлорофос, дихлофос тощо) та бойовим отруйним речовинам нервово-паралітичної дії (зарин, циклозарин, зоман, табун тощо). Антидотами за отруєнь ними є атропін та реактиватори холінестерази.

Антихолінергічні препарати. Антихолінергічні препарати поділяють за вибірковістю дії на М-холіноблокатори та Н-холіноблокатори.

Класифікація та номенклатура антихолінергічних препаратів

М-холіноблокатори		
Атропіну сульфат, гоматропіну гідробромід, скополаміну г/х, платифіліну гідротартрат, адифенін (спазмолітин)		Пірензепін (гастроцепін), іпратропію бромід (атровент), тропікамід (мідріацил), бутилскополаміну бромід (бускопан), бесалол (екстракт беладони + фенілсаліцилат)*
Н-холіноблокатори		
Гангліоблокатори	Міорелаксанти з периферичним механізмом дії	
	деполяризувальної дії	антидеполяризувальної дії
Гексаметонію бензосульфонат (Бензогексоній)	Суксаметонію йодид (Дитилін)	Тубокурарину хлорид, диплацину дихлорид
Інгібітори вивільнення ацетилхоліну з пресинаптичних закінчень		
Ботулінічний токсин типу А (Ботокс)		

Примітка: * – комбіновані препарати

М-холіноблокатори бувають природного походження (атропіну сульфат, скополаміну г/х, платифіліну гідротартрат) і синтетичні (пірензепін, іпратропію бромід), а також периферичні та центральні. Центральний М-холіноблокатор тригексифенідил (циклодол) розглянуто в розділі засобів, що впливають на ЦНС.

Периферичні холіноблокатори усувають дію ендогенного та екзогенного АХ. Ефекти М-холіноблокаторів протилежні тим, що бувають за збудження парасимпатичної НС.

Еталонний препарат М-холіноблокаторів – атропіну сульфат. Атропін – отруйний алкалоїд беладини та інших рослин родини пасльонових. Його ефекти залежать від дози: у малих дозах він пригнічує секрецію залоз; у середніх – викликає мідріаз, параліч акомодатії та тахікардію; у великих – розслаблює гладку мускулатуру та впливає на ЦНС. Атропін зменшує потовиділення, секрецію травних залоз, розширює зіниці, розслаблює м'язи бронхів і травного тракту, жовчо- та сечовидних шляхів, збільшує частоту серцевих скорочень.

М-холіноблокатори (атропіну сульфат, платифілін, скополамін, препарати беладини – «Бесалол», екстракти беладини сухий і густий, збір протиастматичний та ін.) застосовують за кишкової кольки.

В анестезіології ці засоби (насамперед атропін) застосовують перед оперативним втручанням. Вони запобігають рефлекторним реакціям, що можуть виникати у зв'язку зі збудженням блукаючого нерва під впливом наркозних засобів: пригнічення діяльності серця, дихання та ін. В очній практиці атропін застосовують з діагностичною метою для розширення зіниць під час дослідження очного дна.

Однак у фармакодинаміці М-холіноблокаторів є і відмінності. Так, платифілін розширює судини й знижує АТ. Пірензепін (гастроцепін) – селективний M_1 -холіноблокатор, що пригнічує секрецію соляної кислоти й пепсиногену в шлунку без суттєвого впливу на М-холінорецептори інших органів. Застосовують у гастроентерології за пептичної виразки.

Іпратропію бромід блокує М-холінорецептори гладкої мускулатури трахеобронхіального дерева, зменшує секрецію залоз слизової оболонки порожнини носа та бронхіальних залоз. Застосовують для лікування бронхіальної астми та інших бронхообструктивних захворювань.

Побічні ефекти М-холіноблокаторів – сухість у роті, параліч акомодатії, підвищення ВОТ, утруднення сечовипускання, закрепи, тахікардія. Антагоністами за отруєння атропіну сульфатом та його аналогами є антихолінестеразні препарати оборотної дії (неостигміну метилсульфат).

Протипоказання до вживання М-холіноблокаторів – глаукома чи підозра на неї (підвищують ВОТ), аденома передміхурової залози (можуть викликати гостру затримку сечі), тахікардія; робота, що вимагає швидкої психічної та фізичної реакції, I триместр вагітності.

Н-холіноблокатори. Н-холінорецептори у вегетативних гангліях та міоневральних синапсах мають відмінності, тому розрізняють гангліоблокатори та міорелаксанти (діють вибірково в закінченнях рухових нервів).

Гангліоблокатори діють на H_n -підтип холінорецепторів та викликають фармакологічну денервацію органів. Спостерігають мідріаз, виразну артеріальну гіпотензію, зниження секреції залоз, розширення бронхів, зменшення перистальтики ШКТ, тахікардію.

Застосування гангліоблокаторів у медицині дуже обмежене. Їх використовують для зниження АТ у разі гіпертонічних кризів, коли інші препарати є не ефективні, для комплексного лікування набряку легень, для керованої гіпотензії під час хірургічних операцій (це зменшує крововтрату). Протипоказання для застосування гангліоблокаторів – феохромоцитома, артеріальна гіпотензія, глаукома, аритмії.

Міорелаксанти. Міорелаксацію (розслаблення скелетних м'язів) широко використовують у травматології, у разі вивихів, розтягнення зв'язок, переломів, а також у реанімаційно-анестезіологічній практиці та інтенсивній терапії. Цей ефект притаманний багатьом лікарським засобам різних груп, інших механізмів (бензодіазепінові анксиолітики, снодійні, препарати магнію тощо).

Міорелаксанти – досить різноманітна група засобів із різним механізмом дії. Вони бувають 2 підгруп: периферичної та центральної дії.

Міорелаксанти периферичної дії блокують нервово-м'язове передання з рухових нервів на скелетні м'язи саме за рахунок холінотропних властивостей. Прототип цієї групи – кураре (суміш екстрактів кількох видів тропічних рослин), стрільна отрута південноамериканських індіанців. До периферичних міорелаксантів відносять суксаметонію йодид, тубокурарину хлорид, диплацину дихлорид.

За механізмом дії розрізняють міорелаксанти антидеполяризувальної та деполяризувальної дії. Антидеполяризувальна дія (тубокурарин, диплацин) виникає завдяки блокуванню H_m -холінорецепторів та неможливості АХ викликати деполяризацію постсинаптичної мембрани, одразу розпочинається розслаблення м'язів. Деполяризувальна дія притаманна суксаметонію, що становить собою подвоєну молекулу АХ. Вона виникає завдяки стійкій деполяризації мембрани без подальшої реполяризації. Момент первинної деполяризації виявляється фасцикуляціями (посмикуванням) м'язів, потім настає параліч.

Периферичні міорелаксанти викликають розслаблення скелетної мускулатури в певній послідовності. Спочатку настає м'язова слабкість з подальшим млявим паралічем м'язів обличчя, шиї, пальців рук та ніг. Потім послідовно розслабляються м'язи кінцівок, тулуба, міжреберні м'язи та діафрагма. Пацієнт притомний, чутливість не порушується. Смерть може настати від гіпоксії (параліч діафрагми). Ризик зупинки дихання максимальний у препаратів з малою широтою міопаралітичної дії (діапазоном доз від тих, що розслаблюють найчутливіші м'язи, до тих, що паралізують діафрагму) – тубокурарину, диплацину. Тому периферичні міорелаксанти застосовують лише за наявності апарату штучної вентиляції легень (ШВЛ).

Міорелаксанти застосовують в анестезіологічній практиці під час наркозу для відключення природного дихання та проведення ШВЛ, а також з метою полегшення вправлення вивихів і репозиції кісткових уламків у разі переломів.

Умовно до периферичних міорелаксантів можна віднести й препарат ботулотоксину (ботокс). Він містить ботулінічний токсин типу А (від *Clostridium botulinum*), що блокує виділення АХ у пресинаптичних холінергічних нервових закінченнях. Показаний за спастичності щиколотки та стопи в дітей віком від 2 років із церебральним паралічем як доповнення до реабілітаційної терапії; за фокальної спастичності зап'ястя, руки, щиколотки та стопи в дорослих пацієнтів після перенесеного інсульту; блефароспазму; цервікальної дистонії (спастична кривошия); за мігрені (головний біль понад 15 днів на місяць, з них принаймні 8 днів з мігренню) у дорослих пацієнтів з неналежною реакцією або непереносністю профілактичних засобів

проти мігрені; за гіперактивності сечового міхура, за тяжких форм гіпергідрозу пахвових западин та в косметології для розгладжування зморшок. Ботулотоксин вводять локально в певні м'язи. Його ефект наростає поступово. Одиниці дії різних препаратів ботулотоксину не збігаються (перед застосуванням треба уважно читати інструкцію).

Міорелаксанти центральної дії впливають на центральні механізми регуляції тонуусу скелетних м'язів у структурах головного та спинного мозку. Вони усувають спастичність і пов'язаний зі спазмом біль, тому мають специфічні показання, за якими суттєво відрізняються від препаратів периферичного механізму. До центральних міорелаксантів належать засоби з різними хімічними структурами, механізмами дії та іншими фармакологічними властивостями. На відміну від периферичних міорелаксантів, що мають застосування в хірургії та анестезіології, ці препарати досить часто використовують у спортивній медицині та реабілітології.

Класифікація та номенклатура міорелаксантів центральної дії

Похідні бензодіазепіну	Препарати інших груп
Діазепам	Метокاربамол (дорсум), тизанідин (сирдалуд), баклофен, циклобензаприну гідрохлорид (міорікс), тіоколікозид (мускомед)

Діазепам, що належить до анкісіолітіків, докладно розглянуто в розділі «Основи психофармакології».

Метокاربамол безпосередньо не розслаблює напружені скелетні м'язи. Механізм дії пов'язаний із загальним пригніченням ЦНС. Тамування больових відчуттів зумовлене змінами в сприйнятті болю. Полегшує біль, зменшує спазм м'язів, підвищує рухливість ураженого м'яза. Не впливає на нейронну провідність, нервово-м'язове передання та збудливість м'язів. Показаний для полегшення гострого болю за захворювань опорно-рухового апарату як доповнення до режиму обмеженої фізичної активності, фізіотерапії та інших заходів. Протипоказаний за хвороб нирок.

Тизанідин (сирдалуд) стимулює α_2 -адренорецептори, що пригнічує вивільнення збуджувальних нейромедіаторних амінокислот (глутамату й аспартату) у спинному та головному мозку. Показання: болісні м'язові спазми, спастичність за розсіяного склерозу, ушкоджень спинного та головного мозку.

Баклофен – агоніст рецепторів γ -аміномасляної кислоти (основного гальмівного медіатора ЦНС). Пригнічує моно- та полісинаптичні спінальні рефлексі. Окрім зниження м'язового тону, чинить помірний знеболювальний ефект, що поліпшує рухливість пацієнта та зменшує його залежність від допомоги інших людей, сприяє реабілітації. Також баклофен стимулює шлункову секрецію, на відміну від тизанідину, що має гастропротекторні властивості та зменшує пошкоджувальний вплив НПЗЗ на шлунок.

Циклобензаприну гідрохлорид (міорікс) впливає на γ - і α -мотонейрони, зменшує рухову активність, м'язовий тонус та біль, проте не є ефективний за м'язових спазмів унаслідок захворювань ЦНС. Чинить значний седативний ефект. Показаний коротким курсом разом з обмеженням фізичної активності та лікувальною фізкультурою. Не можна поєднувати міорікс та антидепресанти через ризик виникнення небезпечного для життя серотонінового синдрому.

Тіококохізид (мускомед) вибірково впливає на ГАМК- та гліцинові рецептори, не чинить седативної дії. Показаний для лікування болісних м'язових контрактур за гострих патологій хребта (як-от люмбаго) у дорослих та підлітків віком від 16 років.

Побічний ефект усіх центральних міорелаксантів – зниження артеріального тиску, що може підвищувати ризик падіння пацієнтів.

12.2. Адренотропні засоби

Препарати, що впливають на передавання в адренергічних синапсах, називають адренотропними препаратами. З-поміж них розрізняють:

- ✓ адренергічні або адреноміметики (за дією подібні до НА та адреналіну);
- ✓ антиадренергічні (адреноблокатори та симпатолітики).

Вплив препаратів на адренергічні синапси сприяє або їх активації, або гальмуванню, що дозволяє регулювати в потрібному напрямі тонус судин, артеріальний тиск, просвіт бронхів, обмін речовин. Ці препарати застосовують для лікування широкого кола патологій, зокрема й загрозливих для життя (шоку, колапсу, тяжкого бронхоспазму, анафілаксії, гіпоглікемічної коми).

В адренергічних синапсах функціонують медіатор НА та гормон адреналін, що взаємодіють з α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 -адренорецепторами.

Адреноміметики. Адреноміметики залежно від впливу на певні типи адренорецепторів бувають декількох груп.

Класифікація та номенклатура адреноміметиків

α_1-адреноміметики	Норепінефрин (норадреналін), фенілефрин (мезатон), ксилометазолін (фармазолін), нафазолін (нафтизин), тетризолін (візин), оксиметазолін (назол)
α_2-адреноміметики	Клонідин (клофелін)
β_1-адреноміметики	Добутамін
β_2-адреноміметики	Сальбутамол, фенотерол, сальметерол, формотерол, гексопреналін
β_1, β_2-адреноміметики	Орципреналіну сульфат (астмопент)
β_2, β_3-АМ	Кленбутерол
$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, \beta_3$-адреноміметики	Епінефрин (адреналін), ефедрин

α_1 -Адренорецептори переважно розташовані в судинах. α_1 -Адреноміметики звужують судини (вазоконстрикторна дія) та можуть підвищувати АТ. Норепінефрин (норадреналін) і фенілефрин (мезатон) чинять системну дію, їх застосовують у разі колапсу. Норадреналін вводять лише внутрішньовенно, а мезатон можна вводити як внутрішньовенно, так і внутрішньом'язово. Також фенілефрин входить до складу комбінованих пероральних протизастудних симптоматичних препаратів (грипго, комбігрип, терафлю тощо) як засіб, що зменшує прояви застуди (нежить, сльозотечу тощо).

Ксилометазолін, оксиметазолін та тетризолін застосовують місцево для лікування риніту. Вони звужують судини та зменшують набряк слизової оболонки (деконгестивна дія).

Основна проблема місцевого застосування α_1 -адреноміметиків – висушування слизової оболонки носа через тривале звуження судин. Ця побічна дія може спричинити бактеріальний процес у приносових пазухах, а також сприяє розвитку атрофічного риніту. Тому деконгестанти застосовують не більше 5-7 днів. Доцільніше для лікування риніту використовувати засоби, що містять α_1 -адреноміметик та зволожувальні компоненти (отривін та ін).

α_2 -Адреноміметик клонідин унаслідок активації центральних α_2 -адренорецепторів гальмує вивільнення НА та дофаміну, збуджувальних амінокислот (глутамінової, аспарагінової). Це викликає седативний ефект, знижує АТ та ВОТ. Клонідин – ліпофільна речовина, що легко всмоктується з ШКТ, долає всі бар'єри, зокрема й гематоенцефалічний. Тому його застосовують внутрішньо, під язик, внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньовенно (дуже рідко). У разі раптового припинення вживання клонідину можливий розвиток (через синдром «скасування») гіпертонічного кризу, тому препарат скасовують поступово. Показання – тяжкі форми артеріальної гіпертензії, гіпертонічний криз. За введення у формі очних крапель клонідин знижує ВОТ, тому його використовують для лікування відкритокутової глаукоми. Через потужну потенціювальну дію під час застосування клонідину варто утримуватися від алкоголю та спиртвмісних препаратів і продуктів харчування (квас, зброжені фрукти, цукерки з лікером тощо).

β_1 -Адреноміметик добутамін має кардіостимулювальний ефект (β_1 -адренорецептори переважають у серці). Його застосовують за кардіогенного шоку, серцевої недостатності.

β_2 -Адреноміметики стимулюють β_2 -адренорецептори бронхів та матки; чинять бронхолітичний (розширення бронхів) і токолітичний (розслаблення матки) ефект. Сальбутамол, фенотерол, сальметерол застосовують інгаляційно за бронхіальної астми, хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ), гексопреналін – внутрішньовенно за загрози передчасних пологів.

Сальметерол чинить пролонговану дію, тому його використовують 1 раз на добу. Застосовують для профілактики нападів бронхіальної астми.

β_1 , β_2 -Адреноміметик орципреналіну сульфат (асмопент) збуджує і β_1 - (серце), і β_2 -адренорецептори (бронхи, матка), тому має бронхолітичний, токолітичний та помірний кардіостимулювальний ефекти. Показання для застосування – як у β_2 -адреноміметиків.

Для спортивної фармакології важливо, що всі селективні та неселективні β_2 -адреноміметики, разом з усіма оптичними ізомерами, належать до класу S3, їх заборонено Всесвітньою антидопінговою агенцією (ВАДА) у змагальному та позазмагальному періодах. Винятки – інгаляції сальбутамолу: максимум 1600 мкг упродовж 24 годин у розділених дозах, що не перевищують 600 мкг кожні 8 годин, починаючи з будь-якої дози; інгаляції формотеролу: максимальна доза 54 мкг впродовж 24 годин; інгаляції сальметеролу: максимум 200 мкг упродовж 24 годин. Варто зауважити, що наявність у сечі сальбутамолу в концентрації, що перевищує 1000 нг/мл, або формотеролу в концентрації, що перевищує 40 нг/мл, не вважають терапевтичним використанням і розглядають як несприятливий результат аналізу, якщо спортсмен не доведе за допомогою контрольованого фармакокінетичного дослідження, що результат, який не відповідає нормі, є наслідком використання терапевтичних доз (шляхом інгаляцій), які не перевищують вищезазначений максимум.

β_2, β_3 -Адреноміметик кленбутерол, окрім бронхолітичної дії, чинить «жироспалювальну» термогенну дію. Його застосовують у лікуванні бронхообструктивних захворювань. Проте інколи його намагаються застосовувати для корекції маси тіла перед змаганнями. Кленбутерол входить до списку заборонених речовин та методів ВАДА, належить до класу S1. Анаболічні агенти, його заборонено в змагальному та позазмагальному періодах.

Побічні ефекти β -адреноміметиків під час лікування бронхіальної астми та ХОЗЛ зумовлені впливом на ЦНС та серцево-судинну систему (тремор, підвищення потреби міокарда в кисні з ризиком стенокардії, аритмія).

Епінефрин (адреналін) – α, β -адреноміметик. Як гормон мозкового шару надниркових залоз, адреналін називають гормоном тривоги, стресу. Він мобілізує вегетативні функції організму в екстремальних умовах, збуджує ЦНС, розширює бронхи, підвищує силу, частоту серцевих скорочень та АТ, збільшує кровообіг у судинах, де переважають β_2 -адренорецептори (серця, скелетних м'язів, печінки, головного мозку – централізація кровообігу), підвищує потребу міокарда в кисні, викликає гіперглікемію.

Епінефрин розширює зіниці («у страху очі великі») за рахунок скорочення радіального м'яза райдужної оболонки ока, у якій містяться α -адренорецептори; знижує ВОТ (зменшує продукцію внутрішньоочної рідини). Секрецію слинних залоз адреналін знижує (виділяється густа, в'язка слина).

Судинозвужувальний ефект епінефрину яскраво виявляється за місцевої його дії (високі концентрації). У разі нанесення його розчину на слизові оболонки відразу настає їх збліднення внаслідок спазму судин за рахунок впливу на α -адренорецептори.

Застосовують за анафілактичного шоку, зупинки серця (внутрішньосерцево), колапсу, для подовження дії місцевих анестетиків.

Ефедрину гідрохлорид – алкалоїд, що міститься в ефедрі. За дією близький до епінефрину, однак є непрямим адреноміметиком (діє за рахунок посилення вивільнення НА з пресинаптичних закінчень, гальмування його зворотного захоплення та підвищення чутливості рецепторів до катехоламінів). Чинить психостимулювальний ефект. За частого застосування викликає тахіфілаксію (швидке звикання) та пристрасть. Псевдоефедрин, на відміну від ефедрину, у звичайних дозах не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр та практично не чинить психостимулювальної дії.

Ефедрин та метилефедрин входять до категорії заборонених речовин, якщо концентрація в сечі будь-якої з них перевищує 10 мкг/мл. Епінефрин (адреналін) не заборонено за місцевого застосування (назальне або офтальмологічне) чи за поєднання з місцевими анестетиками. Псевдоефедрин заборонено, якщо його концентрація в сечі перевищує 150 мкг/мл.

Антиадренергічні препарати поділяють на адреноблокатори (α -адреноблокатори і β -адреноблокатори, гібридні α, β -адреноблокатори), що пригнічують адренергічне передання шляхом блокади адренорецепторів, а також симпатолітики, що зменшують запаси медіатора НА.

α -Адреноблокатори пригнічують різні підтипи α -адренорецепторів: α_{1A} - та α_{1B} -рецептори.

Класифікація та номенклатура α -адреноблокаторів

α_1-адреноблокатори	Празозин, тамсулозин, доксазозин
α_2-адреноблокатори	Йохімбін
α_1, α_2-адреноблокатори	Пророксан, фентоламін, дигідроерготамін, ніцерголін

Рецептори типу α_{1A} розташовуються в шийці сечового міхура, передміхуровій залозі та сечівнику. За їх збудження відбувається скорочення гладеньких м'язів сечовивідних шляхів. Адренорецептори типу α_{1B} локалізовані в артеріолах, за їх стимуляції судини звужуються, що підвищує АТ.

Блокада α_{1A} -адренорецепторів тамсулозином знижує тонус мускулатури простатичної частини уретри та шийки сечового міхура. Це поліпшує відтік сечі за доброякісної гіперплазії передміхурової залози (аденоми простати).

Блокада α_{1B} -адренорецепторів судин зменшує симпатичний вплив на судини та викликає судинорозширювальну та гіпотензивну дію.

Празозин, доксазозин, теразозин поєднують у собі власності блокаторів α_{1A} - та α_{1B} -адренорецепторів, тому розширюють судини, знижують АТ і покращують відділення сечі. Застосовують їх за гіпертонічної хвороби, аденоми простати.

Блокатор α_2 -адренорецепторів йохімбін покращує кровопостачання органів малого тазу та підвищує статеву потенцію, тому його використовують у разі еректильної дисфункції.

α_1, α_2 -Адреноблокатори ніцерголін, дигідроерготамін покращують мозковий кровообіг, зменшують спазми судин головного мозку. Їх застосовують за порушень мозкового кровообігу, мігрені тощо.

Пророксан чинить судинорозширювальну та гіпотензивну дію, має седативні, протизахитувальні та протисвербіжні властивості. Показаний за симпатоадреналових кризів з високим артеріальним тиском, синдрому Мен'єра (системне запаморочення, шум у вухах), морської та повітряної хвороби, морфінової та алкогольної абстиненції.

Фентоламін застосовують за захворювань і станів, що супроводжуються порушеннями периферичного кровообігу: хвороба Рейно (спазм судин кінцівок), облітерувальний ендартерит, трофічні виразки кінцівок, пролежні, відмороження, феохромоцитома (пухлина мозкового шару наднирників, що продукує багато адреналіну).

Типовий побічний ефект блокаторів α -адренорецепторів – гіпотензія.

β -Адреноблокатори блокують β -адренорецептори серця, бронхів, судин та інших органів. З-поміж них є препарати, що невибірково блокують β_1 - та β_2 -рецептори та вибірково β_1 -рецептори.

Класифікація та номенклатура β -адреноблокаторів

β_1-адреноблокатори	Метопролол (корвітол), атенолол, ацебутолол (сектраль), біспролол (конкор), небіволол (небілет)
β_1, β_2-адреноблокатори	Пропранолол (анаприлін), окспренолол (тразикор), соталол (тілукор), піндолол (віскен), надолол (коргард), тимолол
α, β-адреноблокатори	Лабеталол (альбетол), карведилол

β_1 -Адреноблокатори називають кардіоселективними, β_1, β_2 -адреноблокатори – некардіоселективними.

Усім β -адреноблокаторам притаманні три кардіологічні ефекти: антиангінальний (зменшують потребу міокарда в кисні), антиаритмічний (зменшують збудливість серця, ЧСС) та антигіпертензивний (знижують АТ). Особливість антигіпертензивної дії β -адреноблокаторів полягає в тому, що вони зменшують серцевий викид, однак некардіоселективні препарати можуть дещо збільшувати тонус периферичних судин (у судинах залишаються вільними α -адренорецептори, на які при-

падає симпатoadреналовий вплив). За тривалого вживання β_1 -адреноблокаторів до них розвивається звикання, що часто тягне за собою збільшення дози та втрату селективності. Показання до застосовування β -адреноблокаторів – ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба, аритмії (екstrasистолія, тахікардія). У мінімальних ефективних дозах β -блокатори (особливо селективні) показані за серцевої недостатності, що пояснюють зменшенням надлишкової симпатoadреналової стимуляції міокарда та викликаной нею дистрофії. Тимолол – неселективний блокатор β_1 - та β_2 -адренорецепторів, що застосовують за глаукоми місцево (очні краплі) завдяки зниженню ВОТ за рахунок зменшення продукування внутрішньоочної рідини.

Відмінність кардіонеселективних β -адреноблокаторів (пропранолол) від кардіоселективних (бісопролол, атенолол тощо) полягає в дії на β_2 -рецептори, що зумовлює здебільшого побічну дію. За рахунок блокади β_2 -рецепторів може виникати бронхоспазм, спазм периферичних судин, гіпоглікемія. Пропранолол як ліпофільна речовина добре долає ГЕБ та чинить седативну дію. Імовірність бронхоспазму для кардіоселективних препаратів значно менша.

Протипоказано β -адреноблокатори (особливо неселективні) за бронхіальної астми, артеріальної гіпотензії, цукрового діабету, порушення периферичного кровообігу.

Гібридні α, β -адреноблокатори (лабеталол, карведилол) блокують обидва типи адренорецепторів. За рахунок блокади β -адренорецепторів знижується артеріальний тиск, частота серцевих скорочень та серцевий викид, потреба серця в кисні. Блокада α_1 -рецепторів викликає розширення судин та зменшення периферичного опору. Сукупність цих властивостей сприятлива за ІХС, артеріальної гіпертензії; у пацієнтів із недостатністю кровообігу поліпшується гемодинаміка. Протипоказані ці препарати за бронхіальної астми.

β -Адреноблокатори входять до списку заборонених речовин та методів ВАДА. Атенолол, ацебутолол, бетаксоллол, бісопролол, есмолол, карведилол, лабеталол, метопролол, надолол, небіволол, окспренолол, піндолол, пропранолол, соталол, тимолол та целіпролол заборонено в змагальному періоді, а в поза-

змагальному – в автоспорті, більярді (всі дисципліни), гольфі, дартсі, лижному спорті/сноубордингу (стрибки на лижах з трампліну, фрістайл, акробатика/хаф-пайп, сноуборд хаф-пайп/біг ейр), підводних видах спорту, у всіх піддисциплінах фридайвінгу, підводного полювання та стрільби в ціль, стрільби з лука.

До групи ***симпатолітиків*** належить резерпін. Він вибірково «вимикає» симпатичну іннервацію: порушує синтез і виділення медіатора, виснажує запаси НА в постгангліонарних симпатичних волокнах. Це викликає виразну та тривалу гіпотензивну дію та обґрунтовує використання резерпіну в комплексному лікуванні гіпертонічної хвороби. Крім того, резерпін чинить седативну та слабку антипсихотичну дію. За тривалого вживання може викликати переважання парасимпатичної іннервації (загострення виразкової хвороби шлунка, бронхоспазм).

Тема 13. Протизапальні засоби для системного та місцевого застосування в спортивній медицині. Протинабрякові засоби в місцевому лікуванні спортивної травми

Запалення – це типова загальнобіологічна реакція, що виникає у відповідь на пошкодження клітинних структур організму або дію патогенного подразника. Вона скерована на усунення пошкодження, а за можливості й подразників, та сприяє відновленню уражених структур.

Залежно від характеру агента, що викликав запалення, розрізняють інфекційне та неінфекційне (асептичне) запалення внаслідок травми, впливу фізичних або хімічних факторів. За етіологічним фактором розрізняють 2 типи інфекційного запалення: специфічне (за туберкульозу, лепри, сифілісу, актиномікозу тощо) та неспецифічне, що трапляється частіше. Неспецифічне запалення зазвичай має класичний перебіг з фазами альтерації (пошкодження), ексудації (набряку) та проліферації (продуктивна фаза – загоєння, утворення рубців).

Зовнішні ознаки запалення описав у I столітті до н.е. Авл Корнелій Цельс: *rubor* (почервоніння, еритема), *tumor* (припухлість – набряк), *calor* («жар», гіпертермія – підвищення місцевої температури), *dolor* (біль). Клавдій Гален доповнив їх ще одним симптомом – *functio laesa* (порушення функції).

У медичній термінології «запалення» передає суфікс **-ит** (лат. *-itis* запалення): наприклад, артрит (запалення суглобів), гастрит (запалення шлунка), міокардит (запалення серцевого м'яза), апендицит (запалення червоподібного відростка) та ін. Запалення може бути гострим – тривалістю до 2 тижнів; підгострим – від 1 місяця до року; хронічним – триває довічно з ремісіями та загостреннями.

Запалення має двоїсте значення – як пристосувальне, так і шкідливе, деструктивне за значної виразності, коли потрібно застосовувати протизапальні засоби.

За запальних процесів та болю застосовують препарати різних груп: глюкокортикостероїди (ГКС), нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), ферментні препарати, отрути бджіл, зміїну отруту, препарати відвornoї дії на основі капсаїцину, екстракту гірчиці, ментолу, камфори тощо.

Класифікація та номенклатура протизапальних засобів

Глюкокортикостероїдні гормональні препарати	Преднізолон, дексаметазон
Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)	
<i>Неселективні інгібітори ЦОГ</i>	<i>Селективні інгібітори ЦОГ-2</i>
Ацетилсаліцилова к-та (аспірин, аспікард, магнекор), метилсаліцилат, кетопрофен (кетонал), диклофенак натрію (диклак, вольтарен, ортофен, наклофен), ібупрофен (нурофен), індометацин (метиндол), фенілбутазон, піроксикам, мефенамова к-та	Целекоксиб (целебрекс), рофекоксиб, німесулід (месулід), мелоксикам (моваліс)
Анальгетики-антипіретики	Парацетамол, метамізол
Комбіновані анальгетики, спазмоанальгетики*	Темпалгін, цитрамон, баралгін*
Комбіновані препарати для місцевого застосування	Індовазин (індометацин + троксерутин), Бом-Бенге (метилсаліцилат + ментол), Дип Хіт (метилсаліцилат + евкаліптова олія + олія терпентинна + ментол), фіналгон (нонівамід + нікобоксил)
Ферментні препарати	Серратотіопептидаза (фібриназа)
Препарати з отрутами бджіл, змії*	Апізартрон (бджолина отрута + метилсаліцилат + алілизотіоціанат), віпратокс* (отрута гюрзи + саліцилова кислота + камфора рацемічна + ялицева олія)
Препарати відволікальної (відтяжної) дії	Капсаїцин (нікофлекс, еспол)

У вогнищі запалення під впливом пошкоджувальних факторів активується ензим фосфоліпаза А₂, а з клітинних мембран вивільняються фосфоліпіди. Вони під впливом фосфоліпази А₂ перетворюються на арахідонову кислоту, що надалі метаболізується за допомогою ензимів циклооксигенази (ЦОГ) – утворюються простагландини (ПГ), простациклін і тромбосан, та 5-ліпоксигенази (ЛОГ) з утворенням лейкотрієнів (рис. 13.1).

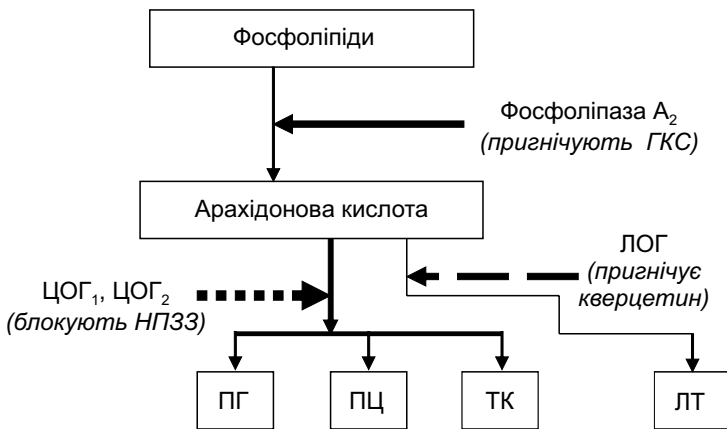


Рис. 13.1. Запальний каскад арахідонової кислоти та механізми дії протизапальних засобів. ПГ – простагландини, ТК – тромбосан, ПЦ – простацикліни, ЛТ – лейкотрієни

Доведено існування 3 ізоформ ЦОГ: ЦОГ-1, ЦОГ-2 та ЦОГ-3. ЦОГ-1 – конститутивна, наявна в нормі, виконує фізіологічні функції: забезпечує синтез ПГ, що захищають слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, забезпечують функціонування нирок, регулюють функцію тромбоцитів. ЦОГ-2 – «запальна»: контролює продукцію простагландинів, що беруть участь у запальних процесах. У нормі ЦОГ-2 в організмі майже відсутня та утворюється під дією факторів, що викликають запалення. ЦОГ-3 синтезується в ЦНС, відповідає здебільшого за температурну реакцію за запалення та болю.

ПГ є основними медіаторами і модуляторами запалення, больового синдрому, лихоманки та активізують продукцію інших медіаторів запалення (гістаміну, серотоніну тощо). Під дією

медіаторів запалення розширюються судини, збільшується проникність судинної стінки, рідка частина крові виходить у міжклітинний простір, утворюється набряк, підвищується чутливість до больових імпульсів, з'являється гіперемія (почервоління). Тромбоксан посилює агрегацію тромбоцитів. Лейкотрієни підвищують тонус бронхів, є модуляторами алергічних реакцій. Простациклін розширює судини.

Зазначений біохімічний шлях (каскад арахідонової кислоти) є основною мішенню впливу протизапальних засобів (рис. 13.1). Стероїдні та нестероїдні препарати гальмують запалення на різних ланках цього каскаду. ГКС (преднізолон, дексаметазон тощо) блокують його початкову стадію на стадії деструкції мембран і чинять мембраностабілізуючу, протизапальну, протиалергічну, протишокову дію. На сьогодні це найсильніші протизапальні та протиалергічні засоби. Проте вони мають багато побічних ефектів – пригнічують імунітет (це також є складовою протиалергічної та протизапальної дії), підвищують рівень цукру в крові (застосовують у разі гіпоглікемічної коми у хворих на цукровий діабет), знижують щільність кісток (остеопороз), можуть викликати виразкоутворення в шлунку. ГКС підвищують артеріальний тиск (застосовують у комплексному лікуванні шоку), за тривалого використання можуть викликати ожиріння, психоз тощо. Отже, використання ГКС можливе за призначенням лікаря, всі ці препарати належать до рецептурних засобів.

НПЗЗ блокують синтез простагландинів і цим зменшують прояви запалення. Залежно від впливу на ЦОГ розрізняють селективні блокатори ЦОГ-2 – целекоксиб (високоселективний), німесулід, мелоксикам – та неселективні блокатори ЦОГ-1,2 (ацетилсаліцилова кислота, метилсаліцилат, диклофенак, індометацин, кетопрофен, фенілбутазон, піроксикам, ібупрофен тощо).

Усі НПЗЗ чинять протизапальну, знеболювальну (аналгетичну), жарознижувальну дію. Вони сприяють зменшенню набряку, гальмують агрегацію тромбоцитів (запобігають тромбозам). Їх застосовують за головного, суглобового (артралгії) та м'язового болю (міалгії), за лихоманки, системних захворювань сполучної тканини (ревматизм, системний червоний

вовчак), а також за травм, зокрема й спортивних (забої, розтягнення зв'язок тощо), невралгій, невритів, радикуліту тощо.

Аналгетичний ефект НПЗЗ особливо виразний за запалення. Жарознижувальний ефект за рахунок збільшення тепловіддачі полягає у зниженні підвищеної (але не нормальної) температури тіла. Цей ефект застосовують у лікуванні лихоманок. За інфекційного запалення знижувати температуру нижче 38°C не раціонально – за такої температури тіла зростає продукція ендогенного інтерферону, що стимулює противірусний імунітет.

Ацетилсаліцилову кислоту (аспірин, магнікор тощо) у дозах 75-150 мг застосовують як препарат, що зменшує згортання крові (антиагрегант). На відміну від інших НПЗЗ, вона необоротно блокує ЦОГ-1 у тромбоцитах. Цей ефект використовують для профілактики тромбозів, за ішемічної хвороби серця, ішемічних інсультів, варикозної хвороби. Проте цей же ефект може викликати кровотечі за гемороєм, виразки шлунка тощо. Заборонено застосовувати ацетилсаліцилову кислоту в разі вірусних захворювань у дітей до 14-18 років, бо може виникнути вкрай небезпечний синдром Рея з ураженням головного мозку, печінки та навіть з летальним наслідком.

Жарознижувальні, аналгетичні та протизапальні властивості ацетилсаліцилової кислоти виявляє в більших дозах (350-500 мг).

Неселективні НПЗЗ можуть викликати ульцерогенну дію – сприяти виникненню виразок шлунково-кишкового тракту. Найбільшу ульцерогенну дію чинять індометацин та піроксикам. Селективні блокатори ЦОГ-2 практично не чинять ульцерогенного ефекту. За умов тривалого застосування НПЗЗ або у хворих, у яких в анамнезі була виразкова хвороба шлунка, 12-палої кишки або гастрит, НПЗЗ застосовують з противиразковими препаратами омепразолом, рабепразолом тощо. Ці призначення робить лікар.

Також НПЗЗ через збільшення утворення лейкотрієнів можуть викликати спазм бронхів у хворих на бронхіальну астму (так звана «аспіринова астма»), тож перед застосуванням препаратів треба знати анамнез пацієнта. Утворення ЛТ пригнічують препарати кверцетину (флавоноїд), що має також протизапальні та капіляророзміцнювальні властивості.

Деякі НПЗЗ застосовують місцево у формі мазей, кремів, гелів (метилсаліцилат, диклофенак-гель, німесил тощо) у разі

розтягнення зв'язок, забоїв (поліпшують мікроциркуляцію) та інших травм. Часто ці НПЗЗ комбінують з іншими засобами для досягнення швидкого протизапального ефекту та зниження напруження м'язів. Наприклад, комбінація метилсаліцилат + евкаліптова олія + олія терпентинна + ментол забезпечує протизапальну, зігрівальну, відворотну дію, покращує мікроциркуляцію. А комбінація метилсаліцилат + ментол забезпечує легкий місцевий знеболювальний та «охолоджувальний» ефект. Проте метилсаліцилат (навіть місцево) не можна застосовувати тривалий час через негативну дію на слух.

Комбінація індометацин + троксерутин (венотонізуювальний та проти набряковий засіб) зменшують набряк та біль у разі забиття, вивихів, розтягнень та проявів венозної недостатності.

Препарати зігрівальної дії широко застосовують за периферійних порушень місцевого кровообігу та для розігріву м'язів у спортивній медицині для підготовки перед тренуванням, перед фізичними вправами та інтенсивною роботою м'язів. У разі випадкового потрапляння в очі або на слизові оболонки треба негайно та ретельно промити їх великою кількістю проточної води.

Застосовуючи препарати, що містять отруту бджіл (наприклад, апізартрон) або змії (віпратокс), обов'язково перевіряють пацієнта на наявність алергії на укуси бджіл, ос, змії тощо. Ці засоби застосовують для симптоматичного лікування болю за ревматизму, невралгії, ішіасу, люмбаго, радикуліту, міалгії, артралгії.

Безрецептурні протизапальні препарати з екстрактом стручкового перцю капсаїцином (нікофлекс, еспол), з отрутами бджіл або змії не можна поєднувати з грілками та еластичними бинтами, які можуть викликати опіки. Не можна комбінувати їх з іншими місцево подразнювальними засобами та препаратами, що посилюють кровопостачання і спричиняють почервоніння шкіри.

Після нанесення мазі з капсаїцином необхідно ретельно вимити руки. Мазь, що залишилася на шкірі, видалити серветкою, змоченою мильною водою. Змивати ці засоби треба дуже обережно, уникаючи потрапляння в очі.

Місцеві форми НПЗЗ та інших протизапальних засобів необхідно наносити тільки на неушкоджену шкіру, щоб уникнути будь-якої подразнювальної дії на слизові оболонки.

Якщо біль у м'язах супроводжується підвищенням температури, задишкою, болем у ділянці шиї, плечового поясу, грудної клітки, необхідно обов'язково спрямувати хворого до лікаря, бо ці прояви можуть бути ознаками небезпечних захворювань.

Подібний до НПЗЗ механізм дії мають анальгетики-антипиретики (АА), що виявляють аналгетичну та жарознижувальну дію, але майже не чинять протизапального ефекту, тому що здебільшого пригнічують ЦОГ у ЦНС, а не на периферії. До АА належать парацетамол, метамізол натрію (анальгін). Їх застосовують за головного, зубного, суглобового болю, гарячкових станів. Тривалість застосування АА, як і НПЗЗ, зазвичай не більше 5-7 діб.

Комбіновані препарати – темпалгін, цитрамон, баралгін тощо – завдяки своєму складу чинять поєднану дію на організм. Так, темпалгін, крім знеболювального, виявляє заспокійливий ефект завдяки наявності у складі темпідону. Останній посилює і в 2-3 рази пролонгує аналгетичну дію метамізолу натрію.

Баралгін завдяки комбінації спазмолітичного (пітофенону гідрохлорид і фенпіверинію бромід) та аналгетичного (натрію метамізол) компонентів застосовують за потреби в сильному, швидкому й тривалому спазмолітичному та аналгетичному ефекті (кольки, больовий синдром різного походження тощо).

Цитрамон (містить ацетилсаліцилову кислоту, кофеїн і парацетамол) виявляє жарознижувальну, аналгетичну та слабку протизапальну дію. Ефективний за головного або зубного болю.

Серратіопептидаза – протеолітичний фермент, виділений з непатогенної кишкової бактерії *Serratia E15*. Чинить фібринолітичну, протизапальну, протинабрякову дію, послаблює біль, сприяє проникненню антибіотиків до осередків гнійного запалення та зменшенню в'язкості мокротиння і полегшення його відходження з дихальних шляхів. Препарати серратіопептидази (фібриназа тощо) широко застосовують у спортивній медицині в разі розтягнень і розривів зв'язок, переломів, вивихів.

Тема 14. Коректори метаболізму кісткової та хрящової тканини

Кісткова тканина складається з органічного матриксу та мінеральної фази. Мінералізований матрикс кісткової тканини – це секреторний продукт остеобластів, який виконує важливі функції: підтримує структуру скелету, депонує іони та фактори росту. На функцію остеобластів впливають естрогени, андрогени, паратгормон, тиреокальцитонін та інші гормони. У нормі кількість новоствореної кісткової тканини еквівалентна кількості зруйнованої.

Структурні одиниці мінерального компонента кісток – кристали гідроксиапатиту, що мають вигляд тонких пластин. Попередником гідроксиапатиту є аморфний фосфат кальцію, частка якого сягає 60 %. На 90 % органічний матрикс кісткової тканини складається з колагену, а найбільш специфічним білком є остеокальцин – посередник мінералізації матриксу за рахунок великої спорідненості до кальцію.

Кісткова тканина містить як органічні, так і мінеральні речовини. Одним з основних мікроелементів є кальцій. Неадекватне вживання кальцію призводить до порушення співвідношення процесів утворення та резорбції кісткової тканини з витонченням кортикального шару, меншою кількістю трабекул, що порушує архітекtonіку кістки та її пружність.

Маса кістки залежить від балансу між резорбцією та утворенням кістки, від кількості активованих ділянок ремоделювання (процес утворення нової кісткової тканини остеобlastами й деградації старої за участі остеобластів). Поширене системне захворювання скелету – остеопороз (зниження маси кістки в одиниці об'єму та порушення мікроархітекtonіки кісткової тканини, що призводить до збільшення ламкості кісток і ризику переломів). Він може бути первинний (частіше в жінок у періоді менопаузи) та вторинний (унаслідок основного захворювання – гіпертиреозу, гіперкортицизму, гіперпаратиреозу, ентероколіту, ревматоїдного артрити, хронічної ниркової

недостатності, цукрового діабету тощо; або як прояв побічної дії ліків – глюкокортикостероїдів, гепарину, метотрексату, антацидів, що містять алюміній, тощо).

На структуру та мінералізацію кісток впливає низка препаратів.

Класифікація та номенклатура препаратів

Бісфосфонати (три покоління)	Кислота клодронова (I покоління), кислота памідронова (II покоління), кислота алендренова (II покоління), кислота ризедронова (II покоління), кислота ібандронова (III покоління), кислота золедренова (III покоління)
Бісфосфонати, комбінації	Алендренова кислота + холекальциферол
Препарати стронцію	Стронцію ранелат
Моноклональні антитіла	Денозумаб
Осеїн-гідроксипатитові сполуки	Остеогенон
Аналоги тиреокальцитоніну	Кальцитонін лосося
Препарати кальцію з вітамінами	Кальцимін

Бісфосфонати (БФ) є аналогами ендогенних пірофосфатів, проте відрізняються наявністю P-C-P-структури (рис. 14.1), що забезпечує їх активність і зв'язування з кістковим матриксом, а також бічний ланцюг (R1 і R2), що визначає їхню антирезорбційну активність, побічні ефекти та механізм дії.

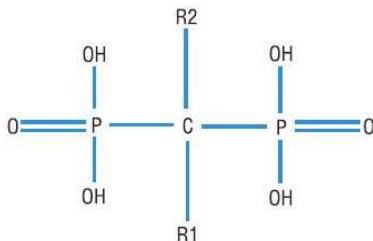


Рис. 14.1. Загальна хімічна структура бісфосфонатів
[\[https://www.clinicaloncology.com.ua/article/4528/bisfosfonaty-i-ix-rol-v-lechenii-opuxolevyx-porazhenij-kostej-obzor-literatury\]](https://www.clinicaloncology.com.ua/article/4528/bisfosfonaty-i-ix-rol-v-lechenii-opuxolevyx-porazhenij-kostej-obzor-literatury)

БФ бувають трьох поколінь. Кислота клодренова метаболізується внутрішньоклітинно остеокластами до цитотоксичних аналогів аденозин три фосфату, препарати II та III поколінь мають вищу антирезорбтивну активність.

Механізм дії БФ досить складний. Вони знижують кісткове ремоделювання з більш виразним пригніченням процесів резорбції. Також БФ знижують розчинність речовин кісткової тканини та мають антиангіогенний ефект – знижують рівень судинного ендотеліального фактора росту (bFGF). Ці препарати застосовують для лікування постменопаузного остеопорузу і зниження ризику переломів хребців та стегон; метастатичного раку кісток, гіперкальціємії унаслідок злоякісних новоутворень. Вибір препарату залежить від ступеня остеопорузу, супутніх захворювань тощо. БФ застосовують як перорально, так і парентерально. За перорального вживання (алендронат – щотижня, ібандронат – щомісяця, ризедронат – щотижня або щомісяця) БФ запивають склянкою води (не менше 200 мл) вранці після пробудження; після цього пацієнтам не можна лежати щонайменше 30 хв (ризик езофагіту). Заборонено розжовувати таблетки через небезпеку виразок ротової порожнини та глотки. Препарати БФ не можна вживати перед сном або до ранкового вставання з ліжка, а вживати їжу або ліки можна лише через 1 год після вжиття препарату. За внутрішньовенного введення БФ (золендронову кислоту вводять 1 раз на рік, ібандонову – щоквартально) необхідно контролювати функції нирок. Ефективність препаратів досить висока, проте вони можуть викликати низку побічних ефектів (остеонекроз щелепи та ін.). Лікуванню цими препаратами притаманні так звані «бісфосфонатні канікули» – тимчасове припинення вживання БФ (зазвичай алендронової та золендронової кислоти) на термін до 5 років або більше залежно від мінеральної щільності кісток та клінічних обставин.

З урахуванням фізіологічних механізмів консолідації переломів солі кальцію та БФ призначають на етапі ремоделювання, коли відновлюється вихідна форма, структура та механічна міцність кістки.

Алендренова та ризедренова кислоти здатні зв'язувати гідроксиапатит, що відповідає за мінералізацію кісток, тому їх

найчастіше застосовують для лікування постменопаузного остеопорозу та за тривалого вживання глюкокортикостероїдів. Ібандронову кислоту застосовують за онкологічних захворювань, золендронову кислоту – за остеопорозу будь-якого походження на початкових етапах кісткової резорбції. Для первинної профілактики остеопоротичних переломів застосовують пероральні форми БФ у поєднанні з вітаміном D₃ та солями кальцію 1 раз на тиждень (Алендрон-Д₃-Віста) або 1 раз на місяць (Ібандронова кислота-Віста).

Препарати стронцію поліпшують розмноження попередників остеобластів і синтез колагену, зменшують резорбцію кісткової тканини та посилюють остеогенез, підвищують трабекулярну кісткову масу, покращують функціонування суглобового хряща та субхондральної кістки.

Деносумаб – це моноклональне антитіло людини (IgG2), виготовлене на клітинній лінії ссавців (СНО) за допомогою технології рекомбінантної ДНК. Препарат блокує білкові рецептори RANK на клітинній мембрані, що руйнують остеобласти, зменшує резорбцію трубчастих і губчастих кісток. Використовують раз на пів року підшкірно для лікування постменопаузного остеопорозу в жінок та в чоловіків із підвищеним ризиком переломів, що отримують гормоносупресивну терапію у зв'язку з раком простати.

Осєїн-гидроксиапатитові сполуки (остеогенон) стимулюють остеобласти та інгібують остеокласти. Гідроксиапатит кальцію поліпшує абсорбцію кальцію зі шлунково-кишкового тракту. Фосфор, що бере участь у кристалізації гідроксиапатиту, сприяє фіксації кальцію в кістках і гальмує його виведення нирками. Препарат застосовують перорально за остеопорозу та з метою профілактики або лікування дефіциту кальцію в організмі.

Кальцитонін – гормон, що впливає на обмін кальцію. Він пригнічує резорбцію кісткової тканини шляхом прямої дії на остеокласти (діє на специфічні рецептори). **Кальцитонін лосося** знижує резорбцію кісткової тканини та виявляє анагетичну активність. Застосовують у вигляді назального спрею для лікування хвороби Педжета, гіперкальціємії, з метою профілактики гострої втрати кісткової маси через іммобілізацію.

Традиційно як коректори щільності кісткової тканини застосовують **препарати кальцію**. Варто зазначити, що для засвоєння кальцію в шлунково-кишковому тракті необхідна адекватна кількість соляної кислоти. У 70 % людей похилого віку є латентний гіпоацидний гастрит, що зменшує всмоктування кальцію у вигляді карбонату. За дефіциту соляної кислоти абсорбція цитрату кальцію більш ніж у 10 разів вища, ніж карбонату кальцію (за нормальної кислотності – в 2,5 раза). Цитрат кальцію дисоціює без участі соляної кислоти; засвоюється двома природними шляхами: залежним та не залежним від вітаміну D. На відміну від карбонату кальцію, цитрат пригнічує утворення каменів у нирках. Низка препаратів містить комбінацію цитрату та карбонату кальцію. До складу комплексних препаратів входять також остеотропні мінерали (Zn, Mg, Mn, Cu, B) для зміцнення білкового матриксу кісток, вітамін D₃ для активного засвоєння та насичення кісток кальцієм.

Суглобовий хрящ – високоспеціалізована тканина, що складається з матриксу та занурених у нього хондроцитів. Хрящ забезпечує ковзання суглобових поверхонь, а також рівномірно розподіляє навантаження за дії різноманітних механічних факторів. Матрикс містить дві головні речовини: глюкозаміноглікани та колаген. Глюкозаміноглікани бувають двох груп: несольфатовані (гіалуронова кислота, хондроїтин) та сольфатовані (хондроїтин-4,6-сульфат і кератансульфати). За втрати навіть невеликої їх кількості опір матриксу хряща до впливу фізичного навантаження зменшується, його поверхня стає чутливою до пошкодження. У суглобовому хрящі відсутня капілярна мережа, трофічні процеси здійснюються шляхом дифузії речовин із синовіальної рідини під час руху в суглобах (дифузно-навантажувальний механізм трофіки). Якщо суглоб зменшує або припиняє функціонування (артрит, травма тощо), трофіка хондроцитів погіршується і репарація хрящової тканини припиняється.

Остеоартрит – це хронічне прогресивне захворювання суглобів, що характеризується руйнуванням суглобового хряща та прилеглої до нього кістки, болями, порушенням чи обмеженням функціональної активності суглобів, запаленням синовіальної оболонки – синовітом. За остеоартриту застосовують

загальні рекомендації для пацієнтів та фармакотерапію. Рекомендації для пацієнта: уникати занять спортом, що викликають пошкодження хряща (футбол, біг, стрибки), перевагу надавати плаванню та ходьбі; варто користуватися ліфтом або ескалатором, а не підніматися сходами. Хворі з остеоартритом колінних або кульшових суглобів повинні уникати низьких стільців, ліжок, крісел, туалетів. Заборонено ставати навколішки і сидіти, перекинувши ногу на ногу. Також необхідно носити взуття з м'якою підошвою (гелеві протектори, супінатори).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартриту, для лікування остеоартриту застосовують препарати, що діють повільно (symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis – SYSADOA) і які структурно модифікують хрящ. До останніх належать глюкозамін, хондроїтин, діацереїн, гіалуринова кислота та неомилені сполуки авокадо і сої. Препарати модифікувальної дії бувають двох груп: прекурсори матриксу (хондроїтин, глюкозамін) та модулятори цитокінів – медіаторів запалення (діацереїн, неомилені сполуки авокадо та сої). Усі ці препарати потребують тривалого вживання.

Класифікація та номенклатура препаратів

Прекурсори матриксу	Хондроїтину сульфат, глюкозаміну сульфат (дона), глюкозаміну гідрохлорид, протекон, терафлекс, алфлутоп
Модулятори цитокінів	Діацереїн, неомілювані сполуки авокадо та сої

Глюкозамін є попередником глікозаміногліканів. Він сприяє фіксації Сульфуру в процесі синтезу хондроїтинсірчаної кислоти, полегшує нормальне відкладання солей кальцію в кістковій тканині, гальмує запалення та розвиток дегенеративних процесів у суглобах, відновлює їхню функцію, зменшує болі.

У медичній практиці глюкозамін застосовують у вигляді двох солей (гідрохлориду або сульфату) як монотерапію або ж у комбінаціях з іншими препаратами. Глюкозаміну сульфат стимулює вироблення хондроцитами колагену та протеогліканів, а також підвищує утворення гіалуринової кислоти в синовіальній

рідині. Опосередковано він чинить остеотропний ефект, покращуючи обмін кальцію в кістках.

За остеоартрозу також досить широко використовують **хондроїтину сульфат**. Цей сульфатований глікозаміноглікан є одним з основних компонентів екстрацелюлярного матриксу хряща та входить до складу протеогліканових комплексів основної речовини хрящової тканини. Хондроїтину сульфат має тропність до суглобового хряща, за вживання всередину може накопичуватись у високих концентраціях у синовіальній рідині. Хондроїтину сульфат має не лише структурно-модифікувальний, а й симптом-модифікувальний ефект – сприяє відновленню хряща, чинить протизапальну та знеболювальну дію, знижує втрату кальцію і потребу в НПЗП. Наявні комплексні препарати (Протекон).

Алфлутон чинить хондропротекторну дію шляхом нормалізації біосинтезу гіалуронової кислоти й колагену II типу, пригнічення гіалуронідази та інших ензимів, що беруть участь у руйнуванні міжклітинного матриксу та запобігають руйнуванню нормальної хрящової тканини.

Діацереїн – препарат групи НПЗП з хворобомодифікувальними властивостями. Він знижує активність запалення, деградації та подальшого руйнування хряща за остеоартрозу.

Неомілювані сполуки олій авокадо та сої – комбінований препарат. До його складу входять фітостероли та жирні кислоти, що їх отримують унаслідок гідролізу олій авокадо та соєвих бобів. Ці сполуки відновлюють нормальну структуру хряща, стимулюючи синтез протеогліканів і колагену, зменшують біль і скутість у суглобах, покращують їхню функцію, завдяки чому знижують потребу в аналгетиках.

Тема 15. Основи психофармакології. Поняття про актопротектори

Психотропні (грец. *psyche* – душа, лат. *thorpos* – прагнення), або психоактивні, засоби охоплюють широке коло лікарських препаратів, що впливають на перебіг психічних процесів і таким чином регулюють психічні функції, емоційний стан та поведінку людини.

У ЦНС існує декілька нейромедіаторів, з якими пов'язані розлади психічного здоров'я та через які діють психоактивні препарати. Одні з них чинять збуджувальну дію (α -глутамінова кислота), інші – гальмівну (ГАМК, гліцин), ще інші – збуджувальну або гальмівну залежно від локалізації. Ацетилхолін впливає на пам'ять, мотивації, збудження та уважність. У неокортексі він забезпечує прості завдання розрізнення. Брак ацетилхоліну в гіпокампі викликає забудькуватість. Наприклад, антихолінергічний засіб скополамін перешкоджає засвоєнню нової інформації.

Глутамат – збуджувальний нейромедіатор. Його підвищений рівень пов'язаний із психозом, що може виникати за шизофренії та за вживання заборонених препаратів, як-от метамфетамін. Ламотриджин, препарат для лікування епілепсії та біполярного розладу, навпаки, пригнічує глутамат.

ГАМК і гліцин є гальмівними нейромедіаторами, які пригнічують перезбуджені нейрони. Низькі рівні ГАМК пов'язані з судомами, тривогою. Прегабалін є протисудомним засобом, що імітує ефекти ГАМК, його використовують для лікування генералізованого тривожного розладу.

Дофамін відіграє важливу роль у багатьох функціях головного мозку (навчання, рухова активність, емоції, виконавчі функції тощо). З ним пов'язані розлади психічного здоров'я та дія психотропних препаратів. Наприклад, бупропіон є антидепресантом, що пригнічує зворотне захоплення дофаміну, підвищує його рівень у синапсі та полегшує симптоми депресії.

Навпаки, антипсихотичний засіб хлорпромазин блокує рецептори дофаміну, його використовують для лікування психозу. Проте блокада цих рецепторів у ніграстріарній зоні викликає екстрапірамідні побічні ефекти (мимовільні та неконтрольовані рухи м'язів – лікарський паркінсонізм).

Серотонін модулює численні процеси в ЦНС – настрій, сон, лібідо, регуляцію температури тіла. Порушення рівня серотоніну пов'язують з багатьма розладами психічного здоров'я (депресія, біполярний розлад, тривога). Багато психотропних препаратів впливає на серотонінергічні процеси. Наприклад, флуоксетин належить до антидепресантів, так званих селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). СІЗЗС запобігають зворотному захопленню серотоніну в синапсах, роблячи нейромедіатор доступнішим у мозку та полегшуючи депресію.

Норадреналін стимулює α - і β -адренорецептори в ЦНС і в симпатичних нервових закінченнях. У ЦНС він бере участь у механізмах стресу, сну, уваги тощо. Дія багатьох психотропних засобів спрямована на цей нейромедіатор. Наприклад, антидепресант венлафаксин – інгібітор зворотного захоплення норадреналіну, лікує депресію шляхом запобігання зворотному захопленню норадреналіну в синапсі та підвищення його рівня в мозку.

Гістамін сприяє неспанню, модулює харчову та мотиваційну поведінку. Гістамінергічна система – одна з найпотужніших мозкових систем, що підтримує стан неспання. Наприклад, дифенгідрамін, антагоніст гістаміну, викликає сонливість.

Психічні порушення можуть бути психотичного та непсихотичного рівня. За *психотичних порушень (психозів)* значно погіршується сприйняття реальності та критичність до свого стану. Вони можуть перебігати як епізоди або тривало, проявляються здебільшого маренням, галюцинаціями, порушеннями свідомості. Поведінка часто стає антисоціальною. Можливі рухові розлади (ступор), розлади мислення, емоційні та афективні порушення (розлади настрою) у вигляді тяжкої депресії або маніакального стану. Психотичні стани спостерігають за шизофренії, біполярного розладу (ендогенні психози); за тяжкої реакції на психічну травму (реактивні психози), за органічних

уражень головного мозку, тяжких соматичних та інфекційних хвороб, інтоксикацій, інволюційних змін головного мозку тощо.

Непсихотичні розлади не супроводжуються тяжкими порушеннями сприйняття реальності, критичність до свого стану збережена. До них належать неврози (функціональні оборотні порушення психіки внаслідок дисбалансу основних нервових процесів збудження та гальмування) та неврозоподібні розлади (формуються на тлі органічних порушень у головному мозку), деякі психосоматичні розлади та розлади особистості, залежність від алкоголю та психоактивних речовин тощо (хоча в динаміці таких залежностей можливі психотичні розлади).

За типом дії на нервову систему з-поміж психотропних засобів виокремлюють психолептики, психоаналептики та психодислептики.

Загальна класифікація психоактивних речовин

Психолептики (переважно пригнічувальної дії)	Психоаналептики (переважно стимулювальної дії)	Психодислептики (викликають порушення психіки)
Антипсихотичні засоби, транквілізатори, седативні засоби, гіпнотики (снодійні), протисудомні засоби, протипаркінсонічні засоби	Антидепресанти, психостимулятори, адаптогени, ноотропні засоби	Речовини: дієтиламід лізергінової кислоти (ЛСД-25), мескалін, псилоцибін, D-тетрагідроканабінол та ін.

Психолептики (від грец. *lēptikos* – здатний сприймати) сповільнюють і пригнічують психічні процеси. Психоаналептики (від грец. *analēptikos* – зміцнювальний, відновлювальний), навпаки, активують психічну діяльність. Психодислептики (грец. *δυσ* або лат. *dis* – префікс, що означає порушення) – це речовини, що в мінімальних дозах викликають розлад психічної діяльності (перекручують психічні процеси сприйняття, емоцій, пам'яті, навчання, мислення) та неадекватну реакцію особистості на зовнішні подразники. Їх вільний обіг заборонено. Деякі психодислептики використовують в експериментальній психофармакології для моделювання психозів.

15.1. Антипсихотичні засоби (антипсихотики), або нейролептики

Це психотропні препарати, що виявляють антипсихотичну активність – здатність ефективно пригнічувати продуктивну симптоматику психозів (марення, галюцинації) та чинити лікувальний ефект у хворих на шизофренію та інші психози. Більшість цих засобів має седативний ефект, усуває мовленнєве і рухове збудження. Свідомість антипсихотики не порушують.

Класифікація та номенклатура антипсихотичних засобів

Типові			Атипові
<i>Похідні фенотіазину</i>	<i>Похідні бутирофенону</i>	<i>Похідні тіоксантену</i>	Похідні бензотіазепіну, дибензодіазепіну*, бензаміду**, індолу [#] , інших груп ^{##}
Хлорпромазин (аміназин), левомепромазин, перфеназину г/х, тіоридазин, флуфеназин, прохлорперазин, трифлуоперазин	Дроперидол, галоперидол, мелперон	Хлорпротиксен, флюпентиксол, зуклопентиксол	Оланзапін, кветіапін, клозапін*, сульпірид**, зипразидону г/х [#] , сертиндол [#] , рисперидон ^{##}

Механізм антипсихотичної дії зумовлений переважно блокадою дофамінових D₂-рецепторів у підкіркових центрах головного мозку – мезолімбічній і мезокортикальній системах.

Розрізняють *типові антипсихотики* (похідні фенотіазину, бутирофенону тіоксантену), які є потужними блокаторами дофамінових D₂-рецепторів, зокрема в нігтростріальній системі. Вони викликають характерні екстрапірамідні розлади (лікарський паркінсонізм), притаманні хворобі Паркінсона: гіпокінезію, тремор, м'язову ригідність.

Атипові антипсихотики (похідні бензотіазепіну, дібензодіазепіну, бензаміду, індолу та інших груп) мають низький ризик екстрапірамідних побічних симптомів, бо діють як помірні антагоністи D_2 -рецепторів (рівень зв'язування менший від 75 %) переважно в мезолімбічній системі, а в нігростріальній системі вони є антагоністами серотонінових рецепторів $5-HT_2$, що посилює вивільнення дофаміну в префронтальній корі. Для антипсихотичної дії необхідна блокада дофамінергічної активності (насамперед рецепторів D_2 -типу) щонайменше на 65 %, екстрапірамідні побічні явища виявляються за блокади на 75 % і більше.

Багатьом антипсихотикам властива холінолітична, антигістамінна та антисеротонінова, α -адреноблокувальна активність.

Завдяки зниженню збудливості D_2 - і серотонінових рецепторів тригер-зони довгастого мозку та блокуванню надходження сигналів у блювотний центр антипсихотики послаблюють нудоту та блювання.

Блокада α_1 -адренорецепторів у гіпоталамусі та периферичних судинах відповідає за гіпотензивну дію.

З блокадою H_1 -гістамінових рецепторів асоціюються антигістамінна дія антипсихотиків та небажані реакції – сонливість, загальмованість.

Блокада адренорецепторів і серотонінових рецепторів знижує активність центру терморегуляції в гіпоталамусі. Нормальна та підвищена температура під дією препаратів знижується через зменшення теплопродукції і збільшення тепловіддачі.

Антипсихотичні препарати здатні потенціювати ефекти засобів пригнічувального типу дії (засобів для наркозу, наркотичних анальгетиків тощо) здебільшого шляхом блокади α -адренорецепторів висхідної ретикулярної формації стовбура головного мозку.

Нейролептична дія (млявість, загальмованість, параліч волі, зниження пам'яті) пов'язана з блокадою центральних D_2 -дофамінових рецепторів у ретикулярній формації, лімбічній системі, гіпоталамусі. Вона є побічною дією, тому назву «нейролептики» для позначення цих засобів вважають застарілою. З блокадою D_2 -рецепторів гіпофіза пов'язані також інші побічні

ефекти – паркінсонізм, стимуляція секреції пролактину та лактації. Гіпотензивну дію пояснюють здебільшого блокадою α -адренорецепторів.

Антипсихотичні засоби показано за шизофренії та інших психозів, для премедикації, нейролептанальгезії, керованої гіпотермії, за злоякісних форм гіпертонічної хвороби, тяжких нейродерматозів, невгамовного блювання у вагітних та за променевої хвороби.

Характерні побічні ефекти антипсихотиків: нейролептичний синдром (зниження пам'яті та інших когнітивних функцій, уваги, емоційна нестійкість), лікарський паркінсонізм (для типових), артеріальна гіпотензія, гіперпролактинемія, збільшення молочних залоз, галакторея, порушення потенції, диспепсія, звикання (за тривалого застосування); лейкопенія до агранулоцитозу (для клозапіну). Лікарська залежність не виникає.

Антипсихотики протипоказано за тяжких захворювань нирок, печінки, серцево-судинної системи в стані декомпенсації, артеріальної гіпотензії, органічних уражень ЦНС, паркінсонізму (типові), порушень кровотворення, вагітності та лактації.

15.2. Анксіолітики

Анксіолітики (лат. *anxietas* – тривога, грец. *lysis* – розчинення, зникнення), або транквілізатори (лат. *tranquillare* – робити безтурботним, спокійним) – група психотропних засобів, що вибірково пригнічують тривогу, занепокоєння, почуття страху та знижують емоційну напруженість, їх застосовують переважно за невротичних і неврозоподібних розладів.

На тривожні розлади страждає кожна двадцята людина у світі або майже 5 % людства, а під час воєнних дій, техногенних катастроф, стихійних лих тощо частота тривожних розладів зростає. Анксіолітики – найбільш широко застосовувані у світовій практиці психотропні засоби. Кожній людині час від часу властива так звана «нормальна» тривога, пов'язана з загрозливою ситуацією. Проте для тривожних розладів (субнормальної та патологічної тривоги) характерне сильне й надмірне почуття страху та занепокоєння, не пов'язане з реальною загрозою, а зумовлене внутрішніми причинами. Така тривога має конкретні клінічні прояви, що виявляються порушенням

роботи органів і систем організму. Тривожні розлади без відповідного лікування можуть перерости в серйозні психічні порушення. Для лікування тривожних станів і усунення симптомів тривоги застосовують анксіолітики, або транквілізатори.

Класифікація і номенклатура анксіолітиків

Похідні бензодіазепіну	Похідні дифенілметану, азаспіродеканедіону*, пропандіолу**	Препарати різної хімічної будови
Діазепам, феназепам, гідазепам, мезапам, алпразолам	Гідроксизин, буспірон*, мепробамат**	Етифоксин, фабомотизол, триметозин, мебікар, лавандова олія

Механізм дії транквілізаторів пов'язаний зі зменшенням збудливості нейронів у підкіркових зонах (лімбічна система, ретикулярна формація, таламус, гіпоталамус), відповідальних за емоційні реакції, а також гальмуванням взаємодії цих структур з корою головного мозку. Бензодіазепіни зв'язуються зі специфічними ділянками рецепторів гальмівного нейромедіатора гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), тим самим посилюючи ефекти ГАМК. Збудження бензодіазепінових рецепторів сприяє підвищенню спорідненості ГАМК_A-рецепторів до ГАМК і відкриттю хлорних каналів, що призводить до гіперполяризації нейронів, зменшення ймовірності генерування потенціалу дії та зниження нейрональної активності, пов'язаної з тривогою.

У клінічній практиці часто розрізняють транквілізатори двох груп:

✓ «нічні» транквілізатори (зі значною седативно-гіпнотичною активністю): похідні бензодіазепіну – діазепам, феназепам, алпразолам, мепробамат;

✓ «денні» транквілізатори (зі слабкою седативно-снодійною дією): мебікар, буспірон, фабомотизол, триметозин і деякі похідні бензодіазепіну (мезапам, гідазепам).

«Денні» транквілізатори не викликають або майже не викликають млявості, сонливості, міорелаксації, пригнічення уваги, тому не впливають на працездатність.

Класичні транквілізатори мають такі фармакологічні ефекти: анксіолітичний, стреспротекторний, седативний, снодійний, центральний міорелаксантий, протисудомний, потенціювальний щодо засобів, які пригнічують ЦНС. В окремих засобів виразність цих ефектів різна, що зумовлює специфіку їх клінічного застосування.

Основний ефект всіх препаратів – анксіолітичний (протитривожний), що виявляється вибірковим пригніченням занепокоєння, тривоги, страху (антифобічна дія), зниженням емоційної напруженості. Анксіолітики застосовують за невротичних і неврозоподібних станів, що супроводжуються тривогою, страхом, підвищеною дратівливістю, емоційною напругою.

Завдяки вегетостабілізувальній дії транквілізатори застосовують у комплексному лікуванні захворювань, у патогенезі яких важливим є нейрогенний фактор (стенокардія, гіпертонічна хвороба, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, холецистит, бронхіальна астма).

Деякі з транквілізаторів мають інші важливі показання до застосування, як-от: порушення сну, нейрогенні захворювання, епілепсія, судоми різного ґенезу, премедикація. Міорелаксантий ефект транквілізаторів важливий для зняття напруги, збудження, зокрема рухового. А проте ця дія може виявлятися почуттям млявості та слабкості й бути небажаною в пацієнтів, діяльність яких потребує швидкої розумової та фізичної реакції.

До побічних ефектів належать лікарська залежність, звикання, погіршення пам'яті тощо. Анксіолітики заборонено до застосування у складнокоординаційних та технічних прикладних видах спорту.

Специфічним антидотом, що його використовують за передозування бензодіазепінів, є антагоніст бензодіазепінових рецепторів флумазеніл.

15.3. Седативні засоби

Седативні (лат. *sedatio* – заспокоєння) – лікарські засоби, що чинять помірну заспокійливу дію шляхом зниження підвищеної збудливості ЦНС.

До седативних засобів належать солі брому та магнію, рослинні й комбіновані препарати.

Класифікація та номенклатура седативних засобів

Рослинні препарати	Препарати неорганічного походження	Комбіновані препарати
Препарати валеріани (екстракт), препарати кропиви собачої (настойка, настій), настойка півонії, препарати пасифлори (алора), меліси трава, кардітаб ІС, вавелан, квайт, беліса, збір заспокійливий	Натрію бромід, калію бромід, магнію сульфат (за парентерального введення)	Ново-пасит, корвалол, корвалтаб, валокордин

Механізм дії седативних засобів полягає в посиленні процесів гальмування переважно в корі великих півкуль головного мозку, послабленні процесів збудження в ретикулярній формації.

Заспокійливу дію рослинних препаратів, що містять валеріани корені, кропиви собачої траву, півонії траву та кореневища з коренями, пасифлори траву, меліси траву, хмелю шишки, вже давно емпірично визнано та підтверджено в доклінічних і клінічних дослідженнях.

Седативні препарати показано за неврозів, неврозоподібних розладів, вегетативної дисфункції, на початковій стадії гіпертонічної хвороби, за виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, легких форм інсомнії. За поєднання з препаратами, що пригнічують ЦНС (барбітурати, транквілізатори тощо), посилюється седативний і снодійний ефекти.

Для регуляції психічного статусу спортсменів застосовують седативні препарати під час тяжких фізичних навантажень для зняття стану збудження, у разі розладів сну, пов'язаних із перезбудженням, а також у складі комбінованої терапії в разі легких функціональних порушень з боку серцево-судинної та травної систем. Седативні препарати мають переваги, бо, з одного боку, володіють здатністю ефективно нормалізувати сон і психоемоційні розлади, а з іншого, дають змогу не знижувати

швидкість та точність рухових реакцій наступного дня після застосування.

У терапевтичних дозах седативні засоби викликають побічні ефекти рідко. Тривале вживання седативних препаратів рослинного походження не викликає лікарської залежності, їх можна застосовувати дітям і вагітним. За тривалого використання бромідів можливе виникнення «бромізму» внаслідок матеріальної кумуляції. Цей побічний ефект характеризується млявістю, сонливістю, погіршенням пам'яті, слуху, зору, порушенням координації рухів, уповільненим мовленням, атаксією, брадикардією, а також запаленням слизових оболонок, появою вугрової висипки (пов'язано з виведенням бромідів залозами слизових оболонок та шкіри). Для прискорення екскреції бромідів призначають рясне пиття та, якщо немає набряків та артеріальної гіпертензії, короткочасне споживання великої кількості натрію хлориду (до 20 г на добу).

15.4. Снодійні засоби

Снодійні засоби, або гіпнотики (лат. *hypnotica* < грец. *hypnos* – сон) – лікарські препарати, що сприяють процесу засинання та відновлюють тривалість і глибину сну за їх порушень.

Нині приблизно 1/3 населення страждає на первинну або вторинну (що виникає внаслідок різних соматичних і психічних захворювань) інсомнію (безсоння). За частоти порушень сну понад чотири рази на тиждень необхідна фармакокорекція, бо це може призвести до перезбудження, виснаження психічних процесів, підвищує ризик нейрогенних захворювань. Спектр препаратів, використовуваних за порушень сну, великий. Не всі вони належать до «істинних» гіпнотиків – нерідко репрезентують різні класи психотропних засобів. Наприклад, за спеціальними показаннями в разі порушень сну використовують антидепресанти (тразодон, докsepін), антиконвульсанти (габапентин, тіагабін), антипсихотики (кветіапін, оланзапін). Сприяють настанню сну седативні засоби (як-от препарати валеріани, хмелю, меліси, пасифлори).

Класифікація та номенклатура снодійних препаратів

Барбітурати	Фенобарбітал
Бензодіазепінові агоністи бензодіазепінових рецепторів	Феназепам, оксазепам, лоразепам, діазепам, тріазолам, клоназепам
Небензодіазепінові агоністи бензодіазепінових рецепторів	Зопіклон, золпідем, залеплон
Препарати мелатоніну та агоністи мелатонінових рецепторів	Мелатонін, рамелтеон
Блокатори гістамінових рецепторів	Доксиламін, дифенгідрамін
Комбіновані препарати	Біосон, сонобарбовал

Вимоги до ідеального снодійного засобу було сформульовано досить давно. Однак донині не створено препарату, що повністю їм відповідає. Більшість гіпнотиків порушують фізіологічну структуру сну, чинять низку побічних ефектів: синдроми післядії, віддачі, відміни, звикання, фізичну та психічну залежність. За фармакотерапії інсомнії необхідний максимально фізіологічний вплив на механізми розвитку сну без порушень його фазової структури. Найближчі до ідеальних снодійних засобів – небензодіазепінові агоністи бензодіазепінових рецепторів (зопіклон, золпідем, залеплон), клінічну ефективність яких доведено в численних рандомізованих клінічних дослідженнях.

Мелатонін як гормон епіфізу в організмі виконує низку функцій, серед яких велике значення має регулювання процесу засинання, циркадних ритмів і температури. Стимулюючи реакції клітинного імунітету, мелатонін чинить імуномодулювальну дію та сприяє підвищенню загальної опірності організму. Виявлено три типи мелатонінових рецепторів – MT_1 , MT_2 і MT_3 , агоністом яких є мелатонін. Аналіз ефективності мелатоніну засвідчив зменшення часу засинання на 4-6 хв, збільшення загальної тривалості сну на 12,8 хв та якості сну – на 2,2 %. Основним показанням до застосування мелатоніну є порушення сну, пов'язані з процесом засинання. Мелатонін не рекомендовано як самостійний засіб лікування хронічної інсомнії

через його низьку ефективність, проте його застосування можливе в пацієнтів старше 55 років. У спортсменів застосування мелатоніну допомагає повноцінно відновити сили після тренувань, перельотів, змагань, нормалізувати добовий режим, поліпшити показники динамічної і швидкісної витривалості. Починати вживати мелатонін для налагодження циркадних ритмів треба за 5-7 днів до передбачуваної дати переїзду. Мелатонін впливає не лише на здатність до повноцінного відпочинку й швидкого відновлення, а й покращує такі показники, як аеробна, швидкісна та динамічна витривалість. Протипоказань для його вживання майже немає, він не викликає звикання.

Седативні препарати традиційно рекомендують як легкі снодійні засоби, здатні впливати тільки на якість сну, без впливу на інші його показники.

Снодійні засоби не призначають пацієнтам з хропінням, бо поглиблення сну може загострювати синдром нічного апное (збільшення кількості та тривалості зупинок дихання).

15.5. Протипаркінсонічні засоби

Протипаркінсонічні препарати застосовують для лікування хвороби Паркінсона та синдрому паркінсонізму.

Хвороба Паркінсона – одна з форм первинних хронічних прогресивних розладів, спричинена дегенерацією нервових клітин у частині головного мозку, що її називають чорною субстанцією (екстрапірамідна зона), яка контролює рухи. В екстрапірамідній зоні знижується вироблення дофаміну через загибель нейронів і послаблюється його гальмівний вплив на холінергічні нейрони, посилюється стимулювальний вплив глутаматергічних нейронів у ЦНС. Симптоми хвороби Паркінсона – ригідність м'язів (значно підвищений тонус й опірність деформувальним зусиллям), тремор і гіпокінезія (скутість рухів). Також з прогресуванням хвороби можуть виникати вегетативні порушення, розлади сну, перепади настрою, зміни поведінки, деменція. За вживання типових антипсихотичних засобів виникає побічний ефект – лікарський паркінсонізм.

Лікування хвороби Паркінсона спрямоване на відновлення балансу між медіаторними системами в екстрапірамідній

Дофамін не можна використовувати як лікарський засіб, бо він не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Найбільш важливим і ефективним препаратом у лікуванні хвороби Паркінсона, так званим «золотим стандартом», є попередник дофаміну леводопа, що легко долає ГЕБ та під дією декарбоксилази ароматичних L-амінокислот перетворюється в ЦНС на дофамін. Щоб запобігти екстрацеребральному перетворенню леводопи на метаболіти ще в ШКТ, леводопу комбінують з інгібіторами периферичної ДОФА-декарбоксилази (карбідоп, бенсеразид), з інгібітором катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) ентакапоном. Застосовують комбіновані препарати леводопи з карбідопом (наком), з бенсеразидом (мадопар), з ентакапоном і карбідопом (сталево).

Всі протипаркінсонічні препарати зменшують прогресування симптомів хвороби Паркінсона: м'язову ригідність, тремор, гіпокінезію – сприяють поліпшенню якості життя та збільшенню виживаності пацієнтів. Щоб запобігти звиканню, препарати треба вживати з короткочасними перервами на 1-2 тижні.

Дофамінергічні препарати мають такі побічні ефекти: диспепсичні розлади, гіперкінези, головний біль, ортостатична гіпотензія, серцеві аритмії, психози. Холіноблокатори можуть викликати сухість у роті, параліч акомодатції, підвищення внутрішньоочного тиску, тахікардію, зниження тону м'язів кишечника. На тлі амантадину можливі диспепсичні явища, ортостатична гіпотензія, головний біль, інсомнія, галюцинації.

15.6. Протисудомні засоби

Протисудомні засоби, або антиконвульсанти (лат. *convulsio* – судом) – препарати, що запобігають або усувають судоми за різних патологічних станів. Це основні засоби у фармакотерапії епілепсії – хронічного нервово-психічного захворювання, що характеризується повторними судомними нападами (пароксизмами), не спровокованими будь-якими безпосередніми причинами.

Класифікація та номенклатура протисудомних препаратів

Барбітурати	Бензо-діазепіни	Сукциніміди	Гідантоїни
Фенобарбітал, бензобарбітал	Клоназепам, діазепам	Етосуксимід	Фенітоїн
Похідні вальпроєвої кислоти		Антагоністи збуджувальних амінокислот	
Вальпроат натрію		Ламотриджин	
Сульфат-заміщені моносахариди	Похідні піролідону	Похідні ГАМК	Похідні іміно-стильбену
Топірамат, прегабалін, фелбамат	Леветирцитам	Вігапентин, габапентин	Карбамазепін, окскарбазепін

Механізм дії протисудомних засобів полягає в пригніченні патологічної нейрональної активності в епілептогенному вогнищі моторних зон кори та підкоркових структур за рахунок модифікації іонних потоків, пригнічення глутамат- і аспартатергічного (збуджувального) передання та полегшення ГАМК- і гліцинзалежного (гальмівного) передання. Прегабалін має не лише антиконвульсантну, а й знеболювальну активність за невропатичного болю.

До типових дозозалежних побічних реакцій за вживання більшості протиепілептичних засобів належать нудота, запаморочення, головний біль, втома, сонливість, диплопія, седативний ефект та атаксія. Під час вагітності протипоказано більшість антиконвульсантів (вальпроати, ламотриджин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн тощо) через тератогенну дію.

Ідеальна фармакотерапія епілепсії передбачає повне усунення епілептичних нападів за відсутності побічних ефектів препаратів. Цієї мети вдається досягти приблизно в 60 % пацієнтів. Вибір препаратів залежить від типу нападів (специфічного епілептичного синдрому), віку пацієнта, супутньої терапії, а також переносності, безпеки, ефективності.

Фармакорезистентність, почастищення судомних нападів, погіршення психічного стану є одними з головних проблем у лікуванні епілепсії.

15.7. Антидепресанти

Антидепресанти, або тимоаналептики (грец. *thymos* – душа, *leptos* – ніжний, тонкий) – психотропні засоби, здатні усувати симптоми депресії: поліпшувати патологічно знижений настрій, повертати інтерес до життя, усувати рухову та психічну загальмованість.

За моноаміною гіпотезою, в основі розвитку депресії лежить дефіцит нейромедіаторів норадреналіну, серотоніну та дофаміну в ЦНС. Норадреналін відіграє важливу роль у низці функцій, зокрема пам'яті, уваги, реакції на стрес, регуляції емоцій. Серотонін бере участь у регуляції настрою, сну та апетиту, сексуальної поведінки. Дофамін створює позитивні почуття, пов'язані з винагородою або підкріпленням, що спонукають людину продовжувати діяльність. Крім того, дофамін відіграє важливу роль у різноманітних патологічних станах, зокрема хворобі Паркінсона та психозах. Більшість антидепресантів підвищує концентрацію цих нейромедіаторів у синаптичній щілині, через що їхні ефекти посилюються, хоча до кінця не зрозуміло, як дисбаланс цих речовин впливає на депресію.

Механізми дії антидепресантів полягають у пригніченні активності MAO, інгібуванні зворотного нейронального захоплення моноамінів, стимуляції вивільнення моноамінів крізь пресинаптичну мембрану.

Антидепресанти застосовують у лікуванні депресивного синдрому різного ґенезу, тривожних розладів (тривожні та депресивні розлади часто взаємопов'язані), посттравматичних стресових станів, соматоформних розладів із тривожно-фобічним синдромом. Трициклічні антидепресанти застосовують за наявності деяких больових синдромів.

Класифікація та номенклатура антидепресантів

Фармакологічна група	Препарати
Інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну (трициклічні антидепресанти – ТЦА)	Іміпрамін, амітриптилін, кломіпрамін
Інгібітори зворотного захоплення норадреналіну	Мапротилін, ребоксетин
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС)	Флуоксетин, флувоксамін, сертралін, пароксетин, циталопрам
Блокатори моноаміноксидази (МАО): • неселективні (МАО-А і МАО-В) • селективні (МАО-А)	Ніаламід Моклобемід, піразидол
«Атипові» антидепресанти: (блокатор α_2 -пресинаптичних адренорецепторів)	Міансерин
Інші препарати з антидепресантною активністю	Адеметіонін, алпразолам, гіперіцин (екстракт звіробою)

Призначаючи антидепресанти, враховують їх поділ на препарати психостимулювальної (інгібітори МАО, флуоксетин), седативної (амітриптилін, мапротилін, пароксетин, флувоксамін, міансерин, гіперіцин) або балансувальної (кломіпрамін, сертралін, адеметіонін) дії.

Токсичність інгібіторів МАО пов'язана з пригніченням не тільки МАО, а й інших неспецифічних ферментів печінки, що знешкоджують токсини. Тому ці препарати протипоказано за порушень функції печінки та нирок. Крім того, інгібітори МАО можуть взаємодіяти з біогенними амінами (тирамін, фенілетиламін), що містяться в деяких харчових продуктах (сир, вершки, пиво, вино, копчене м'ясо тощо). За звичайних умов ці аміни інактивують МАО в ШКТ. За застосування інгібіторів МАО велика кількість моноамінів потрапляє в кров та головний мозок і чинить судинозвужувальний та гіпертензивний ефект, так званий «сирний синдром». Тому під час лікування інгібіторами МАО треба вилучити з дієти зазначені продукти.

Трициклічні антидепресанти чинять М-холінолітичну дію, що зумовлює такі побічні ефекти, як сухість у роті, закрепи, затримка сечовиведення, загострення глаукоми.

СІЗЗС значно не впливають на гістамін- та холінергічні процеси, тому позбавлені пов'язаних з цим побічних ефектів та є безпечнішими.

Більшість антидепресантів протипоказано за наявності гострих захворювань печінки, нирок, кровотворних органів, тяжких порушень мозкового кровообігу, декомпенсованих вад серця, судом, вагітності.

15.8. Психостимулятори

Психостимулятори (лат. *psychostimulantia* < грец. *psyche* – душа, лат. *stimulare* – підбурювати, заохочувати), або психомоторні стимулятори – лікарські засоби, що підвищують фізичну та розумову працездатність, зменшують втому, знижують потребу в їжі, сні та відпочинку, загострюють зорове, слухове, тактильне сприйняття як у здорових людей, так і за патології. За хімічною будовою розрізняють три класи цих препаратів.

Класифікація та номенклатура психостимуляторів

Похідні фенілалкіламіну	Похідні сидноніміну	Похідні пурину (метилксантину)
Амфетаміну сульфат	Мезокарб, фепросидину г/х	Кофеїн-бензоат натрію

Біологічно активні речовини, способи й методи, що їх можуть використовувати спортсмени для штучного підвищення працездатності і які заборонено ВАДА, отримали назву «допінг» (див. розділ 29). Всі психостимулятори, за винятком кофеїн-бензоат-натрію, є допінгами, нині їх не застосовують у клінічній практиці в Україні через небезпечні побічні ефекти.

Амфетамін – сильний стимулятор ЦНС. За механізмом дії це непрямий адреноміметик (стимулює вивільнення з пресинаптичних нервових закінчень норадреналіну та дофаміну, інгібує їх зворотне нейрональне захоплення, а також пригнічує МАО). Препарат підсилює процеси збудження в ЦНС, зменшує втому, чинить загальний збуджувальний вплив, що виявляється

підвищенням настрою, розумової і фізичної працездатності, почуттям бадьорості, зменшенням апетиту та потреби у сні. Периферичні адренергічні ефекти амфетаміну спричиняють звуження судин, тахікардію, підвищення артеріального тиску, підвищення потреби міокарда в кисні. Крім того, амфетамін викликає ейфорію та залежність (переважно психічну). Як і всі психостимулятори, він лише мобілізує резерви організму, а не усуває потреби в повноцінному відпочинку та відновленні сил. Сидноніміни чинять менш виразну психостимувальну та периферичну адренергічну дію.

Кофеїн – алкалоїд, що міститься в листі чаю (*Thea sinensis*), насінні кави (*Coffea arabica*), насінні коли (*Cola nitida*), плодах гуарани (*Paullinia cupana*) та інших рослинах. Механізм його дії – блокада гальмівних аденозинових рецепторів та інгібування фосфодіестерази, що підвищує вміст цАМФ. Кофеїну притаманні центральні та периферичні ефекти. Збуджуючи кору великих півкуль, він чинить психостимулювальну дію, а як аналептик збуджує дихальний і судиноруховий центри, підвищує рефлекторну збудливість спинного мозку. Артеріальний тиск за колаптоїдних станів під впливом кофеїну підвищується, за нормального артеріального тиску суттєвих змін не виникає. Кофеїн чинить кардіостимулювальну дію, знижує агрегацію тромбоцитів, підвищує секрецію шлункового соку, помірно збільшує діурез.

Іноді спортсмени в тренувальному процесі або під час змагань застосовують кофеїн для підвищення когнітивних функцій (увага та пильність), збільшення ефективності вправ на витривалість, особливо в спекотних та високогірних умовах, поліпшення анаеробних та аеробних показників. Дія кофеїну та інших психостимуляторів залежить від типу вищої нервової діяльності, тому його дозування має бути індивідуальним. За тривалого застосування кофеїну виникає звикання та залежність.

Психостимулятори чинять «пробуджувальний» ефект – послаблюють дію снодійних, седативних засобів, транквілізаторів, алкоголю.

15.9. Ноотропні препарати

Ноотропні препарати (лат. *noos* – розум, мислення, *thropos* – прагнення) – лікарські засоби, що поліпшують порушену психічну й розумову діяльність за різних патологічних станів, підвищують стійкість до пошкоджувальних факторів завдяки сприятливому впливу на метаболічні процеси в головному мозку. У здорових людей ноотропи можуть помірно посилювати розумові процеси вище базового рівня.

До ноотропів належать різні речовини – від похідних нейромедіаторів до рослинного походження.

Класифікація та номенклатура ноотропних препаратів

Похідні піролідону (рацетами)	Пірацетам, прамірацетам
Похідні піридоксину	Піритинол
ГАМК та її похідні	Аміналон, натрію оксibuтират, гопантенова кислота, фенібут
Похідні інших нейроамінокислот	Кислота глутамінова, гліцин
Нейропептиди та їх аналоги	Церебrolізін, ноопепт
Ендогенні метаболіти	Цитиколін
Церебральні вазодилататори	Вінпоцетин, ніцерголін, вінкамін, пентоксифілін
Холінергічні засоби	Холіну альфосцерат, ривастигмін, донепезил, галантаміну гідробромід
Антагоністи кальцію	Німодипін, цинаризин
Рослинні препарати	Гінкго білоба, інтеллан
Комбіновані препарати	Гамалате В ₆ , фезам

За переважним клінічним ефектом 3-поміж ноотропів виокремлюють:

1) препарати з домінуючим впливом на мнестичні функції: похідні піролідону, препарати, що впливають на холінергічну систему, речовини, що впливають на глутаматергічну систему, нейропептиди та їх аналоги;

2) препарати, що поєднують виразну нейропротекторну дію з ноотропною дією: судинорозширювальні засоби, антагоністи

кальцію, антиоксиданти, мембранопротектори, речовини, які впливають на систему ГАМК.

Механізми дії ноотропів відрізняються. Найбільш досліджено такі механізми: підвищення вмісту ацетилхоліну в синапсах, підвищення рівня МАО, тривале потенціювання через нервову модуляцію рецепторів глутамату та зниження рівня аденозину, пригнічення вільнорадикальних процесів, перекисного окиснення ліпідів, стабілізація мембран. Ноотропні препарати впливають на обмінні процеси, тому їх розглядають як засоби метаболічної терапії.

Основні ефекти ноотропів: поліпшення процесів навчання та пам'яті; підвищення стійкості мозку до шкідливих впливів (гіпоксія, ішемія, інтоксикації, низька або висока температура тощо), корекція неврологічних дефіцитів, поліпшення гемореологічних показників та нормалізація порушеного мозкового кровообігу за відсутності прямого впливу на судини. Можливі додаткові психотропні ефекти. Наприклад, гліцин має не лише ноотропні, а й седативні та анксіолітичні властивості. Але більшість ноотропів не чинить виразної психостимулювальної або седативної дії, не викликає специфічних змін біоелектричної активності мозку. На відміну від психостимуляторів, вони не виснажують функціональні можливості організму, не провокують звикання та залежності.

Ноотропні засоби широко застосовують у разі порушення адаптації та розумової діяльності людини, що виникає під час старіння, за наявності розладів мозкового кровообігу різного генезу, гострої та хронічної втоми, астенічних та депресивних станів, після черепно-мозкової травми, отруєнь, порушень, викликаних алкоголізмом. Їх також використовують у педіатрії для лікування церебрастенії, енцефалопатії, інтелектуальної недостатності, порушень, що виникають у недоношених дітей унаслідок внутрішньоутробної гіпоксії, травм головного мозку.

У спортсменів під час інтенсивних тренувальних навантажень чи змагальної діяльності відбувається перерозподіл кровоплину на користь м'язів, які працюють, що спричиняє порушення постачання кисню до головного мозку, зниження енергетичного обміну в клітинах мозку та гальмування його функцій.

У цьому випадку можна застосовувати ноотропи для підвищення енергетичного обміну в головному мозку, що покращує потенційні нейрофізіологічні можливості, усуває втому, підвищує концентрацію уваги. У спорті ноотропи вживають для поліпшення координації, прискорення відновлення втрачених технічних навичок та прийомів.

Під час застосування ноотропів можливі побічні ефекти: диспепсичні явища, нервозність, збудження, розлади сну, запаморочення, головний біль, тремор, у деяких випадках – слабкість, сонливість, безсоння, тривога. Ці препарати не рекомендують призначати у вечірній час, а також за виразного психомоторного збудження.

Застосування ноотропних препаратів на змаганнях і тренувальних етапах різних видів спорту наведено в таблиці.

Застосування ноотропних препаратів у змаганнях і тренувальних етапах різних видів спорту

Етапи	Види спорту				
	Циклічні	Швидкісно-силові	Єдиноборства	Координаційні	Ігрові
Підготовчий		+	+		+
Базовий	+	+		+	
Спеціальної підготовки		+	+	+	
Передзмагальний	+				
Змагання	+		+		+
Відновлення	+				

Холіноміметик центральної дії холіну **альфосцерат** забезпечує метаболічний захист через вивільнення холіну та гліцерофосфату в головному мозку. У спорті показано в разі черепно-мозкової травми (у гострому та відновному періодах), за хронічної цереброваскулярної недостатності (дисциркуляторна енцефалопатія), ішемічного інсульту.

Пірацетам чинить позитивний вплив на обмінні процеси та кровообіг у головному мозку, стимулює обмін нуклеїнових кислот у нейронах, підвищує церебральний рівень глюкози та утилізації кисню, а також посилює холінергічні та дофамінергічні механізми передання збудження в нейронах, підвищує плинність і покращує функції клітинних мембран. У спортсменів застосовують для підвищення стійкості мозку до стресових впливів, гіпоксії; поліпшення пам'яті та розумової діяльності за зниження концентрації уваги, емоційної лабільності, порушень мозкового кровообігу внаслідок травм мозку, хірургічного втручання, інсульту. Застосовують для профілактики та лікування перевтоми нервової системи, для прискорення процесів відновлення після великих інтенсивних тренувальних навантажень, для підвищення працездатності у видах спорту, пов'язаних із витривалістю, зокрема швидкісною (в анаеробних умовах). Вживають по 2,4-3,6 г на добу упродовж 4-6 днів. За потреби тривалість курсу можна збільшити. Боксери, бобслеїсти та спортсмени інших видів спорту вживають для зняття втоми, після струсів по 0,8-1,2 г тричі на добу впродовж 10-12 днів.

Піритинол позитивно впливає на процеси обміну в ЦНС, прискорюючи проникнення глюкози крізь ГЕБ, знижуючи надлишкове утворення молочної кислоти, покращуючи проникнення вільних жирних кислот, амінокислот та оцтової кислоти в мозку. Підвищує стійкість тканин мозку до гіпоксії. У спорті показано для тренувань у гліколітичному режимі; підвищення стійкості тканин мозку до гіпоксії за значних фізичних навантажень; поліпшення координації за розучування нових рухових актів; у комплексній терапії депресивних станів; для зниження лактатного ацидозу. Вживають по 0,1-0,3 г після їжі 2-3 рази на день упродовж 1-3 місяців.

Гопантенова кислота має ноотропну активність (поліпшує розумову діяльність, пам'ять), стимулює обмінні процеси, підвищує стійкість організму до гіпоксії, чинить протисудомну дію, подовжує ефект барбітуратів, зменшує реакції на больові подразники. Препарат малотоксичний, у спорті застосовують для прискорення відновлення організму в разі перетренованості.

Аміналон (ГАМК) нормалізує церебральні процеси в головному мозку, підвищує продуктивність мислення та пам'ять, чинить м'яку психостимулювальну дію. Спортсмени застосовують по 0,25-0,5 г 2-4 рази на день упродовж 14-28 днів. Після інтенсивних фізичних та емоційних навантажень, особливо за перевтоми, вживають по 0,25-0,5 г 2-3 рази на день.

Кавінтон – препарат із комплексним механізмом дії, що сприятливо впливає на метаболізм у головному мозку та поліпшує його кровопостачання, а також покращує реологічні властивості крові. У спорті показано за гострої та хронічної недостатності мозкового кровообігу (транзиторна ішемія у видах спорту на витривалість); посттравматичної та гіпертензивної енцефалопатії (травмонебезпечні види спорту); порушень пам'яті; запаморочення, головного болю, рухових розладів.

Механізм дії **пентоксифіліну**, похідного метилксантину, пов'язаний із пригніченням фосфодіестерази та накопиченням цАМФ у клітинах гладкої мускулатури судин, клітинах крові та в інших тканинах. Поліпшується мікроциркуляція та постачання тканин киснем, найбільше – у ЦНС. Застосовують у спортсменів у періоді тренувань, під час тренування в умовах жаркого клімату, гір; у разі порушень периферичного кровообігу (марафонський біг); трофічних порушень у тканинах (зокрема відморожень).

Рослинні препарати на основі **гінкго білоба** позитивно впливають на обмін речовин у клітинах, реологічні властивості крові та мікроциркуляцію, а також на вазомоторні реакції великих кровоносних судин. За рахунок цього поліпшується мозковий кровообіг та постачання мозку киснем і глюкозою. Препарати чинять антигіпоксичну, протинабрякову дію на рівні головного мозку і в периферичних тканинах, запобігають ПОЛ та утворенню вільних радикалів у клітинних мембранах. Застосовують у спортсменів у разі порушень периферичного кровообігу та мікроциркуляції внаслідок важкого фізичного навантаження; астенії (зокрема зумовленої травмами головного мозку у травмонебезпечних видах спорту), черепно-мозкових травм, психогенної та невротичної депресії після перетренованості, для профілактики синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові в марафоні; у разі дисциркуляторної

енцефалопатії різного генезу, що виявляється розладами уваги та/або пам'яті, зниженням інтелектуальних здібностей, почуттям страху, порушеннями сну; нейросенсорних порушень (запаморочення, дзвін у вухах). Побічна дія трапляється рідко (розлади травлення, алергія).

15.10. Адаптогени

Адаптогени – лікарські засоби переважно природного походження, що підвищують резистентність організму (адаптують організм) до несприятливих умов: стресу, спеки, холоду, спраги, голоду, гіпоксії, радіації, інфекції, фізичної та розумової втоми, інтоксикації тощо – і таким чином покращують розумову та фізичну працездатність.

Класифікація та номенклатура адаптогенів

Препарати рослинного походження	Женьшеню настойка, аралії настойка, лимонника настойка, елеутерококу екстракт, родіоли екстракт, левзеї екстракт
Препарати тваринного походження	Пантокрин
Препарати синтетичного походження	Цитрулін

Основний шлях реалізації дії адаптогенів – тонізувальний вплив на ЦНС і через неї на всі інші системи, органи та тканини організму. Адаптогени не виснажують резерви нервової системи, на відміну від інших стимуляторів ЦНС. Механізм дії адаптогенів полягає в оптимізації обмінних процесів, підвищенні синтезу РНК, білків та ензимів, активізації фосфорилювання глюкози та поліпшенні обміну вуглеводів, жирів, білків. Для спортсменів важливі такі ефекти адаптогенів: підвищення фізичної працездатності, особливо силової витривалості; підвищення переносності навантажень і відновлення після важких фізичних тренувань; участь у ліквідації постнавантажувального ацидозу (зсув рН внутрішнього середовища організму в кислу сторону); сприяння накопиченню глікогену в м'язах, печінці, серці; підвищення розумової працездатності.

Завдяки антиоксидантній дії адаптогени запобігають токсичним ефектам вільнорадикального окиснення ненасичених жирних кислот, що виникає за тривалого фізичного навантаження. Ці препарати впливають на різні ланки гуморального та клітинного імунітету, поліпшують мікроциркуляцію.

Адаптогени, крім загальних спільних властивостей, мають свої особливості, тому рекомендовано комбінувати й чергувати різні препарати з огляду на ці особливості.

Рослинні адаптогени мають багатовікову історію застосування, деякі з них використовують у східній медицині вже тисячоліття. Їхня анаболічна дія реалізується на тлі адекватних фізичних навантажень, тому застосовувати їх потрібно під час тренувального впливу. Усі ці препарати мають властивості посилювати процеси збудження та гальмування в ЦНС, тому важливо дотримуватися їх правильного дозування, а також правильно вживати препарат протягом доби з урахуванням динаміки добових біоритмів для їх синхронізації. Неправильне призначення препаратів може спричинити порушення добових біоритмів (десинхроноз). З огляду на те що всі рослинні адаптогени здатні збільшувати синтез катехоламінів, їх потрібно призначати 1 раз на день вранці, щоб посилення синтезу катехоламінів збігалось з ранковим фізіологічним вставанням. Посилення денного піднімання катехоламінів призводить до такого ж посилення їх нічного спаду. Тому ранкове вживання адаптогенів спричиняє вищу працездатність удень і глибший сон уночі. Малі дози адаптогенів викликають загальмованість, середні – активність у першій половині дня та сонливість у другій, великі – активність протягом усього дня та міцний сон уночі, надмірні дози спричинятимуть збудження нервової системи, підвищене серцебиття, безсоння вночі. Наприклад, одноразове вжиття вранці 10 крапель елеутерококу екстракту або 2-5 крапель екстракту родіоли викликає сильну загальмованість протягом дня, але доза 25 крапель елеутерококу або доза родіоли екстракту від 10 крапель і вище дає активацію. Адаптогени в малих дозах використовують для лікування неврозів і функціональних розладів ЦНС. Кожен організм через особливості нервової системи реагує на лікування по-різному. Дози добирають індивідуально, постійно контролюючи самопочуття.

У спортивній практиці адаптогени застосовують двома методами:

1. Ударний метод використовують незадовго до старту. Адаптогени вживають для зняття нервового напруження, перевантаження, стимуляції прихованих резервів організму, поточного відновлення працездатності та підтримки гомеостазу. Адаптогени використовують у заздалегідь обраному дозованні з урахуванням індивідуальної реакції на них і тривалості дії.

2. Курсовий метод спрямований на термінове та відтерміноване відновлення працездатності, досягнення фази суперкомпенсації з максимальною позитивною амплітудою біоритмологічних показників внутрішнього середовища. Добову дозу препарату поступово збільшують. Рекомендують періодичну заміну одних препаратів іншими для запобігання звикання до них, бо хоча ці рослини і мають приблизно однакові фізіологічні ефекти, проте біохімічні механізми їх дії відрізняються.

Застосування адаптогенів у змаганнях і тренувальних етапах різних видів спорту узагальнено в таблиці.

Застосування адаптогенів у змаганнях і тренувальних етапах різних видів спорту

Етапи	Види спорту				
	Циклічні	Швидкісно-силові	Єдиноборства	Координаційні	Ігрові
Підготовчий	+	+	+	+	+
Базовий	+	+	+		
Спеціальної підготовки		+	+	+	+
Передзмагальний	+				
Змагання	+	+	+		+
Відновлення	+			+	

Цитрулін, зареєстрований в Україні як дієтична добавка, спортсмени застосовують через здатність підвищувати силу, витривалість та продуктивність, що дає можливість тренуватися довше й ефективніше, без виникнення втоми кожного наступного тренування. Амінокислота цитрулін є донатором Нітрогену, завдяки чому підтримує позитивний азотистий баланс, сприяє розширенню судин та посиленню кровообігу, «накачуванню» м'язів кров'ю (пампінг-ефект), а отже, покращенню функціональних характеристик м'язів і тимчасовому збільшенню їхнього об'єму.

Адаптогени практично не токсичні і мають мало протипоказань. Їх не варто застосовувати ввечері, щоб уникнути порушення нічного сну. Через ефект кумуляції застосування адаптогенів понад 30-45 днів не рекомендовано.

15.11. Актопротектори

Актопротектори (лат. *actus* – рух, *protectio* – захист) – це синтетичні речовини невиснажливого типу дії, що впливають на багато органів і систем організму, перешкоджають розвитку втоми, підвищують фізичну та розумову працездатність в екстремальних умовах (надвелике фізичне навантаження, стрес, гіпоксія, ішемія, гіперемія, перевантаження тощо). Актопротектори підвищують стійкість організму до фізичних навантажень без збільшення споживання кисню та теплопродукції, із цим підвищують коефіцієнт корисної дії. Подібно до адаптогенів, актопротектори стимулюють захисно-адаптаційні механізми організму до дії високих і низьких температур, а також до спраги, голоду, інфекцій, радіації.

За хімічною будовою розрізняють 3 групи актопротекторів:

- 1) похідні бензімідазолу (бемітил, етомерзол);
- 2) похідні адамантану (бромантан, хлодантан, адемо́л);
- 3) сполуки, що належать до інших хімічних класів (похідні 3-гідроксипіридину, похідні нікотинової кислоти, хітозан тощо).

Постійне фізичне й психічне навантаження під час тренувань і змагального періоду у спортсменів призводить до стресів, перевтоми, виснаження, різкого зниження захисно-адаптаційних механізмів організму та імунітету, а також фізичної

витривалості. Саме через це застосування актопротекторів перспективне в спортивній фармакології. Крім того, відомо, що за звичайних умов людина може використовувати лише до 35 % своїх фізичних можливостей, за штучної активації сил організму – до 65 %.

Актопротектори вважають анаболіками непрямої дії, бо вони дозволяють різко збільшити навантаження. Під дією актопротекторів підвищується вміст глікогену в м'язах, печінці та серці. Зростає коефіцієнт корисної дії тканинного дихання. Дещо знижуючи рівень глюкози в крові, актопротектори певною мірою сприяють підвищенню секреції соматотропіну.

Актопротектори характеризуються різноманітними фармакологічними ефектами, що їх скеровано на розширення функціональних можливостей організму здорової людини без шкоди здоров'ю:

- збільшення резистентності до надмірних фізичних навантажень,
- стійкість до високих і низьких температур,
- поліпшення довгострокової пам'яті,
- антигіпоксанта активність,
- антиастенічна дія.

Актопротектори поліпшують пам'ять, витривалість, адаптацію до нестачі кисню, підвищують стійкість до холоду та спеки. Це сполюки економії дії, що сприяють виконанню певного обсягу робіт з мінімальними витратами. Вони зменшують швидкість катаболізму білків, жирів та вуглеводів, але одночасно в печінці прискорюють швидкість синтезу короткоживучих білків, відповідальних за термінову адаптацію організму.

В Україні актопротектор бемітил зареєстровано як дієтичну добавку. Бемітил (2-етилтіобензімідазолу гідробромід) близький за будовою до пуринових основ – аденіну та гуаніну. Широке використання бемітилу в медицині та спорті зумовлено різноманітними фармакологічними ефектами: актопротекторним, ноотропним, регенеративним, антигіпоксичним, антиоксидантним, антиастенічним, імуностимулювальним, підвищенням інтенсивності мозкового кровоплину. Механізм дії полягає в активації синтезу РНК і регуляторних та структурних

білків. Бемітил прискорює процес одужання за різних захворювань, підвищує активність, розумову та фізичну працездатність. Використовують у спортсменів за перевтоми та для підвищення працездатності, особливо фізичної, за екстремальних умов (гіпоксія, перегрівання тощо). Бемітилу притаманні такі побічні ефекти: диспепсичні явища (нудота, особливо за вживання натщесерце, зрідка – блювання, епігастральний дискомфорт), головний біль, гіперемія обличчя, афективна лабільність, дратівливість, зменшення глибини та тривалості сну.

Актопротектори не належать до допінгових засобів і за раціонального застосування здатні підвищити працездатність у 1,5-2 рази. Також, на відміну від анаболічних стероїдів, актопротектори характеризуються мінімальною токсичністю, не впливають на власний гормональний фон людини, не порушують функції печінки, жовчного міхура, підшлункової залози та ін. органів, не викликають звикання. На відміну від більшості психотропних препаратів, актопротектори не викликають лікарської залежності, безсоння, неспокою, психомоторного збудження та зменшення статевої потенції.

Тема 16. Роль вітамінних препаратів та мікроелементів у підготовці спортсменів

Важливим регулятором обміну речовин є **вітаміни** (від лат. *vita* – «життя») – група низькомолекулярних органічних речовин різноманітної хімічної структури, що необхідні для росту, розвитку та життєдіяльності людини, у більшості випадків надходять до організму з їжею в дуже малих кількостях, тому належать до мікронутрієнтів. Деякі з вітамінів можуть утворюватися в організмі з попередників вітамінів (провітамінів) або синтезуватися з мікрофлорою кишечника (наприклад, фолієва кислота). Біохімічні механізми дії вітамінів здебільшого пов'язані з коферментними функціями, менш поширені некоферментні функції.

Вітаміни класифікують на 2 групи: *водорозчинні вітаміни* (вітаміни групи В – В₁, В₂, В₆, В₁₂, В_С; С; РР; Р; Н) та *жиророзчинні вітаміни* (А, D, К та Е) .

Жиророзчинні вітаміни організм накопичує переважно в жировій тканині й печінці, а водорозчинні не депонуються та легко виводяться з організму.

16.1. Авітаміноз, гіповітаміноз та гіпервітаміноз

Авітаміноз – виразний брак вітамінів в організмі. Виникає внаслідок неповноцінного харчування чи порушення роботи органів травлення, інфекційних чи генетичних захворювань. Такі хвороби, як рахіт (відсутній вітамін D) і цинга (відсутній вітамін С) належать до авітамінозів. *Гіповітаміноз* – менш виразна нестача вітамінів. Систематичний тривалий брак вітамінів у їжі знижує працездатність, позначається на стані органів та систем організму. Наприклад, нестача вітаміну А порушує

сутінковий зір (куряча сліпота); нестача вітаміну С виявляється лущенням шкіри, кровоточивістю ясен, слабкістю та дратівливістю, з'являються болі в ногах; нестача вітаміну Е викликає порушення репродуктивних функцій.

Гіпервітаміноз – надлишок вітамінів. За надлишку одного чи кількох вітамінів, частіше жиророзчинних (схильних до кумуляції), відбувається інтоксикація надвисокою дозою вітамінів, що призводить до значних порушень функціонування організму. Наприклад, надлишок вітаміну D сприяє утворенню каменів у нирках та руйнуванню кісткової тканини; надлишок вітаміну Е викликає втому, слабкість, запаморочення.

16.2. Препарати вітамінів

Препарати вітамінів та полівітамінів (ундевіт, ревіт, квадевіт, аскорутин, аевіт тощо) та вітамінно-мінеральних комплексів (дуовіт, прегнавіт, мультитабс тощо) застосовують з метою:

- замісної терапії – лікування гіповітамінозів і авітамінозів вітамінними препаратами в дозах, що відповідають добовій потребі організму;
- стимулювальної терапії – стимуляція адаптації організму вітамінними препаратами в дозах, що перевищують добову фізіологічну потребу в 2-3 рази;
- фармакодинамічної або патогенетичної терапії – використання препаратів вітамінів для лікування захворювань, що не є гіпо- чи авітамінозами. З цією метою вітаміни використовують у дозах, що значно перевищують їх добову норму. Особливістю цього виду вітамінотерапії є монотерапія.

У спортивній практиці вітамінні препарати застосовують для профілактики гіповітамінозів упродовж року.

Біологічну роль вітамінів та фармакологічну характеристику препаратів наведено в таблиці.

Номенклатура, біологічна дія вітамінів, ознаки їх недостатності та показання до застосування

Назва вітаміну (препарату)	Біологічна дія	Ознаки недостатності	Показання до застосування
1	2	3	4
<i>Жиророзчинні вітаміни</i>			
Вітамін А (ретинолу ацетат)	Антиоксидантний, мембраностабілізувальний ефекти, поліпшує адаптацію зору в темряві. Синергізм з токоферолом, антагонізм з ергокальциферолом	«Куряча сліпота», сухість шкіри, сухість та випадіння волосся, уповільнення росту в дітей, загоєння ран	Профілактика та лікування гіповітамінозу А, інфекційні захворювання, гемералопія, дерматологічні захворювання
Вітамін Е (токоферол)	Антиоксидантний, мембраностабілізувальний ефекти, поліпшує репродуктивні функції. Синергізм з ретинолом, антагонізм з ергокальциферолом	Підвищення ризику розвитку серцево-судинних та шкірних захворювань, безпліддя, викидні, анемія в дітей	Немовлятам (особливо недоношеним), що отримують кисневу терапію або препарати заліза; гемолітична або гіпохромна анемія, гіпотрофія, дистрофія міокарда, загроза переривання вагітності, безпліддя
Вітамін К	Посилює синтез факторів згортання крові в печінці (непрямий коагулянт)	Підвищення ризику кровотеч	Передозування непрямих антикоагулянтів, підвищена кровоточивість

1	2	3	4
Вітамін D (ергокальциферол, холекальциферол)	Регулює обмін фосфору та кальцію в організмі, імуномодулятор	Рахіт у дітей, остеопороз, карієс у дорослих	Профілактика та лікування гіповітамінозу D, рахіту, захворювання кісток, зумовлених порушенням обміну кальцію (остеопороз, остеопенія), порушення функції парашитоподібних залоз (тетанія)
Водорозчинні вітаміни			
Вітамін B ₁ (тіамін)	Необхідний компонент окиснювальних та синтетичних процесів, знешкодження ксенобіотиків. Нейротропний, кардіотрофічний ефект	Аритмії, міастенія, атонія ШКТ, парестезії, головний біль, нервова збудливість, порушення пам'яті	Гіпо- та авітаміноз B ₁ , неврити, поліневрити, радикуліт, невралгія, периферичний параліч, енцефалопатія, неврастенія, дистрофія міокарда, спазми периферичних судин, пептична виразка шлунка та 12-палої кишки, атонія кишечника, захворювання печінки. Введення в/в заборонено – ризик зупинки серця (сприє накопиченню ацетилхоліну)
Вітамін B ₂ (рибофлавін)	Участь в окиснювальних реакціях (тканинному диханні), обмінні нейромедіаторів, кровотворення. Антигіпоксичний ефект	Ураження слизових оболонок, загальна слабкість м'язів, анемія	Лікування гіпо- та авітамінозу B ₂ , кератитів, кон'юнктивітів, фотодерматозів, сверблячих дерматозів, нейродерміту

Продовження таблиці

1	2	3	4
Вітамін В ₃ (нікотинова кислота, вітамін РР)	Участь в окисних та синтетич- них реакціях, обміні нейромедіа- торів, кровотворенні, процесах детоксикації. Антисклеротичний, антипелагрічний, судинорозши- рювальний ефекти	Неврологічні порушення (м'язо- ві судоми, заміління кінцівок), ураження шкіри (депігментація, дерматит, рання сивина)	Пеллагра (авітаміноз вітаміну РР), ішемічні порушення мозкового кровообігу, спазм судин кінцівок (облітерувальний ендартеріїт, хво- роба Рейно), діабетична поліней- ропатія, мікроангіопатія, неврит лицьового нерва
Вітамін В ₅ (пантотенова кислота)	Покращує передання нервового імпульсу, посилює трофіку шкіри	Дерматит	Поліневрити, алергічні прояви
Вітамін В ₆ (піридоксин)	Анаболічний, кардіотонічний, кардіотрофічний, нейротроп- ний ефекти	Дерматит, підвищена збудли- вість НС, судоми в дітей, анемія	Гіпо- та авітамінози В ₆ , токсико- зи вагітних, атеросклероз, ане- мії, лейкопенії, хвороби нерво- вої системи, інволюційні депре- сії, гострі та хронічні гепатити, дерматити, поясуватий лишай
Вітамін В ₉ або В ₁₂ (фолієва кислота)	Стимулює еритро-, лейко- та тромбоцитопоез, покращує тро- фіку тканин, посилює процеси регенерації, знижує рівень гомо- цистеїну та знижує ризик роз- витку вад у плода	Слабкість, швидка стомлюва- ність, задишка, запаморочення, серцебиття, анемія	Макроцитарна анемія (мегало- бластна анемія у вагітних та ді- тей), променева хвороба, лейко- пенія, профілактика вроджених вад розвитку плода (у дозі 400 мкг)

1	2	3	4
Вітамін В ₁₂ (ціанокобаламін)	Участь у процесах регенерації та кровотворення (стимуляція еритропоезу), синтез мієлінової оболонки нервових волокон. Гепатопротекторний, нейротрофічний ефект	Гіперхромна анемія, фунікулярний мієлоз	Гіперхромна В ₁₂ -дефіцитна анемія, променева хвороба, неврити, радикуліти, невралгії
Вітамін В ₁₅ (кальцію пангамат)	Активує жировий обмін, запобігає гіпоксії, дистрофії	Дерматит, гастрит, діарея, зниження пам'яті, депресія	Серцево-судинні захворювання (дистрофічні ураження міокарда, ішемічна хвороба серця), атеросклероз, захворювання печінки, алкоголізм
Вітамін С (аскорбінова кислота)	Капіляророзміцнювальний, антиоксидантний, імуностимулювальний ефекти, поліпшує регенерацію тканин, вуглеводного обміну, синтез стероїдних гормонів, колагену	Втомлюваність, слабкість, підвищена кровоточивість, біль у м'язах та кістках	Для профілактики та лікування цинги; кровотечі, геморагічні діатези, променева хвороба, інтоксикації та інфекційні захворювання
Вітамін Р (рутин)	Знижує проникність і ламкість капілярів, зокрема за рахунок притгнення активності гіалуронідази. Антиоксидантний, капіляророзміцнювальний, радіопротекторний ефекти	Втомлюваність, слабкість, підвищена кровоточивість	Гіпо- і авітаміноз Р (профілактика та лікування); захворювання, що супроводжуються підвищенням проникності судин

Окрім вітамінних препаратів, у спортивній медицині застосовують також деякі їх похідні (коферменти), що виконують функцію каталізаторів біохімічних процесів і фізіологічних функцій організму. До коферментних препаратів вітамінної природи відносять кокарбоксилазу (коферментна форма тіаміну – вітаміну B_1), піридоксальфосфат (коферментна форма вітаміну B_6), кобамамід (коферментна форма вітаміну B_{12}).

Кокарбоксилаза відіграє важливу роль у вуглеводному обміні, покращує засвоєння глюкози, трофіку нервової тканини, сприяє нормалізації функції серцево-судинної системи. Застосовують за ускладнень цукрового діабету, порушеннях ритму серця, периферичних невритах. Кобамамід (коензим вітаміну B_{12}) має анаболічну властивість, активує обмін вуглеводів, білків і ліпідів, стимулює функцію кісткового мозку, активує систему згортання крові. Коензим вітаміну B_6 (піридоксаль-5-фосфат) бере участь в обміні триптофану, метіоніну, цистеїну, глутамінової та інших амінокислот, що регулюють функціонування центральної та периферичної нервової системи. Є коензимом гістамінази, сприяє нормалізації ліпідного обміну, збільшує кількість глікогену в печінці, поліпшує її детоксикаційні властивості. Нормалізує м'язовий метаболізм за хронічної втомлюваності та астенії.

Усі ці коферменти, а також карнітин (кофактор і регулятор метаболізму жирних кислот у міокарді, печінці та скелетних м'язах, єдиний переносник довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії) та амінокислота лізин (регулює процеси росту кісткової тканини, чинить протівірусну дію) входять до препарату кардонат.

16.3. Макро- та мікроелементи

Важливу роль у регуляції обміну речовин відіграють мікро- та макроелементи.

Макроелементи – речовини, вміст яких становить 0,01 % маси тіла. Це Кальцій, Хлор, Калій, Магній, Натрій, Фосфор та Сульфур. Вони входять до складу кісток, крові, м'язів, нервової системи тощо.

Номенклатура та класифікація макро- та мікроелементів

Макро-, мікро- та ультрамікроелементи	Препарат
Натрій	Натрію хлорид
Калій	Калію хлорид, аспаркам*, панангін*, калію йодид
Кальцій	Кальцію хлорид, кальцію глюканат, кальцію карбонат, ренні*
Цинк	Цинкова мазь, цинктерал, цинк активний**
Магній	Магнію сульфат, магне-В ₆ *, аспаркам*
Сульфур	Сірчана мазь, сірка активна**
Ферум	Феррум лек, тотема, тардиферон, залізо активне**
Кобальт	Кобальт активний**
Селен	Селен активний**
Хром	Хром активний** (піколінат хрому)
Купрум	Мідь активна**, зіналфат*
Силіцій	Кремній активний**
Аргентум	Протаргол, коларгол

Примітка: * – комплексний препарат; ** – дієтична добавка

Натрій, Калій, Кальцій, Хлор необхідні для нормального функціонування всіх клітин, зокрема забезпечення механізмів формування мембранного потенціалу, збудливості клітинних мембран. Добова потреба в Натрії та Калії становить 2-3 г, Кальції – 0,8 г, Хлорі – 3-5 г. Натрій у вигляді катіону Na⁺ (основний позаклітинний катіон) бере участь у регуляції осмотичного тиску та водного обміну. Обмін Натрію контролюють ренін-ангіотензин-альдостеронова система, натрійуретичний гормон. Іони Хлору беруть участь у регуляції водно-сольового обміну. У нейронах ЦНС під впливом нейромедіатора ГАМК вони входять у клітину й чинять гальмівний ефект шляхом гіперполяризації постсинаптичної мембрани та зниження її збудливості. У шлунку іони Хлору необхідні для утворення соляної кислоти. Розчин натрію хлориду застосовують як розчинник

ліків, для відновлення ОЦК (ізотонічний 0,9 % розчин внутрішньовенно), оброблення слизових носа (аквамарис) та як антагоніст за передозування препаратів Брому. Гіпертонічний розчин хлориду натрію застосовують місцево у гнійній хірургії для лікування ран, виразок, абсцесів (сприяє відтоку гною). Важливо пам'ятати, що надлишок натрію хлориду в організмі підвищує артеріальний тиск та викликає набряки.

Калій – один із найважливіших електролітів в організмі. Іони K^+ – основні внутрішньоклітинні катіони. Як і Натрій, Калій має велике значення в роботі буферних систем, що запобігають зрушенню реакції середовища та забезпечують їх сталість. Калій, разом із натрієм, регулює вміст води всередині клітин, сприяє накопиченню глікогену – основного джерела енергії в клітині. Іони K^+ активують роботу низки ензимів. Зсув калій-натрієвого балансу викликає порушення водного обміну, зневоднення, послаблення м'язового тону та роботи серця. Препарати Калію – калію хлорид, аспаркам, панангін – застосовують у кардіології як антиаритмічні засоби.

Іони Хлору з іонами Натрію та Калію беруть участь у створенні певного осмотичного тиску та регуляції водно-сольового обміну.

Велика кількість солей Кальцію локалізується в кістках та зубах. Крім того, іони Ca^{2+} беруть участь у процесі згортання крові, регуляції клітинного метаболізму. У медичній практиці застосовують різні солі кальцію. Препарат **кальцію хлорид** (вводять лише внутрішньовенно) ефективний за гіпокальціємії, коли потрібне швидке підвищення концентрації іонів Ca^{2+} у плазмі крові (тетанія внаслідок функціональної недостатності паращитоподібної залози, недостатності вітаміну D, гіпокальціємія за переливання цитратної крові, алкалозу), у комплексній терапії гострої свинцевої кольки та магнієвої інтоксикації. **Кальцію глюконат** (перорально) чинить антиалергічну дію, його застосовують у разі підвищеної потреби в кальції (період інтенсивного росту дітей та підлітків; вагітність, годування грудьми, гіпокальціємія за тривалого вживання діуретиків, протиепілептичних лікарських засобів, глюкокортикостероїдів), за переломів кісток.

Кальцію карбонат входить до складу антацидів (рени, га-віскон тощо) та препаратів для корекції остеопорозу (часто в комплексі з кальцію цитратом та вітаміном D₃). За тривалого перорального введення може викликати закрепи.

Основна маса Фосфору також зосереджена в кістках. Він входить до складу фосфоліпідів мембран, бере участь у процесах метаболізму. Органічні сполуки Фосфору входять до складу нуклеїнових кислот і беруть участь у процесах росту. Препарат аденозинтрифосфорної кислоти застосовують за порушень ритму серця.

Сульфур є компонентом низки амінокислот, вітамінів, ензимів і гормонів (зокрема інсуліну); відіграє важливу роль у підтримці кисневого балансу; поліпшує функції нервової системи та суглобів; бере участь у синтезі колагену, волокнистих тканин, стабілізує рівень цукру в крові; підвищує імунітет; виявляє протиалергічну дію. Сульфур потрібний для забезпечення просторової організації білків. Сірчану мазь застосовують як протимікробний і протипаразитарний засіб у разі захворювань шкіри – себореї, псоріазу, корости.

Фізіологічна функція Магнію зумовлена його участю як кофактора в низці найважливіших ферментативних процесів. Він є структурним компонентом близько 300 ензимів та антистресовим мікроелементом (нормалізує стан ЦНС, зменшує збудливість, особливо в поєднанні з вітаміном B₆ – препарат Магне-B₆), бере участь у регуляції тону судин. У вагітних жінок Магній (разом із фолієвою та пантотеновою кислотами) запобігає розвитку токсикозів вагітності (гестозів), передчасним пологам та викидню. Входить до складу **магнію сульфату** (ефект залежить від шляху введення: послаблювальна та жовчогінна дія за вживання всередину; протисудомна, гіпотензивна дія – за внутрішньовенного чи внутрішньом'язового введення).

Комплексний препарат **аспаркам** (містить магнію аспарагінат та калію аспарагінат) застосовують за хронічних захворювань серця (серцева недостатність, у постінфарктному періоді), порушень ритму серця, насамперед шлуночкових аритмій, а також за гіпокаліємії та гіпомангіємії (зокрема внаслідок передозування салуретиків та препаратів наперстянки).

Мікроелементами називають елементи, вміст яких в організмі менше 0,01 %. Вони становлять близько 4 % маси тіла людини. Останнім часом для їх позначення використовують термін мікронутрієнти. Основними з них є: Ферум, Йод, Цинк, Бром, Кобальт, Купрум, Молибден, Флуор, Манган, Селен, Хром. Мікроелементи беруть участь у біохімічних процесах. Більшість з них входить до складу ензимів, вітамінів, гормонів (наприклад, йод входить до складу гормонів щитоподібної залози, кобальт міститься у вітаміні B_{12} , цинк – у складі інсуліну тощо).

Більша частина Феруму міститься в гемоглобіні та міоглобіні. Крім того, залізо входить до складу залізобілкових комплексів та ензимів. Основним джерелом Феруму є яловичина, яйця, печінка, злакові та бобові культури. Краще засвоюється двовалентний Ферум, особливо з їжі тваринного походження. Лимонна та аскорбінова кислоти сприяють всмоктуванню Феруму, а міцний чай – навпаки. Дефіцит Феруму спричиняє погіршення клітинного дихання, призводить до розвитку гіпохромної анемії. Залізодефіцитний стан може настати внаслідок нестачі тваринних білків у раціоні. Препарати Феруму (тардиферон, феррум лек, тотема тощо) використовують у лікуванні залізодефіцитних анемій.

Кобальт відіграє важливе значення у процесах кровотворення, бере участь у регуляції функціонування гормонів щитоподібної залози, інсуліну, вітаміну B_{12} , посилює синтез білків, бере участь у ферментативних процесах. Головними його джерелами є печінка, молоко, зелена цибуля, червоний буряк, редиска, петрушка, салат і часник.

Купрум бере участь в еритропоезі. М'ясо, овочі та горіхи – головні його джерела. Купрум причетний до утворення мієлінових оболонок нервів, дегенерація яких призводить до тяжких порушень нервової системи. Купрум, разом із Цинком, забезпечує антиоксидантний захист клітин – входить до структури антиоксидантних ензимів супероксиддисмутази та церулоплазміну. Цей елемент має протизапальні та антисептичні властивості, бере участь у регуляції обміну катехоламінів, серотоніну, тирозину, меланіну, сприяє підвищенню активності інсуліну та більш повній утилізації вуглеводів. Крім того,

Купрум необхідний для формування колагену та еластину – білків сполучної тканини, які є структурними компонентами кісткової та хрящової тканини, шкіри, легень, стінок кровоносних судин тощо.

Селен необхідний для утворення антитіл, клітин-кілерів, макрофагів та інтерферону, бере участь в антиоксидантному захисті. Дефіцит Селену потенціє шкідливу дію, що її чинять на печінку хімічні фактори, та токсичність важких металів, як-от ртуть і кадмій. Важливо уникати комбінацій Селену з аскорбіновою кислотою (зменшується біодоступність Селену).

Молібден – кофактор езимів, що забезпечують синтез аскорбінової кислоти та обмін амінокислот (що містять атом сірки), впливає на метаболізм Феруму в печінці, сприяє виведенню з організму надлишку сечової кислоти та цим запобігає розвитку подагри. Молібден міститься в таких харчових продуктах, як печінка, нирки, мозок, бобові, листові овочі.

Йод бере участь в утворенні тироксину – гормону щитоподібної залози. Дефіцит йоду призводить до порушень функцій щитоподібної залози, ЦНС, системного метаболізму. Йод у великій кількості міститься у морській солі та продуктах моря. Препарати Йоду застосовують як антисептики (розчин йоду спиртовий), для корекції йододефіциту за ендемічного зобу (калію йодид), як відхаркувальні засоби (калію йодид). Радіоізотопи Йоду ^{131}I та ^{132}I використовують для лікування раку щитоподібної залози.

Флуор бере участь у кісткоутворенні. До організму людини Флуор надходить разом із питною водою. Надлишок і нестача Флуору призводять до серйозних порушень здоров'я – ушкодження серцево-судинної системи, кісток, зубів, дисфункції щитоподібної залози. Входить до складу зубних паст для пацієнтів з карієсом.

Хром бере участь у метаболізмі вуглеводів, синтезі жирних кислот, холестерину та білків. Він регулює рівень цукру в крові, підвищує активність інсуліну, стимулює ліполіз, регулює роботу щитоподібної залози, міокарда, сприяє виведенню з організму токсинів, солей важких металів, радіонуклідів. Хром надходить до організму з багатьма овочами, ягодами та фруктами, рибою, печінкою, морепродуктами, курячими яйцями.

Цинк є каталізатором багатьох ензиматичних процесів. Він необхідний для синтезу нуклеїнових кислот, поділу клітин, синтезу інсуліну та статевих гормонів. Сприяє ростовим процесам, збільшенню маси тіла, необхідний для нормальної активності лімфоїдної тканини. За його нестачі в організмі виникають гіпоплазія лімфоїдної тканини, пригнічення клітинного імунітету, захворювання шкіри та слизових оболонок, чоловічий гіпогонадізм (недостатня функція статевих залоз). Багато Цинку міститься в яловичині, печінці, морських продуктах (устриці, оселедець, молюски), пшеничних зародках, вівсяному борошні, моркві, гороху, цибулі, шпинаті та горіхах. Для кращого засвоєння цинку організмом необхідні вітаміни А та В₆. Препарат Цинку **цинктерал** застосовують за дефіциту Цинку, спричиненого неправильним харчуванням, порушенням всмоктування або засвоєння мікроелемента внаслідок алкоголізму, опіків, цирозу печінки, цукрового діабету, анорексії, станів після резекції шлунка, генетичних розладів (синдром Дауна), хронічних інфекцій, функціональних розладів ЦНС, захворювань кишечника, псоріазу тощо.

Цинкова мазь (містить оксид цинку) чинить антисептичну, в'яжучу та підсушувальну дію. Призначають у разі шкірних захворювань з переважанням процесів ексудації (екзема, піодермії, дерматити, виразки шкіри).

Станум входить до складу шлункового ферменту гастрину, впливає на активність флавінових ферментів, здатний посилювати процеси росту.

Біологічна роль Нікелю – участь у структурній організації та функціонуванні основних клітинних компонентів – ДНК, РНК та білка, а також у гормональній регуляції організму. За біохімічними властивостями нікель схожий із залізом та кобальтом. Нікель надходить з їжею (чай, какао, гречка, морква, салат). Він впливає на окиснення аскорбінової кислоти, пригнічує дію адреналіну та знижує артеріальний тиск, сприяє виведенню кортикостероїдів із сечею.

Манган бере участь у ферментативних процесах, обміні йодовмісних гормонів щитоподібної залози, синтезі та обміні нейромедіаторів у ЦНС, посилює дію інсуліну, знижує рівень холестерину та жирних кислот в організмі. Забезпечує розвиток

сполучної тканини, хрящів суглобових поверхонь, кісток, нормальне функціонування м'язової тканини. Бере участь у регуляції обміну вітамінів С, Е, групи В, Купруму. Манган міститься в житньому хлібі, пшеничних і рисових висівках, сої, картоплі, гороху, буряках, помідорах, чорниці.

Силіцій є структурним елементом сполучної тканини, бере участь у регуляції ліпідного обміну, утворенні колагену та кісткової тканини.

Ванадій є каталізатором окисно-відновних реакцій. Бере участь у регуляції вуглеводного обміну, роботи серцево-судинної та нервової систем, печінки, нирок; у метаболічних процесах кісток та зубів. До організму надходить з олією, жирним м'ясом, морською рибою, печінкою, грибами, соєю, петрушкою, кропом.

Літій знижує збудливість ЦНС унаслідок гальмування передавання нервового імпульсу (стимулює вивільнення магнію з клітинних депо). Впливає на вуглеводний, жировий обмін та нейроендокринні процеси.

Особливою підгрупою мікроелементів є *ультрамікроелементи*, що містяться в організмі у винятково малих кількостях (Аурум, Аргентум, Меркурій та ін.). Препарати Аргентуму пригнічують ріст грампозитивних і грамнегативних бактерій (бактеріостатична дія), у більших дозах чинять бактерицидну та припікальну дію. Застосовують їх як протинабрякові та антисептичні засоби для слизової оболонки носа і вушного проходу (наприклад, препарат колоїдного срібла протаргол). Препарат колоїдного срібла коларгол застосовують для лікування запальних захворювань очей (кон'юнктивіт, блефарит).

16.4. Особливості застосування препаратів вітамінів, макро- та мікроелементів у спорті

У спортивній медицині зазвичай застосовують комплексні препарати, що містять вітаміни, макро- і мікроелементи (вітамінно-мінеральні комплекси). Це зумовлено тим, що під впливом високих і тривалих фізичних навантажень значно зростає (особливо влітку) екскреція не лише Натрію, Калію та Хлору, але і Феруму, Купруму, Мангану, що призводить до порушень

гомеостазу. Недостатній вміст білків у раціоні може сприяти розвитку гіповітамінозів та порушувати метаболізм мікроелементів.

Застосування вітамінів групи В та препаратів Магнію доцільно припиняти не пізніше, ніж за 7-10 днів до змагань, бо за тривалого застосування може виникнути легка седація, млявість, сонливість, апатія.

Під час застосування вітамінних препаратів треба дотримуватися тактики помірних доз. У спортивній медицині описано випадки, коли після застосування високих доз аскорбінової кислоти навіть незначне зниження рівня вітаміну С викликало ознаки гострого С-авітамінозу. Застосування надлишкових доз вітамінів може серйозно порушити фізіологічний перебіг багатьох біохімічних процесів, викликати передозування та отруєння.

Тема 17. Антиоксиданти, антигіпоксанти та метаболітотропні засоби в спортивній медицині

Вільнорадикальне окиснення (ВРО) – біохімічний процес перетворення кисню, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот та інших сполук під впливом вільних радикалів. Один із наслідків ВРО – пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ). Вільні радикали (супероксидний аніон-радикал O_2^- , на утворення якого витрачається до 5 % спожитого кисню, синглетний кисень, оксид нітрогену NO, гідроксильний радикал OH^- , пероксид гідрогену, пероксинітрит $OONO^-$ тощо) – сполуки, що мають неспарений електрон на зовнішній орбіталі та виявляють високу реакційну здатність. Вони утворюються за виникнення вільних електронів унаслідок порушення окисних процесів у дихальному ланцюгу мітохондрій, перетворення ксантину, синтезу лейкотрієнів та простагландинів. Значення ВРО двоїсте. З одного боку, воно потрібне для нормального функціонування організму – руйнування віджитих клітин та ушкоджених хромосом, елімінації ксенобіотиків, запобігання злоякісній трансформації клітин, модифікації активності дихального ланцюга, поділу та диференціації клітин, транспорту іонів, регуляції проникності клітинних мембран, синтезу антибактеріальних та противірусних факторів. Проте фізіологічні функції активного кисню за збільшення його кількості трансформуються в ушкоджувальний вплив, насамперед на клітинні мембрани (окислюються їхні ненасичені жирні кислоти), конформацію структурних та функціональних білків, утворення біологічно активних речовин, зокрема гормонів. Із цим накопичуються пероксили ліпідів, що завдає порушень усім органам, насамперед головному мозку, міокарду, судинам (посилений атерогенез), затримується поділ клітин, що уповільнює загоєння ушкоджених тканин, прискорюється старіння організму. ВРО посилюється в умовах гіпоксії. Це типовий патогенетичний

механізм багатьох захворювань – атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, порушень мозкового кровообігу, хвороб печінки та нирок тощо. ВРО посилюється за фізичних навантажень, насамперед незбалансованих, тому його контроль актуальний у спортивній медицині.

Антиоксиданти – досить велика та різноманітна група препаратів, що гальмують процеси ВРО, розривають біохімічні ланцюги окисних процесів, захищають ендогенні ензими антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази тощо) від інактивації або є субстратами для утворення цих ферментів. Як антиоксиданти застосовують вітамін Е (токоферолу ацетат), аскорбінову кислоту (вітамін С), фармакологічні властивості яких докладно розглянуто в розділі 16, та низку інших препаратів.

Антиоксиданти зазвичай виявляють і антигіпоксичні властивості. *Гіпоксія*, або кисневе голодування, – патологічний стан, за якого кисень недостатньо постачається в тканини (*гіпоксична гіпоксія*), або кисню вистачає, але його не засвоюють тканини (*тканинна гіпоксія*), або вона пов'язана з порушенням легеневої вентиляції (*дихальна гіпоксія*), з порушенням транспорту кисню кров'ю (*гемічна гіпоксія*) чи недостатністю кровообігу (*циркуляторна гіпоксія*). Унаслідок гіпоксії в життєво важливих органах (насамперед ЦНС, серці, де немає анаеробного окиснення, а також у печінці, нирках, меншою мірою в інших органах) виникають необоротні зміни. Окрім антигіпоксантів, за гіпоксичних станів певної етіології необхідно застосовувати засоби, що усувають або зменшують причини гіпоксії (наприклад, за дихальної гіпоксії внаслідок бронхообструктивних захворювань – бронхоспазмолітики, за серцевої недостатності – кардіотоніки тощо).

Метаболітотропні засоби – збірне поняття для позначення препаратів, що первинно впливають на процеси обміну речовин. Кожен з них має специфічні механізми дії та фармакологічні ефекти, інколи доволі широкого спектра, що пояснюють участю регульованих ними метаболічних шляхів у механізмах певних фізіологічних функцій.

Класифікація та номенклатура

Антиоксиданти та антигіпоксанти	Токоферолу ацетат, аскорбінова кислота, етилметилгідроксипіридину сукцинат (мексикор, армадин), цитофлавін, кислота бурштинова, цитохром-С, натрію оксibuтират
Метаболітотропні засоби	Триметазидин, мельдоній, ранолазин, оротова кислота, L-карнітин, інозин (рибоксин), АТФ-лонг, тіотриазолін, фосфокреатину натрію (неотон)

Етилметилгідроксипіридину сукцинат (мексикор, армадин) належить до гетероароматичних антиоксидантів. Механізм дії препарату зумовлений його антиоксидантною та мембранопротекторною активністю (зменшує в'язкість мембрани, збільшує її плинність). Засіб модулює активність мембранозв'язаних ензимів (аденілатциклази, ацетилхолінестерази кальцій-незалежної фосфодіестерази), низки рецепторів ЦНС (бензодіазепінового, ГАМК, ацетилхолінового), посилює їх зв'язування з лігандами, сприяє транспорту нейромедіаторів і поліпшенню синаптичного передання, підвищує церебральний вміст дофаміну. Також поліпшує метаболізм мозку та його кровопостачання, реологічні властивості крові та мікроциркуляцію, активує утворення енергії в мітохондріях, посилює компенсаторну активацію гліколізу. Виявляє ноотропні та стреспротективні властивості, чинить анксиолітичну та протисудомну дію без сонливості та міорелаксації; має кардіопротективні, антиоксидантні та антигіпоксичні властивості; підвищує концентрацію уваги та працездатність; послаблює токсичну дію алкоголю. Засіб показано за енцефалопатій, когнітивних розладів, ІХС, порушень мозкового кровообігу.

Цитофлавін – багатокомпонентний засіб, що містить мелітміну натрію сукцинат, нікотинамід (вітамін В₃), інозин (рибоксин) і рибофлавін. Виявляє антигіпоксичну та антиоксидантну дію, поліпшує тканинне дихання, енергоутворення в клітині, нормалізує церебральний кровообіг та біоелектричну активність головного мозку. Зменшує прояви астеничного синдрому, стресу, тривоги, депресії, поліпшує концентрацію уваги та пам'ять.

Кислота бурштинова поліпшує клітинне дихання, сприяє синтезу АТФ, виявляє антиоксидантні, антигіпоксичні та загальнотонізуювальні властивості. Антигіпоксична дія зумовлена активацією суцинатдегідрогенази та відновленням активності цитохромоксидази. Кислота бурштинова прискорює метаболізм етанолу, прискорює виведення його метаболітів, зменшує прояви алкогольної інтоксикації та абстинентного синдрому. За фізичних навантажень у спортсменів кислота бурштинова зменшує біль у м'язах і покращує адаптацію організму до несприятливого впливу довкілля.

Цитохром-С – один з універсальних антигіпоксиків. Він бере активну участь у процесах тканинного дихання та окисного фосфорилування, прискорює окисно-відновні реакції. Чинить антигіпоксичну, антиоксидантну та цитопротекторну дію. Застосовують з метою поліпшення тканинного дихання за хвороб серця, асфіксії новонароджених, печінкової коми, отруєнь засобами, що пригнічують ЦНС (снодійні, окис вуглецю тощо).

Натрію оксibuтират є натрієвою сіллю γ -оксимасляної кислоти (ГОМК). Чинить антигіпоксичну, центральну міорелаксувальну, наркозну, ноотропну дію, потенціює ефект анагетиків. Застосовують для неінгаляційного наркозу, а також за травматичних уражень ЦНС.

Метаболітотропні властивості триметазидину та мельдонію докладно розглянуто в розділі 18. **Триметазидин** – похідна піперазину, зменшує активність 3-кетואцил-КоА-тіолази, що гальмує β -окислення жирних кислот. Це активує окиснення глюкози, що потребує менше кисню, зменшує прояви гіпоксії та кількість недоокиснених форм жирних кислот НАДН та ацил-КоА. Триметазидин входить до забороненого списку ВАДА; за виявлення його в сечі спортсменів дискваліфікують. **Ранолазин** також є похідною піперазину. Механізм його дії подібний до дії триметазидину, але ранолазин інгібує в міокарді пізні потоки іонів Na^+ , що знижує натрій-кальцієвий обмін, сприяє подовженню діастолі та поліпшує механічну й електричну функцію серця.

Мельдоній є конкурентним інгібітором γ -бутиробетаінгідроксилази, що забезпечує перетворення γ -бутиробетаїну на карнітин. Останній сприяє проникненню жирних кислот крізь

мембрани клітин та β -окисненню. За достатньої кількості кисню із жирних кислот утворюється АТФ, а за ішемії та гіпоксії жирні кислоти окислюються до ацилкарнітину та ацил-КоА, що сприяють руйнації мембрани клітин та порушують транспорт АТФ. Мельдоній обмежує проникнення довголанцюгових, але не коротколанцюгових жирних кислот у клітини. Також він компенсаторно активує окиснення глюкози, для якого клітини використовують значно менше кисню, унаслідок зменшується гіпоксія. Препарат поліпшує периферичний кровообіг, викликає вазодилатацію крайових і резистентних судин у спокої та під час фізичних навантажень. Мельдоній входить до списку заборонених речовин ВАДА (S4.4. Метаболічні модулятори) під час змагань для професійних спортсменів через його метаболічний модулювальний вплив на використання жирних кислот і глюкози для вироблення енергії.

Оротова кислота (оротат калію) має слабкі анаболічні властивості, поліпшує синтез нуклеїнових кислот та вуглеводів. Калію оротат використовують для комплексного лікування ІХС, серцевої недостатності, аритмій, прогресивної м'язової дистрофії, за тривалих та сильних фізичних навантажень для поліпшення метаболічних процесів.

L-карнітин – вітаміноподібна речовина. Активує піруват-дегідрогеназу, пришвидшує розщеплення жирних кислот, посилює синтез білка. Використання L-карнітину перед фізичними навантаженнями зменшує накопичення молочної кислоти, що збільшує поріг настання втоми, зменшує біль у м'язах і поліпшує обмінні процеси. L-карнітин у високих дозах сприяє зменшенню кількості підшкірного жиру та зниженню маси тіла.

Інозин (рибоксин) є попередником АТФ. Активує метаболізм піровиноградної кислоти та активність ферментів циклу Кребса, оптимізує енергетичні процеси клітин, поліпшує репаративні процеси в міокарді та слизовій оболонці ШКТ. Застосовують для комплексного лікування міокардіодистрофій (зокрема на тлі тяжких фізичних навантажень у спортсменів), захворювань печінки.

АТФ-лонг – препарат метаболітного типу дії, молекула якого складається з аденозин-5'-трифосфату (АТФ), гістидину, магнію і калію, що досить повільно розпадається з утворенням

аденозину. АТФ-лонг чинить антиоксидантну, мембраностабілізувальну та антиаритмічну дію, зменшує рівень сечової кислоти, збільшує скоротливу здатність міокарда та серцевий викид, підвищує фізичну працездатність. Застосовують у комплексній терапії захворювань серцево-судинної системи. У спортивній медицині АТФ-лонг використовують для збільшення толерантності до фізичних навантажень.

Тіотриазолін містить морфолінієву сіль тіазотної кислоти. Остання зменшує інтенсивність ПОЛ та відновлює функціональну активність антирадикальних ферментів – супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази. Препарат активує гліколіз та процеси окиснення в циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ, поліпшує функціональний стан печінки. Має широке коло показань – від офтальмологічної патології до лікування ІХС, гепатиту та цирозу печінки.

Фосфокреатин натрію (неотон) – важливий компонент процесів ресинтезу АТФ. Поліпшує скоротливу активність міокарда, має помірні антиагрегантні властивості (інгібує АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів), чинить антиішемічну дію. Потенціює дію антиангінальних та антиаритмічних засобів. Застосовують за ІХС, інтраопераційної ішемії міокарда або кінцівок, порушень мозкового кровообігу та інших гіпоксичних уражень ЦНС.

Тема 18. Препарати для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань. Діуретики

Серцево-судинна система забезпечує циркуляцію крові та лімфи в організмі. Її функціонування завдяки нервово-гуморальній регуляції дозволяє підтримувати гомеостаз в постійно змінних умовах зовнішнього і внутрішнього середовищ. Поширена патологія серцево-судинної системи – атеросклероз, артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), порушення ритму серця, серцева недостатність (посідають одне з провідних місць у світі за показниками смертності), лімфo-венозна недостатність.

18.1. Антиатеросклеротичні засоби

Атеросклероз – структурна основа таких захворювань, як ІХС, АГ, аритмії серця, порушення мозкового кровообігу, облітерувальних захворювань артерій кінцівок тощо. Це захворювання зумовлене дисліпопротеїнемією та гіперхолестеринемією, що супроводжується появою в стінках артерій вогнищ ліпідної інфільтрації та розростання сполучної тканини з утворенням фіброзних бляшок. Бляшки звужують просвіт артерій, що призводить до розладів кровообігу. Атеросклероз клінічно не виявляють доти, поки істотно не порушується кровообіг того органа, артерії якого звужено (ступінь стенозу понад 50 %).

У патогенезі атеросклерозу провідну роль відіграють підвищення рівня проатерогенних ліпопротеїнів (ЛП) дуже низької щільності (ЛПДНЩ), або пре- β -ЛП; ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), або β -ЛП; хіломікронів (ХМ) та зниження рівня антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), або α -ЛП. Це сприяє накопиченню холестерину (ХС)

та утворенню атеросклеротичної бляшки. ХС синтезується в печінці, а використовують його всі клітини організму. Транспортними формами ХС служать ЛП. ЛПНЩ та ЛПДНЩ переносять ХС до клітин (використовується для синтезу гормонів, мембранних фосфоліпідів тощо), а за атеросклерозу сприяють його відкладенню в стінках судин. ЛПВЩ виводять надлишки ХС із артеріальної стінки та є антиатерогенними. Атеросклерозу притаманна гіпертригліцеридемія. Тригліцериди (ТГ) містяться в β -ЛП і в пре- β -ЛП та є головним компонентом жирних відкладень. У патогенезі атеросклерозу відіграють роль низькорівневе асептичне запалення, пероксидне окиснення ліпідів.

Для профілактики та лікування атеросклерозу застосовують дієту, помірні фізичні навантаження та різні класи гіполіпідемічних засобів (стати́ни, фібрати, препарати нікотинової кислоти, секвестранти жовчних кислот тощо). Гіполіпідемічні засоби чинять лікувальний ефект шляхом зміни синтезу та катаболізму ліпідів, зменшення їх абсорбції у ШКТ, перешкоджаючи участі жирних кислот у синтезі ендогенних ліпідів.

Мета антиатеросклеротичної терапії – зменшити рівень атерогенних ЛП до цільового, сповільнити процес атерогенезу та стабілізувати атеросклеротичну бляшку або її регрес. Лікування гіполіпідемічними засобами триває зазвичай кілька років або довічно. Орієнтуються в цьому на цільові рівні ліпідів у сироватці крові:

Показник	Цільовий рівень
Загальний ХС	< 5,0 ммоль/л
ХС ЛПНЩ	< 2,6 ммоль/л
ХС ЛПВЩ	> 1,0 ммоль/л
ТГ	< 2,0 ммоль/л
Співвідношення загальний ХС/ЛПВЩ	< 4,0

Класифікація та номенклатура гіполіпідемічних препаратів

Статини	Секвестранти жовчних кислот	Фібрати
Аторвастатин, лова- вастатин, симваста- тин, розувастатин	Холестирамін, ко- лестипол, х'юарова смола	Гемфіброзил, фено- фібрат, клофібрат, етофібрат
Антиоксиданти		Інші засоби, зокрема й комбіновані*
прямої дії	непрямої дії	
Токоферол (вітамін Е), рутин (вітамін Р), аскорбінова кислота (вітамін С)	Метіонін, ліпоєва кислота, глутамінова кислота	Езетиміб, нікотино- ва кислота, омега-3- поліненасичені жир- ні кислоти, розуліп плюс* (розувастатин + езетиміб)

Статини (аторвастатин, ловавастатин та ін.) чинять гіполіпідемічну дію шляхом гальмування синтезу ХС в печінці за рахунок інгібування 3-гідроксил-3-метил-глутарил-коензим А-редуктази (β -ГОМК-редуктази). Цей ензим каталізує біосинтез ХС. Статини знижують рівень атерогенних ЛПНЩ + ЛПДНЩ в крові, ХС, ТГ, сприяють збільшенню числа ЛПВЩ-рецепторів у печінці. Також вони мають «неліпідні» (плейотропні) ефекти: поліпшують функцію ендотелію, запобігають тромбозу, стабілізують покриття атеросклеротичної бляшки, знижують запалення, пригнічують фіброз та гіпертрофію міокарда, підвищують перфузію та ангіогенез у серці.

Серед побічних ефектів статинів можна назвати рабдоміоліз – руйнування скелетних м'язів (для запобігання якого їх часто комбінують з коензимом Q_{10}). Протипоказано за тяжких гострих і хронічних уражень печінки. Застосовують статини на ніч.

Фібрати (фенофібрат, клофібрат тощо) активують ліпопротеїналіпазу, сприяють збільшенню числа ЛПНЩ-рецепторів, посилюють катаболізм ЛПДНЩ у печінці, переважно знижують вміст ТГ. Знижують агрегацію тромбоцитів і сприяють активації фібринолізу. Протипоказано за холецистити.

Секвестранти жовчних кислот (холестирамін, х'юарова смола) зв'язують у кишечнику жовчні кислоти, ХС та виводять їх з організму.

Х'юарова смола зменшує всмоктування вуглеводів (її застосовують не лише за атеросклерозу, але й за цукрового діабету 2 типу в осіб з ожирінням). За лікування цими препаратами інші ліки використовують не раніше, ніж через 3 години. Тривале використання секвестрантів жовчних кислот може викликати порушення балансу жиророзчинних вітамінів та остеопороз.

Кислота нікотинова у високих дозах пригнічує ліполіз у жировій тканині, синтез жирних кислот, ТГ, ЛПДНЩ та підвищує рівень ЛПВЩ. Також вона розширює судини й поліпшує мікроциркуляцію.

Антиоксиданти інгібують неферментативне пероксидне окиснення ліпідів мембран судинного ендотелію, стабілізують структуру та функцію клітинних мембран.

Препарати омега-3-поліненасичених жирних кислот підвищують виділення ХС через кишечник, посилюють катаболізм ХС у печінці.

Представником нового класу ліпідознижувальних речовин є **ezetиміб**, що селективно пригнічує абсорбцію ХС та відповідних рослинних стеролів у кишечнику. Його часто комбінують зі статинами.

Гіполіпідемічна терапія є складовою комплексної фармакотерапії низки захворювань серцево-судинної системи – ІХС, АГ тощо.

18.2. Кардіотонічні засоби

Серцева недостатність (СН) – це нездатність серця повною мірою виконувати свою насосну (скоротливу) функцію, а також забезпечувати організм необхідною кількістю кисню, що міститься в крові. СН не є самостійним захворюванням, це синдром, що виникає як результат різних захворювань (ревматизму, інфаркту міокарда тощо). Якщо СН прогресує протягом короткого часу (хвилини, години, дні), вона є *гострою* та виявляється набряком легень, серцевою астмою та кардіогенним шоком. Інші випадки відносять до *хронічної СН*.

Залежно від того, який шлуночок серця страждає більше в результаті хвороби, розрізняють *право-* та *лівошлуночкову СН*. У випадках правошлуночкової СН надлишковий об'єм рідини затримується в судинах великого кола кровообігу, унаслідок чого виникають набряки, насамперед у ділянці стоп. Крім цих ознак, для правошлуночкової СН характерні швидка стомлюваність (наслідок низького насичення крові киснем), набухання шийних вен, синюшність шкіри губ, кінчика носа, нігтів, слизових оболонок.

За лівошлуночкової СН рідина затримується в малому (легеневому) колі кровообігу, унаслідок чого кількість кисню, що надходить у кров, знижується. Виникають задишка, що посилюється за фізичного навантаження, тахікардія, застійні явища в легенях (хрипи), слабкість і швидка втомлюваність.

Для лікування СН застосовують лікарські засоби, що сприяють підвищенню скоротливості міокарда (кардіотоніки), інгібітори АПФ (див. далі), β -адреноблокатори, діуретики.

До **кардіотоніків** належать серцеві глікозиди (СГ) та неглікозидні кардіотоніки. СГ – стероїдні сполуки рослинного походження. Вони збільшують насосну функцію серця та сечовиділення, поліпшують переносність фізичних навантажень. СГ чинять вибірковий стимулювальний вплив на м'яз серця. З рослин, що містять СГ, найбільш відомі наперстянка, строфант, конвалія, горицвіт весняний. Назву «глікозиди» ці речовини отримали тому, що до їхнього складу входять залишки різних цукрів. Неглікозидні кардіотоніки мають інше походження та набір фармакологічних властивостей.

Класифікація та номенклатура кардіотонічних засобів

СГ наперстянки	Дигоксин, ланатозид (целанід)
СГ строфанту	Строфантин G
СГ конвалії	Корглікон, настойка конвалії
СГ горицвіту	Адонізид, настій трави горицвіту
Неглікозидні кардіотоніки	Амринон, мілринон, добутамін, глюкагон, кофеїн, епінефрин, камфора, сульфокамфокаїн, левосимендан

За швидкістю та тривалістю дії СГ класифікують на СГ швидкої та короткої дії – препарати строфанту (строфантин К) та конвалії (коргликон); СГ повільної та тривалої дії – препарати наперстянки шерстистої (дигоксин, целанід); СГ проміжної швидкості розвитку та тривалості ефекту – препарати горицвіту весняного (адонізид, настій трави горицвіту).

Механізм дії СГ зумовлений блокадою SH-груп ензиму Na^+, K^+ -АТФази, що насамкінець призводить до підвищення вмісту іонів Ca^{2+} в кардіоміоцитах. Підвищують гальмівний вплив блукаючого нерва, що пригнічує провідну систему серця та викликає брадикардію. СГ мають кардіотонічний ефект – систола стає сильною та короткою, діастола триває довше, сповільнюється провідність та посилюється збудливість міокарда (останнє є побічним ефектом – сприяє аритмії). Поліпшується скорочувальна здатність міокарда, збільшується діурез, зменшуються набряки, задишка.

Кардіотонічна дія СГ якісно відрізняється від кардіостимулювальної дії адреноміметиків епінефрину (адреналіну), ефедрину, добутаміну за впливом на енергетичний обмін міокарда. СГ сприяють накопиченню енергії в м'язі серця, а тривалі застосування препаратів з кардіостимулювальною дією виснажує міокард (добутамін стимулює β_1 -адренорецептори, епінефрин – α - та β -адренорецептори). Крім того, останні, на відміну від СГ, підвищують частоту серцевих скорочень, що також збільшує витрати енергії. Глюкагон збуджує глюкагонові χ -рецептори. Кофеїн, як і інші метилксантини, є антагоністом аденозинових рецепторів та інгібітором фосфодіестерази (ФДЕ). Камфора, сульфокамфокаїн, амрилон, мілринон є інгібіторами фосфодіестерази та підвищують рівень кальцію в міокарді. Левосимендан є селективним інгібітором ФДЕ III типу. Неглікозидні кардіотоніки застосовують для нетривалого лікування гострої та декомпенсованої хронічної СН тяжкого ступеня в разі неефективності традиційної терапії.

СГ застосовують як засоби патогенетичної, часто довготривалої терапії – строфантин та коргликон лише внутрішньовенно за гострої СН, дигоксин – за гострої та хронічної СН, адонізид – за хронічної СН. Настойка конвалії та препарати адонісу також мають седативні властивості, що їх використовують

за наявності станів із підвищеною тривожністю в пацієнтів із серцевими захворюваннями.

СГ мають малу широту терапевтичної дії, кумують (особливо препарати наперстянки) та за недотримання схеми лікування можуть викликати інтоксикацію (нудота, блювання, загальмованість, різка брадикардія, екстрасистолія, блокада серця, поява жовтих кіл перед очима та інші зорові порушення тощо). Токсичність СГ збільшується за гіпокаліємії (її часто викликають діуретики, що також застосовують за СН), тому для зменшення побічної дії СГ їх варто комбінувати з препаратами солей калію (аспаркам, панангін тощо). З препаратами кальцію СГ, навпаки, комбінувати вкрай небезпечно через ризик тяжкої аритмії з летальним наслідком. Антидотом за передозування СГ є донатори сульфгідрильних груп (унітіол, ацетилцистеїн та ін.), антитіла до дигоксину, очищеного від глобулінів (дигібід та ін.). Брадикардію та блокаду серця усуває атропін.

18.3. Антигіпертензивні засоби

Важливим енергетичним параметром серцево-судинної системи є *артеріальний тиск* (АТ). Тиск, що кров створює в артеріях, формується трьома основними чинниками: серцевим викидом (ударним та хвилинним об'ємом крові – УОК, ХОК), загальним периферичним опором судин (ЗПОС) та гідростатичним тиском крові (залежить від об'єму циркулюючої крові – ОЦК). ХОК переважно залежить від сили, частоти серцевих скорочень (ЧСС) та ОЦК. Зазначені фізіологічні показники є основними мішенями впливу препаратів, що їх застосовують за АГ.

АТ у стані спокою не повинен перевищувати 140/90 мм рт.ст. (за цукрового діабету – 130/80-85 мм рт.ст.). У чисельнику зазначено систолічний тиск у момент систоли (скорочення) шлуночків серця; у знаменнику – діастолічний під час їх розслаблення (діастоли). Нормальний АТ звичайно коливається в межах 110-130 / 70-80 мм рт.ст., дещо зростаючи з віком. Також викремлюють «високий нормальний» АТ – 130-139 / 80-89 мм рт.ст. (часто трапляється в людей дуже високого зросту, наприклад,

баскетболістів, волейболістів). Якщо АТ дорівнює чи перевищує 140/90 мм рт.ст., потрібно провести трикратний вимір у спокійній обстановці точним тонометром, зокрема з певним інтервалом часу (за добу, дві), та провести ретельне обстеження. Якщо в пацієнта є скарги на головний біль, неприємні відчуття або біль у ділянці серця, серцебиття, потрібно обов'язково виміряти АТ.

Гіпертонічна хвороба (есенційна гіпертензія) – це підвищення артеріального тиску (АТ) за відсутності очевидної причини. *Вторинна гіпертензія (або симптоматична артеріальна гіпертензія)* – це АГ з ідентифікованою причиною, що може піддаватися лікуванню зі втручанням, специфічним для цієї причини (захворювання нирок, наднирників, ЦНС тощо).

Артеріальну гіпертензію визначають у разі офісних значень систолічного АТ (САТ) > 140 мм рт. ст. та/або значень діастолічного АТ (ДАТ) > 90 мм рт. ст. Офісним називають АТ, вимірюваний під час консультації в лікаря. Зазвичай він дещо вищий, ніж за самостійного вимірювання пацієнтом (за рахунок фактора хвилювання, що підвищує симпато-адреналовий вплив).

Одне з ускладнень АГ – *гіпертонічний (гіпертензивний) криз*. Це різке, надмірне для певного пацієнта підвищення АТ, на тлі якого може розвинути інсульт, порушення серцевого ритму, інфаркт міокарда тощо. Гіпертонічний криз потребує невідкладного лікування.

Діагностичні критерії АГ наведено в таблиці:

Тиск	САТ, мм рт. ст.		ДАТ, мм рт. ст.
Оптимальний	<120	та	<80
Нормальний	120–129	та/або	80–84
Високий нормальний	130–139	та/або	85–89
АГ 1 ступеня	140–159	та/або	90–99
АГ 2 ступеня	160–179	та/або	100–109
АГ 3 ступеня	≥180	та/або	≥110
Ізольована систолічна АГ	≥140	та	<90

Важливо зазначити, що 30 % хворих з АГ мають нічні підвищення АТ («найтпікери»), а вдень АТ у них нормальний або незначно збільшений. Їм доцільно вживати антигіпертензивні препарати ввечері, щоб забезпечити максимальний нічний захист. Отже, за наявності скарг (головний біль, нудота, «мушки» перед очима тощо) потрібно робити добове моніторування АТ, щоб визначити оптимальний час застосування ліків.

Основні напрями лікування АГ – модифікація способу життя (зменшення вживання кухонної солі до 5 г/добу, зниження маси тала, відмова від тютюнопаління) та регулярне вжиття гіпотензивних засобів 1 ряду або комбінованих засобів. Значно рідше застосовують гіпотензивні засоби 2 ряду.

До препаратів 1 ряду для лікування АГ належать інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотенину II (сартани), β -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів (переважно похідні дигідропіридину) та діуретики (насамперед тіазидні та тіазидоподібні). До препаратів 2 ряду належать α -адреноблокатори, центральні α_2 -адреноміметики, агоністи імідазолінових рецепторів, міотропні спазмолітики, гангліоблокатори та ін.

Класифікація та номенклатура

Препарати, що зменшують активність симпатичної нервової системи	
<i>α_2-адреноміметики, агоніст імідазолінових рецепторів*</i>	<i>Симпатолітики</i>
Клонідину г/х, метилдофа, моксонідин*	Резерпін, раунатин
<i>β_1-адреноблокатори, β_1, β_2-адреноблокатори*</i>	<i>α_1-адреноблокатори, α, β-адреноблокатори*</i>
Пропранолол*, атенолол, бісопролол, метопролол, небіволол	Празозин, доксазозин, лабеталол*, проксодолол*

Судинорозширювальні та ін. засоби	
Інгібітори АПФ	Антагоністи рецепторів ангіотензину II
Каптоприл (капотен), еналаприл (едніт), лізіноприл (лізопрес), раміприл (трітаце), периндоприл (престаріум)	Лозартан калію, валсартан
Блокатори кальцієвих каналів, спазмолітичні засоби*	
Ніфедипін, амлодипін, лерканідипін	Дилтіазем, верапаміл, папаверину г/х*, бендазол (дибазол)*
Діуретики (сечогінні)	
Тіазидні та тіазидоподібні	Гідрохлортіазид, індапамід, хлорталідон, клопамід
Петльові	Фуросемід, торасемід
Препарати комплексного механізму дії	
Магнію сульфат	
Комбіновані гіпотензивні препарати	
Лоріста Н (лозартан + гідрохлоротіазид), енап Н (еналаприл + гідрохлоротіазид), Ко-Амлеса (периндоприл + індапамід + амлодипін)	Тонорма (атенолол + хлорталідон + ніфедипін), папазол (папаверину г/х + бендазол)

За фізіологічною спрямованістю антигіпертензивної дії розрізняють препарати центральної нейротропної дії (стреспротектори – анксіолітики, седативні, клонідин, агоністи імідазольових рецепторів, резерпін); препарати, що переважно зменшують роботу серця (β -адреноблокатори, верапаміл); препарати, що переважно розширюють судини (α -адреноблокатори, α, β -адреноблокатори, дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, спазмолітики); препарати, що переважно зменшують об'єм циркулюючої крові (діуретики); препарати комплексного механізму дії (сульфат магнію за парентерального введення).

Стреспротектори (анксіолітики, седативні) зменшують збудження ЦНС, запобігають активації симпатoadреналової системи, що сприяє зниженню АТ.

β -Адреноблокатори (див. розділ 12) чинять антиангінальний (за рахунок зменшення потреби міокарда в кисні),

антиаритмічний (зменшення збудливості серця та ЧСС) та антигіпертензивний ефекти. Ці препарати застосовують у разі ГБ, ІХС та тахіаритмії. Неселективні β -адреноблокатори протипоказано в разі бронхіальної астми, цукрового діабету та вагітності. β -Адреноблокатори входять до списку заборонених речовин та методів ВАДА.

α -Адреноблокатори (празозин, доксазозин, теразозин) блокують α_1 -адренорецептори, що розширює периферичні судини та зменшує їхній тонус (див. розділ 12). У результаті знижується АТ, що дозволяє використовувати ці препарати за ГБ. Крім того, вони поліпшують відтік сечі за аденоми простати.

Інгібітори АПФ (*каптоприл, еналаприл, лізиноприл* та ін.) – одна з найбільш застосовуваних груп гіпотензивних препаратів. Вони розширюють судини та знижують серцевий викид шляхом ремоделювання лівого шлуночка (тобто зменшують гіпертрофований лівий шлуночок, що знижує серцевий викид). У печінці постійно виробляється та вивільняється в кров білок ангіотензиноген. Під дією реніну (ензим, синтезується в нирках) з ангіотезиногену утворюється ангіотензин I, який під впливом АПФ перетворюється на ангіотензин II, що сильно звужує судини та підвищує АТ. Гальмування АПФ, відповідно, призводить до зменшення утворення ангіотензину II та зниження АТ. Крім того, пригнічення утворення ангіотензину II знижує рівень альдостерону – гормону надниркових залоз, що затримує іони Na^+ , воду та підвищує АТ. Побічним ефектом іАПФ є сухий кашель унаслідок накопичення брадикініну, що підвищує чутливість кашльових рецепторів. Протипоказано під час вагітності (ризик тератогенної дії).

Інгібітори АПФ використовують як препарати 1 ряду для лікування ГБ. Їх часто комбінують із сечогінними препаратами (гідрохлортіазид). Ці комбінації (енап НЛ та ін.) дозволяють впливати на декілька ланок патогенезу ГБ. Еналаприл належить до проліків: із нього в печінці утворюється активний метаболіт еналаприлат, який інгібує АПФ. За наявності хвороб печінки доцільніше застосовувати не еналаприл, а лізиноприл, що не потребує перетворення на активний метаболіт.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II (сартани) блокують рецептори ангіотензину II у гладкій мускулатурі судин,

надниркових залоз, НС, що зменшує ефекти ангіотензину II (зокрема вивільнення альдостерону та активацію симпатoadреналової системи) та призводить до зниження АТ. **Лозартан** **калію**, **валсартан** та їх комбінації з діуретиками (лоріста Н та ін.) – ефективні гіпотензивні засоби, особливо за непереносності іАПФ. На відміну від останніх, сартани не викликають сухого кашлю, але діють повільніше. Комбінувати сартани з іАПФ не можна. Протипоказано під час вагітності (терагенний ефект).

Блокатори кальцієвих каналів (БКК) пригнічують вхід іонів Ca^{2+} по кальцієвих каналах клітинних мембран із міжклітинного простору в м'язові клітини серця та кровоносних судин, що знижує тонус судин та АТ. Ефекти БКК залежать від локалізації дії та відповідно підгрупи певного препарату. БКК мають 3 підгрупи. Похідні дигідропіридину (**амлодипін**, **лерканідипін**, **ніфедипін**) впливають переважно на судини (знижують АТ за рахунок зменшення ЗПСС – антигіпертензивний, нефропротекторний ефекти), фенілалкіламіни (**верапаміл**) – на серце (переважно знижують ЧСС та ХОС – антигіпертензивний, атриаритмічний, антиангінальний ефекти), бензотіазепіни (**дилтіазем**) – на серце та судини (знижують ЗПСС та ХОС, здебільшого антигіпертензивний ефект). Амлодипін, лерканідипін та пролонговані форми ніфедипіну переважно використовують для лікування ГХ, короткодійні форми ніфедипіну – сублінгвально за гіпертонічних кризів, верапаміл – для лікування ІХС та миготливої аритмії, дилтіазем – за ІХС, ГХ та аритмії. Побічні ефекти БКК – почервоніння обличчя (ніфедипін), набряк гомілок, закрепи. На відміну від β -адреноблокаторів, БКК можна застосовувати в пацієнтів із хронічним обструктивним бронхітом, цукровим діабетом, виразковою хворобою.

Стимулятор центральних α_2 -адренорецепторів клонідин зменшує збудження ЦНС та симпатoadреналові впливи на серце й судини (див. розділ 12). Його зрідка використовують за всіх форм АГ (частіше на 3 стадії ГХ), інколи для усунення гіпертонічних кризів. Застосування клонідину обмежує побічна дія: часто викликає седацію, сухість у роті, може викликати ортостатичну

гіпотензію (значне зниження кровопостачання головного мозку із запамороченням аж до непритомності за різкого переходу з горизонтального до вертикального положення тіла; виникає за рахунок виразного розширення судин), за різкого припинення вживання – синдром скасування. Категорично заборонено застосовувати клонідин з алкоголем: виникає дуже глибоке пригнічення ЦНС до коми.

Моксонідин є селективним агоністом імідазолінових рецепторів. На відміну від клонідину, у нього практично відсутні синдром скасування, пригнічення ЦНС, взаємодія з алкоголем. Також він має цукрознижувальний та слабкий сечогінний ефект. Моксонідин застосовують за ГХ, він є препаратом вибору в пацієнтів з метаболічним синдромом (комплекс взаємопов'язаних порушень вуглеводного й жирового обміну, регуляції АТ: ожиріння, АГ, дисліпідемія та гіперглікемія).

Препарат вибору для лікування АГ у вагітних – агоніст α_2 -адренорецепторів альфа-метилдофа.

Ще однією групою антигіпертензивних засобів є міотропіні спазмолітики: бендазол, папаверин. Вони мають допоміжне значення через слабку спазмолітичну дію на судини, їх можна застосовувати за епізодичних підйомів АТ та м'якого перебігу АГ. Однак їхній ефект суттєво менший, ніж в описаних вище препаратів. Виразнішу гіпотензивну дію вони чинять за ін'єкційного введення, що використовують за гіпертонічних кризів. З урахуванням взаємного потенціювання дії застосовують комбінований препарат папазол (папаверин + дибазол).

За тяжких кризів застосовують магнію сульфат, що знижує АТ лише за парентерального (внутрішньом'язового, повільного внутрішньовенного) введення. Має седативний, протисудомний, спазмолітичний ефекти. За внутрішньовенного введення у високих дозах пригнічує ЦНС та порушує дихання. За перорального введення чинить осмотичну проносну та жовчогінну дію. Антидот магнію сульфату – кальцію хлорид.

Симпатолітики (див. розділ 12) через побічну дію застосовують рідко.

18.4. Антиангінальні засоби

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – гостре або хронічне ураження серця, викликане зменшенням або припиненням постачання крові до міокарда, що призводить до невідповідності між коронарним кровоплином і потребою серця в кисні. ІХС виникає на ґрунті атеросклерозу та тромбозу вінцевих судин. Клінічні прояви ІХС – безбольова ішемія міокарда, стабільна та нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда (ІМ), СН та раптова смерть.

Больовий синдром за ІХС пов'язаний з накопиченням в ішемізованих ділянках міокарда недоокиснених продуктів метаболізму (молочної, піровиноградної, вугільної, фосфорної кислот) та інших метаболітів.

Стенокардія (angina pectoris – «грудна жаба») – це клінічний синдром (комплекс симптомів), що виявляється відчуттям дискомфорту та болю в серці або за грудиною. Часто вона поширюється на ліве плече та руку. Напади стенокардії відбуваються переважно під час фізичного навантаження або психо-емоційного напруження. Супроводжуються страхом смерті, дискомфортом та болем у серці, стискальним, часом пекучим болем за грудиною з іррадіацією в ліву руку та шию тривалістю 5-10 хвилин.

Крайній ступінь ІХС – це ІМ, за якого виникає ішемічний некроз ділянки міокарда. За ІМ постачання частини серцевого м'яза кров'ю повністю припиняється через спазм або закупорку коронарної артерії тромбом з розвитком некрозу. ІМ супроводжується сильним і тривалим болем у грудній клітці, стискального або пекучого характеру, може іррадіювати в шию, нижню щелепу, плече, лопатку й руку, триває понад 15-20 хвилин. Біль слабо тамується нітрогліцерином у стандартних дозах або знов посилюється після закінчення дії нітрогліцерину.

Одне з найбільш тяжких ускладнень ІМ, що в 60-90 % випадків закінчується смертю – *кардіогенний шок*. Він розвивається в перші години після появи клінічних ознак ІМ, рідше в пізньому періоді.

Основні напрями фармакотерапії ІХС – зменшення роботи серця (та, відповідно, потреби серцевого м'яза в кисні), збільшення постачання кисню до серцевого м'яза та комбінація цих впливів.

Антиангіральні засоби підвищують кровообіг у міокарді, знижують потребу міокарда в кисні та позитивно впливають на його метаболізм. Ці засоби застосовують для запобігання та купірування нападів стенокардії, інфаркту міокарда та інших проявів ІХС.

Класифікація та номенклатура

Засоби, що підвищують постачання кисню та знижують потребу в ньому	
Нітровоазоділататори та нітра-топодібні препарати*	Нітрогліцерин, сустак-міте і форте, ериніт, ізосорбїду ди-нітрат, ізосорбїду мононітрат, молсидомін*
Засоби, що переважно знижують потребу серця в кисні	
β-адреноблокатори	Пропранолол, атенолол, ацебу-толол, метопролол, небіволол, бісопролол
Блокатори кальцієвих каналів	Верапаміл, дилтіазем
Блокатори глюкагонових χ-рецепторів	Аміодарон
Засоби, що підвищують постачання кисню до міокарда	
Валідол, дипіридамомл, карбокромєн	
Інші антиангіральні засоби	
Препарати метаболічної, анти-гіпоксантної, антиоксидантної дії	Мельдоній, триметазидін, кор-вітин

Нітрати чинять антиангіральний ефект шляхом утворення NO (є його джерелом). NO в нормі синтезується в ендотелії судин з аргініну, сприяє розширенню судин та запобігає агрегації тромбоцитів. Під впливом нітратів розширюються на-самперед венули, у них депонується кров, зменшується її по-вернення до серця, знижується переднавантаження на нього та систолічне напруження стінок лівого шлуночка. Водночас розширюються артерії та зменшується постнавантаження (опір серцевому викиду). Гемодинамічне розвантаження серця зни-жує його потребу в кисні та поліпшує перфузію.

Для купірування нападу стенокардії сублінгвально (під язик) застосовують **нітрогліцерин** – аерозоль, спиртовий розчин, таблетки. Доцільно комбінувати його з валідолом. Для запобігання нападів стенокардії застосовують інші препарати. Нітрати знижують АТ і рефлекторно підвищують ЧСС. Їхня побічна дія – головний біль, почервоніння обличчя, тахікардія, підвищення внутрішньоочного та внутрішньочерепного тиску.

До нітратів за тривалого застосування може виникнути толерантність. Щоб запобігти цьому, рекомендують переривчасте вживання препаратів з інтервалом 10-12 годин або одночасне застосування БКК, іАПФ, діуретиків. Іноді скасовують застосування нітрогліцерину на декілька днів і замінюють його препаратом з ніtratoподібним ефектом – молсидоміном.

Блокатор глюкагонових χ -рецепторів **аміодарон** чинить антиангінальну та антиаритмічну дію. Застосовують за ІХС, шлуночкової тахікардії, для профілактики раптової смерті у хворих з ІМ та шлуночковою екстрасистолією. Проте цей препарат містить значну дозу йоду, його не можна застосовувати у хворих із гіперфункцією щитоподібної залози.

БКК описано вище. У гострому періоді ІМ їх протипоказано.

Валідол (розчин ментолу в ізоментилвалеріановому ефірі) рефлекторно зі слизової оболонки рота розширює коронарні судини, збільшує кровопостачання серця. Застосовують валідол під язик. Ефект починається дуже швидко (протягом першої хвилини) і триває декілька хвилин, виявляється непостійно, відносно слабкий; значно поступається нітрогліцерину. Препарат має також седативний ефект. Валідол тонізує вени головного мозку, що сприяє зменшенню головного болю на тлі нітрогліцерину.

Дипіридамол (курантил) пригнічує агрегацію тромбоцитів, поліпшує реологічні властивості крові та розширює коронарні судини за рахунок накопичення аденозину. Проте він може викликати перерозподіл крові з ішемізованих ділянок міокарда на користь нормальних (синдром обкрадання). Застосовують украй обережно в разі хронічної ІХС.

Засоби метаболічної дії за ІХС мають допоміжне значення. **Триметазидин** сприяє збереженню енергетичного метаболізму

в клітинах, що потерпають від гіпоксії або ішемії, та запобігає зменшенню рівня внутрішньоклітинного АТФ. **Мельдоній** є попередником карнітину, підвищує толерантність до фізичного навантаження. Мельдоній та триметазидин внесено до списку заборонених субстанцій та методів ВАДА (належать до класу S4. Гормони та модулятори метаболізму). Спортсменам застосовувати мельдоній заборонено.

За гострого ІМ рекомендовано комплексне лікування – потужне знеболення (опіоїдні анальгетики), антитромботичне лікування (антиагрегенти, фібринолітики), антиаритміки, протишокові препарати (за кардіогенного шоку), протизапальні засоби (корвітин). Застосовують хірургічне лікування (зокрема стентування коронарних судин).

18.5. Антиаритмічні засоби

Аритмії серця – зміни ритмічності та частоти серцевих скорочень (тахікардія – прискорення, брадикардія – уповільнення). Нормою є синусовий ритм із ЧСС 60-85 ударів за хвилину. Водій нормального ритму – синусовий вузол провідної системи серця (рис. 18.1).

Аритмії зумовлено передчасними або позачерговими скороченнями передсердь і шлуночків або змінами послідовності їх збудження та скорочення (рис. 18.2).

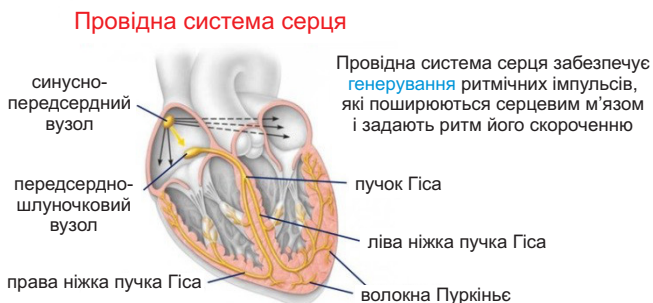


Рис. 18.1. Провідна система серця [<https://naurok.com.ua/prezentaciya-na-temu-sistema-krovoobigu-serce-budova-ta-funkci-robota-sercy-136107.html>]

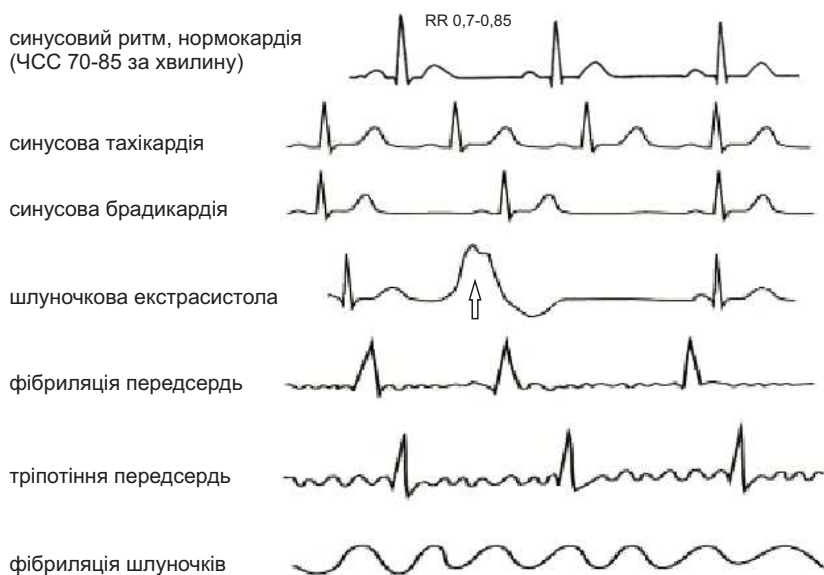


Рис. 18.2. Типи порушень серцевого ритму (електрокардіограма) [https://naurok.com.ua/prezentaciya-na-temu-sistema-krovoobigu-serce-budova-ta-funkci-robota-sercya-136107.html]

Екстрасистолія – це передчасне (позачергове) скорочення передсердь або шлуночків, викликане збудженням, що виникло поза синусового вузла. Унаслідок тяжких порушень серцевого ритму можуть виникнути мерехтіння або фібриляція – швидкі асинхронні скорочення серця, що може призвести до смерті. Причинами розвитку аритмії можуть бути захворювання серцево-судинної системи та інші хвороби (ендокринні, інфекційні хвороби, інтоксикації, порушення електролітного балансу, стрес, вроджені аномалії провідної системи серця, вживання тонізуювальних напоїв, алкоголю, деяких лікарських засобів тощо).

Для лікування аритмій застосовують антиаритмічні засоби. З-поміж них виокремлюють істинні антиаритміки (впливають на автоматизм, провідність і збудливість серця – класифікація за Vaughan Williams) та егіотропні засоби, що усувають причини аритмій (протизапальні, препарати, що впливають на електролітний обмін, вегетотропні, седативні, транквілізатори та ін.).

Класифікація та номенклатура істинних антиаритмічних засобів (за Vaughan Williams)

I клас	Блокатори натрієвих каналів (мембраностабілізатори)	
IA	Хінідину сульфат, аймалін, дизопірамід, новокаїнамід	
IB	Лідокаїн, дифенін, мексилетин	
IC	Етмозин, етаизин, флекаїнід	
II клас	β-Адреноблокатори	Пропранолол, атенолол, метопролол, окспренолол, небіволол, бісопролол
III клас	Інгібітори реполяризації (подовжують потенціал дії)	Аміодарон, орнід, соталол
IV клас	Блокатори повільних кальцієвих каналів	Верапаміл, галопаміл, дилтіазем

Механізм дії блокаторів швидких натрієвих каналів (I клас) зумовлений пригніченням автоматизму та збудливості. Препарати IA класу збільшують час реполяризації, IB класу – зменшують, а препарати IC класу – не впливають на нього. Ці препарати застосовують за екстрасистолії та ін. порушень ритму.

Механізми дії препаратів II, III та IV класів було описано вище (див. відповідні розділи).

Варто зазначити, що аміодарон (III клас антиаритмічних засобів) чинить брадикардичний ефект у результаті зниження автоматизму синусового вузла та не змінює внутрішньо-шлуночкову провідність. Після скасування препарату його дія триває декілька днів.

Будь-який антиаритмічний препарат можна застосовувати тільки за призначенням лікаря-кардіолога під контролем ЕКГ.

Окрім аритмій, трапляються блокади серця – порушення серцевої діяльності, пов'язані з уповільненням або припиненням проходження імпульсу по провідній системі серця. За місцем виникнення блокади бувають передсердні (синаатріальні), коли уповільнення проведення нервового імпульсу відбувається на рівні передсердь; передсердно-шлуночкові – порушення на рівні передсердно-шлуночкового вузла; внутрішньошлуночкові – порушення на рівні пучка Гіса та його ніжок.

За виразної брадикардії та блокад серця застосовують М-холіноблокатор атропіну сульфат, що зменшує парасимпатичний гальмівний вплив на провідну систему серця (див. розділ 12).

18.6. Сечогінні засоби

Діуретики (сечогінні засоби) підвищують сечоутворення (діурез), виводять надлишок іонів Na^+ та рідини з організму й усувають набряки. Зазвичай діуретики застосовують за набряків, ГХ, СН, цирозу печінки, отруєнь водорозчинними отрутами, глаукоми тощо.

Класифікація та номенклатура

Тіазидні та тіазидоподібні	Гідрохлортіазид, індапамід, хлорталідон, клопамід
Петльові	Фуросемід, торасемід, етакринова кислота
Інгібітори карбоангідрази	Ацетазоламід
Калійзберігальні	Спіронолактон, триамтерен, еплеринон, дроспіренон
Метилксантини	Теofilін, теобромін, кофеїн
Осмотичні	Манітол
Рослинного походження	Лист брусниці, лист мучниці, лист ортосифону, трава хвоща польового, канефрон*

Примітка: * – комбінований засіб

В основі сечоутворення лежать три фізіологічні процеси: клубочкова фільтрація, каналцева реабсорбція та каналцева секреція. Змінити інтенсивність сечоутворення можна насамперед шляхом впливу на клубочкову фільтрацію та каналцеву реабсорбцію. Проте більшість компонентів первинної сечі, що утворюється в процесі клубочкової фільтрації, надалі реабсорбується, тож вплив на діурез сечогінних засобів, що діють на етапі клубочкової фільтрації (метилксантини, рослинні діуретики), незначний. Основною ланкою дії сечогінних засобів є каналці нефрону.

До засобів, що переважно пригнічують каналцеву реабсорбцію та є інгібіторами активного транспорту натрію, належать інгібітори карбоангідрази, тіазидові, тіазидоподібні та петльові діуретики. Лікарські препарати, що впливають на нирки та викликають посилене виведення солей (особливо натрію) і води з організму, називають салуретиками.

До інгібіторів пасивного транспорту Na^+ належать осмотичні діуретики. Їхня дія починається в судинах (викликають дегідратацію тканин, що застосовують за набряку головного мозку, легень), тимчасово збільшують ОЦК.

Калійзберігальні діуретики за механізмом дії є антагоністами альдостерону.

За силою дії розрізняють потужні діуретики – петльові, осмотичні засоби, що зменшують реабсорбцію Na^+ на 10-15 %; середньої сили – тіазидові, тіазидоподібні (зменшують реабсорбцію Na^+ на 5-10 %) та слабкі – ацетазоламід, калійзберігальні (зменшують реабсорбцію Na^+ на 3-5 %).

За швидкістю та тривалістю ефекту сечогінні засоби бувають швидкої дії – петльові, осмотичні: початок дії від кількох хвилин до 1 год, ефект триває 2-8 (до 24) год; середньої швидкості та тривалості – інші сечогінні засоби.

Петльові діуретики чинять екстрену, сильну, короткотривалу діуретичну дію, знижують АТ. Застосовують за гострої та хронічної застійної СН з набряком легень, гіпертонічного кризу; ГХ з набряками та зниженим діурезом. Типова побічна дія – гіпокаліємія (слабкість у м'язах, втрата апетиту, болі в серці). Застосування разом з аміноглікозидними антибіотиками (гентаміцин, стрептоміцин тощо) заборонено: посилюється ото- та нефротоксичність.

Тіазидні діуретики діють повільніше, але триваліше. Ці засоби виразно зменшують чутливість судин до звужувальної дії адреналіну та є базовими в лікуванні АГ. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики часто застосовують у комбінаціях з іАПФ, сартанами, β -блокаторами та БКК. Побічна дія тіазидних діуретиків: гіпокаліємія, судоми м'язів нижніх кінцівок, порушення серцевого ритму, зменшення виведення сечової кислоти (протипоказано за подагри). Для профілактики гіпокаліємії салуретики треба застосовувати разом із препаратами калію

(аспаркам, панангін) або з калійзберігальними діуретиками чи іАПФ.

Калійзберігальні діуретики (спіронолактон та ін.) сприяють збереженню вмісту іонів K^+ у крові, тож їх не можна застосовувати з іАПФ, сартанами та препаратами калію через ризик гіперкаліємії. Їх часто комбінують із СГ або салуретиками.

Інгібітори карбангідрази знижують внутрішньоочний тиск, внутрішньочерепний тиск. Ацетазоламід застосовують перорально. Він знижує внутрішньоочний тиск завдяки зменшенню утворення внутрішньоочної рідини (карбоангідраза вільного тіла ока контролює цей процес), що використовують за гострого нападу глаукоми. Для тривалого лікування глаукоми ацетазоламід не підходить через системні побічні ефекти, тому для цього створено препарати аналогічного механізму дії (інгібітори карбоангідрази) у формі очних крапель (бринзоламід, дорзоламід).

Рослинні сечогінні препарати чинять м'який ефект, водночас мають протизапальні та антибактеріальні властивості, що застосовують за інфекцій сечовивідних шляхів. Канефрон чинить гіпоазотемічний ефект, що використовують за хронічної ниркової недостатності.

У спорті діуретики інколи намагаються застосовувати для зменшення маси тіла шляхом виведення рідини з організму, що загрожує дегідратацією. Більшість діуретиків внесено до списку заборонених субстанцій та методів ВАДА (належать до класу S5. Діуретики та маскувальні агенти): амілорид, ацетазоламід, буметанід, індапамід, етакринова кислота, канренон, метолазон, спіронолактон; тіазиди: гідрохлоротіазид, хлортіазид; тріамтерен; фуросемід; хлорталідон. Це поширюється на комбіновані з діуретиками засоби.

Тема 19. Антианемічні засоби, еритропоетини. Регулятори гемостазу

Кров – один із трьох компонентів внутрішнього середовища, що забезпечує нормальне функціонування організму. Двома іншими компонентами є лімфа і міжклітинна (тканинна) рідина, яка безпосередньо омиває клітини. Вивчає систему крові, а також досліджує причини та механізми розвитку її хвороб, методи їх розпізнавання, лікування та профілактики наука гематологія (грец. *haima* – кров, *logos* – вчення). Кров є рідкою сполучною тканиною, що складається з плазми та формених елементів (клітин): лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів та ін. Постійність складу крові забезпечує система кровотворення, до якої входять кістковий мозок, селезінка, лімфатичні вузли та вилочкова залоза.

У кістковому мозку дорослої людини відбувається кровотворення (гемопоез) – утворення клітин периферичної крові з поліпотентних стовбурових клітин (СК) у ході диференціювання (певної «спеціалізації») та дозрівання – розвитку незрілих форм у більш зрілі. Зі СК за регуляторних впливів гемопоетичних факторів та мікрооточення утворюються клітини, що започатковують дві основні лінії кровотворення – лімфоїдну (утворення різних видів лімфоцитів) та мієлоїдну (утворення всіх інших клітин крові). За подальшого диференціювання мієлоїдна лінія призводить до утворення попередників еритроцитів, тромбоцитів, гранулоцитів і моноцитів, які потім дозрівають у функціональні клітини крові.

Основний регулятор еритропоезу – еритропоетин (ЕП). Він виробляється в клітинах клубочків нирок, у плода та за патології нирок – у печінці та селезінці. Продукцію ЕП стимулює зниження вмісту кисню в нирковій тканині, що має місце за гіпоксії, анемії.

У рамках лімфоїдної лінії гемопоєзу утворюються попередники певних видів лімфоцитів. Інші стадії лімфопоєзу відбуваються переважно в тимусі, селезінці, лімфатичних вузлах і лімфоїдних фолікулах кишківника.

Основні функції крові

1. Транспортна – перенесення кисню, вуглекислого газу, поживних речовин, гормонів, медіаторів, електролітів, ферментів тощо.

2. Дихальна – перенесення кисню від легень до всіх органів, вуглекислого газу – від клітин до легень.

3. Трофічна – перенесення поживних речовин від органів травлення до органів.

4. Екскреторна – транспорт кінцевих продуктів обміну речовин (сечовини, сечової кислоти тощо), надлишку води, мінеральних речовин до органів виділення (нирки, потові залози, легені, кишківник).

5. Терморегуляторна – перенесення тепла від більш до менш нагрітих органів.

6. Захисна – забезпечення неспецифічного та специфічного імунітету; зсідання крові, що запобігає крововтраті в разі травм.

7. Регуляторна (участь у гуморальній регуляції) – доставляння гормонів та інших фізіологічно активних речовин від місць їх синтезу до органів-мішеней, що дозволяє регулювати багато фізіологічних функцій.

8. Гомеостатична – підтримання сталості внутрішнього середовища організму (кислотно-лужної рівноваги, водно-електролітного балансу тощо).

19.1. Засоби, що впливають на гемопоєз

Фармакологічна корекція порушень гемопоєзу

Порушення гемопоєзу виявляються зміною кількості, структури та функції клітин крові (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів) унаслідок дисбалансу процесів кровотворення та руйнування формених елементів.

Процес еритропоєзу (рис. 19.1) триває близько 7 діб. Щосекунди утворюється 2-2,5 млн еритроцитів. Порушення еритропоєзу

можуть виявлятися зниженням кількості еритроцитів та/або гемоглобіну (анемії) або підвищенням рівня еритроцитів у крові (еритремія). Розрізняють залізодефіцитну (гіпохромну), B_{12} - і фоліоводефіцитну (гіперхромну), постгеморагічну (після кровотеч, нормохромну), гемолітичну (пов'язану з руйнуванням еритроцитів та виходом гемоглобіну в плазму крові), а також – гіпо- та апластичну анемію (внаслідок спустошення кісткового мозку). Анемії знижують фізичну активність та заважають заняттям фізкультурою та спортом.

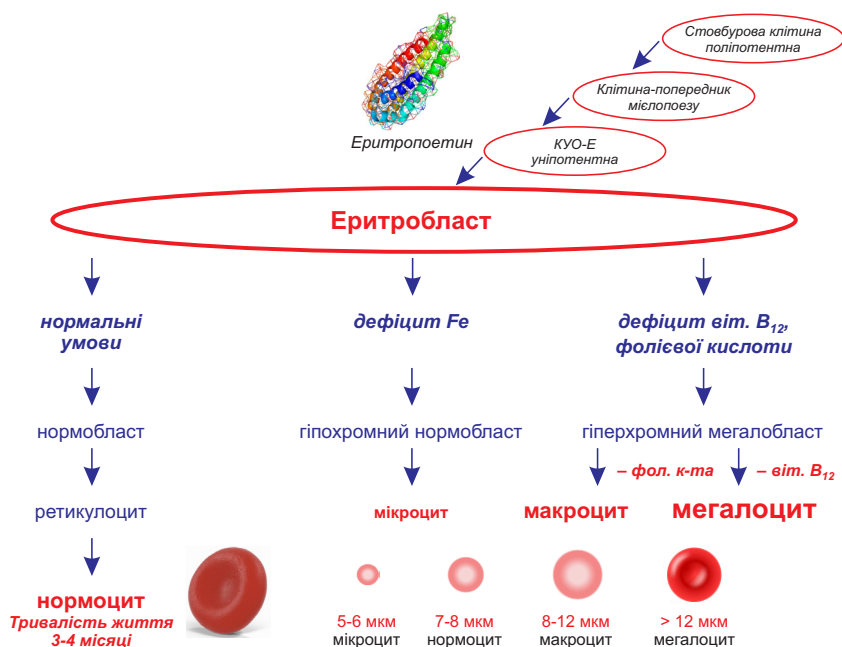


Рис. 19.1. Схема еритропоєзу

Анемії також класифікують за кольоровим показником (КП), що розраховують на підставі кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну – складного залізовмісного білка, що міститься в еритроцитах і транспортує кисень. КП віддзеркалює насиченість еритроцитів гемоглобіном. Виокремлюють нормохромну (КП = 0,8-1), гіпохромну (КП < 0,8) та гіперхромну (КП > 1) анемію.

Найбільш поширена залізодефіцитна анемія (ЗДА), на яку припадає 95 % всіх анемій. Вона характеризується зниженням

кількості заліза в крові, кістковому мозку та депо; порушен-
ням синтезу гемоглобіну й інших залізомістких білків, знижен-
ням кількості еритроцитів, трофічними порушеннями в орга-
нах і тканинах. Симптоми ЗДА зумовлено гіпоксією та пору-
шеннями трофіки: блідість шкіри та слизових оболонок, слаб-
кість, сонливість, ламкість нігтів, зміна смаку, запаморочення,
задишка тощо.

Нормальний вміст еритроцитів: чоловіки – $4-5,1 \times 10^{12}/\text{л}$,
жінки – $3,7-4,7 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобіну: чоловіки – 130-160 г/л,
жінки – 120-140 г/л. Залежно від виразності зниження рівня
гемоглобіну розрізняють три ступені тяжкості ЗДА:

- легкий – вміст гемоглобіну нижчий за норму, але вище 90 г/л;
- середній – гемоглобін у межах 90-70 г/л;
- тяжкий – рівень гемоглобіну менше 70 г/л.

Для лікування анемій залежно від етіології застосовують
різні препарати. За гіпохромних залізодефіцитних анемій ви-
користовують препарати Феруму, що сприяють підвищенню
вмісту гемоглобіну в еритроцитах та поліпшенню оксигенації
тканин, та аскорбінову кислоту, що стимулює всмоктування
заліза.

Класифікація та номенклатура препаратів, що впливають на еритропоез

Стимулятори еритропоезу	
<i>Препарати Феруму для ентерального та парентерального* введення</i>	Феруму фумарат, феруму сульфат, фе- руму глюконат, феруму лактат, феру- му(III) гідроксид полімальтозний комп- лекс, феруму сахарат, ферро-фольгама, феруму(III) гідроксид декстрановий комплекс (феррум-лек, венофер)*, фе- руму(III) гідроксид сахарозний комп- лекс – суфер)*
<i>Вітаміни</i>	Кислота аскорбінова, ціанокобаламін, фолієва кислота
<i>Рекомбінантні еритро- поетини людини</i>	Епоетини альфа, бета та омега
<i>Інгібітори еритропоезу</i>	Розчин натрію фосфату, міченого P^{32}

ЗДА виникає лише після виснаження депо заліза в організмі (печінка, селезінка). За мінімального вмісту заліза в депо неможливо вилікувати ЗДА лише дієтою. Тому ЗДА лікують препаратами Феруму, з яких залізо всмоктується в 15-20 разів більше, ніж з їжі. Перевагу треба надавати пероральним формам. Поліпшення стану хворого спостерігають через тиждень після початку застосування препаратів. Для відновлення запасів заліза в організмі необхідно продовжити лікування ще протягом 3 місяців після нормалізації КП у підтримувальній дозі. Препарати для внутрішнього застосування краще поєднувати з невеликими дозами аскорбінової кислоти, що поліпшує всмоктування заліза. Краще всмоктуються препарати Fe^{2+} . Препарати заліза краще вживати натще за годину до їди або через дві години після їди. За поганої переносності – під час їди.

Парентеральне введення препаратів заліза (суфер тощо) показано за непереносності або неможливості перорального вживання (наприклад, після резекції шлунка й тонкої кишки), порушення всмоктування заліза, масивних крововтрат, за необхідності швидкого насичення організму залізом.

Профілактично препарати заліза призначають вагітним, жінкам у період клімактеричних кровотеч, донорам, хворим після резекції шлунка, тонкого кишечника, а також хворим з порушеннями всмоктування заліза із ШКТ.

Побічні ефекти цих препаратів – нудота, дискомфорт у ділянці шлунка, спастичні болі в животі, закрепи або діарея. Ці ефекти зазвичай дозозалежні та минають після зниження дози або вживання під час чи відразу після їди. У пацієнтів, що застосовують препарати заліза перорально, калові виділення чорні; цей ефект може утруднити виявлення кровотечі в ШКТ.

За парентерального введення препаратів заліза можуть бути припливи крові до обличчя, запаморочення, головний біль, тахікардія, біль у попереку, суглобах; озноб, лихоманка, кропив'янка, флебіти (запалення вен), біль за грудиною. У тяжких випадках можлива алергічна реакція аж до анафілактичного шоку. За передозування препаратів заліза використовують антидот – дефероксамін, що утворює хелатні комплекси з іонами Феруму.

B_{12} -дефіцитна та фолієводефіцитна анемії – це гіперхромні анемії, зумовлені дефіцитом вітаміну B_{12} та/або фолієвої кислоти. Вони характеризуються наявністю в кістковому мозку великої кількості крупних незрілих попередників еритроцитів – мегалобластів (рис. 19.1). Інша назва B_{12} -дефіцитної анемії – перніціозна (лат. *perniciosus* – згубний, небезпечний) або злаякісна анемія – віддзеркалює суть захворювання, адже за відсутності специфічного лікування закінчується летально. Для лікування застосовують парентерально препарат вітаміну B_{12} (ціанокобаламін, див. «Роль вітамінних препаратів та мікроелементів у підготовці спортсменів»). Тривалість лікування визначають індивідуально. Ціанокобаламін відіграє велику роль не лише в процесах поділу клітин, а і в утворенні мієлінової оболонки нервів, тому його широко застосовують у неврології (неврити, невралгії, нейропатії тощо), він чинить знеболювальну дію та поліпшує проведення нервових імпульсів.

Фолієва кислота міститься в рослинній їжі (листовий салат, шпинат, петрушка тощо), у м'ясі, яйцях, печінці, молочних продуктах, дріжджах. У невеликих кількостях фолієву кислоту синтезує кишкова мікрофлора. Її фармакологічні властивості докладно обговорено в розділі «Роль вітамінних препаратів та мікроелементів у підготовці спортсменів». Для лікування анемії, спричиненої дефіцитом фолієвої кислоти, її використовують перорально.

Гіпо- та апластичні анемії поєднують групу захворювань, основною рисою яких є функціональна недостатність кісткового мозку. Спостерігають виснаження кісткового мозку з глибоким порушенням його функції, що супроводжується виразною анемією, лейкопенією та тромбоцитопенією. Гіполастична анемія характеризується помірним порушенням процесів проліферації та диференціації кровотворних елементів. Основні скарги хворих на слабкість, підвищену стомлюваність, задишку, серцебиття. За апластичної анемії буває глибше пригнічення кровотворення. За гострих варіантів перебігу гіпо- і апластичних анемій типові носові кровотечі, кровоточивість ясен, тривалі та рясні менструації, підвищення температури. Характерна блідість шкірних покривів із жовтяничним відтінком шкіри.

За гіпо- та апластичних анемій, а також за патології нирок, у яких синтезується еритропоетин, застосовують рекомбінантні еритропоетини людини – епоетини альфа, бета та омега. Вони компенсують дефіцит ендogenous еритропоетину та стимулюють проліферацію та диференціацію клітин еритроцитарного паростка кісткового мозку, активують поділ клітин-попередників еритроцитів, підвищують вихід ретикулоцитів із кісткового мозку. Результатом є збільшення кількості еритроцитів, ретикулоцитів, вмісту гемоглобіну. Період напіввиведення еритропоетинів – близько 69 год. Застосовують їх за анемій ниркового походження (наприклад, за хронічної хвороби нирок). Шляхи введення – підшкірний, внутрішньовенний. Типові побічні ефекти – артеріальна гіпертензія, гіперволемія, алергічні реакції.

Еритропоетини, дарбепоетини (dEPO); сполуки на основі еритропоетинів [EPO-Fc, метоксиполіетиленгліколь-епоетин бета (CERA)]; EPO-міметики та їх сполуки (наприклад, CNTO-530, пегінесатид) належать до групи S2. Пептидні гормони, що входить до списку заборонених речовин та методів ВАДА в змагальному та позазмагальному періодах. Використання еритропоетинів як допінгу зумовлено здатністю збільшувати кількість еритроцитів та збільшувати кисневу ємність крові. Відповідно, більше кисню може доставлятися тканинам (особливо м'язовій), що збільшує працездатність організму. За використання як допінгу еритропоетини небезпечно підвищують вміст еритроцитів у крові. Це сповільнює кровообіг, збільшує її в'язкість і тромбоутворення – всі ці фактори посилюють навантаження на серце, можлива тромбоемболія з летальним наслідком, особливо на тлі втрат рідини (потіння, мале споживання води тощо).

Нормохромні анемії лікують шляхом переливання однієї групової крові, еритроцитарної маси та кровозамінників.

За еритремії (пухлинне захворювання червоного паростка кісткового мозку з аномально високим вмістом еритроцитів у крові) використовують інгібітор еритропоезу, радіофармацевтичний препарат розчин натрію фосфату, міченого фосфором-32.

19.2. Засоби, що впливають на гемостаз

Рідкий стан крові та цілісність судинного русла є необхідними умовами життєдіяльності організму. Його забезпечує баланс між згортальною та протизгортальною системами. За порушення цілісності кровоносних судин підвищується згортання крові з подальшим утворенням кров'яного згустку (тромб), що закупорює місце ушкодження та запобігає крововтраті.

Згортання, або зсідання крові (гемокоагуляція) з утворенням тромбу – захисна реакція, спрямована на збереження крові в організмі (рис. 19.2).

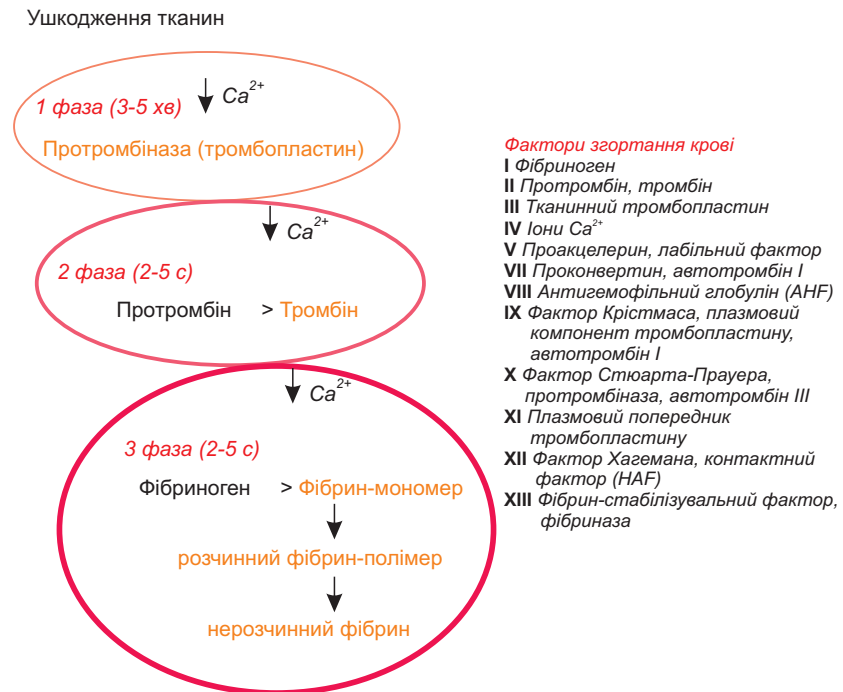


Рис. 19.2. Схема каскадного механізму зсідання крові (продукт попередньої фази каталізує наступну)

У коагуляційному каскаді беруть участь фактори зсідання крові – білки, що синтезуються в печінці. Утворення тромбу запобігає загибелі від крововтрати в разі травми судин. У зупинці кровотечі беруть участь 2 механізми: судинно-тромбоцитарний та коагуляційний. Судинно-тромбоцитарний гемостаз забезпечує зупинку кровотечі з дрібних судин (у здорової людини протягом 1-3 хвилин). Цей процес зумовлений звуженням судин та його механічною закупоркою агрегатами тромбоцитів – «білим тромбом». Але тромби можуть утворюватися і за відсутності механічного поранення судин, насамперед за варикозного розширення вен та венозної недостатності іншої етіології, за атеросклеротичного ураження артерій тощо. У цих випадках тромбоутворення втрачає захисне та набуває патогенетичного значення. Наприклад, тромбоз коронарних судин призводить до ішемії міокарда та його інфаркту, мозкових – до порушення мозкового кровообігу, артерії сітківки – до втрати зору.

У різних сферах медицини застосовують лікарські засоби, що протидіють тромбозу (**антитромботичні**) та кровотечам (**антигеморагічні, кровоспинні**).

Класифікація та номенклатура препаратів, що впливають на гемостаз

Антитромботичні засоби	
Антикоагулянти прямої дії <i>Для системного застосування</i>	Гепарин*, надропарин кальцію**, еноксапарин**, дабігатран [#] , ривароксабан [#]
<i>Місцевої дії</i>	Мазь гепаринова
Антикоагулянти непрямої дії	Ацекумарол, етилбіскумацетат, варфарин
Фібринолітики	Фібринолізин, урокіназа, стрептокіназа, альтеплаза
Антиагреганти	Кислота ацетилсаліцилова, дипіридамо́л, тиклопідин, клопідогрель, індобуфен, пентоксифілін

Антигеморагічні засоби	
Коагулянти прямої дії	Фібриноген, тромбін
Коагулянти непрямой дії	Фітоменадіон, вікасол
Інгібітори фібринолізу	Амінокапронова, транексамова кислоти, аprotинін
Стимулятори агрегації тромбоцитів	Ельтромбопаг
Препарати, що підвищують в'язкість крові	Желатин медичний
Інші кровоспинні засоби, зокрема для місцевого застосування, гемостопи	Кальцію хлорид, кальцію глюконат, етамзилат, водяного перцю екстракт, кропиви листя, аскорбінова кислота, аскорутин, губки гемостатичні, целокс, ревул, плантор

Примітка: * – високомолекулярні гепарини; ** – низькомолекулярні гепарини; # – нові оральні антикоагулянти (НОАК)

Для профілактики лікування тромбозів та тромбоемболії, що часто виникають після оперативних втручань, інфаркту міокарда та інших захворювань, застосовують антитромботичні препарати. До них належать антикоагулянти прямої та непрямой дії, антиагреганти та фібринолітичні засоби.

Антикоагулянти перешкоджають утворенню фібрину – білкового каркасу тромбу. Вони бувають 2 груп: антикоагулянти прямої та непрямой дії. До **антикоагулянтів прямої дії** належать гепарини та нові оральні антикоагулянти (НОАК). Вони активні *in vivo* та *in vitro*, діють швидко, не схильні до кумуляції.

Гепарин утворюється в опасистих клітинах, базофілах печінки, легенів, слизової оболонки ШКТ. За рахунок негативного заряду він зв'язується з позитивно зарядженими NH_2 -групами ендogenous антикоагулянту антитромбіну III та активує його. Також створює на поверхні тромбоцитів та ендотелію негативний заряд. Чинить антитромботичний ефект за рахунок прямої антикоагулянтної, антиагрегантної та фібринолітичної дії. Знижує вміст ліпідів у крові (активує ліпопротеїніпазу) – чинить антиатеросклеротичний ефект; пригнічує проліферацію гладеньком'язових клітин і знижує проникність стінки

судин. Застосовують в/в, підшкірно для профілактики та лікування артеріальних і венозних тромбозів (зокрема за тяжкого перебігу коронавірусної хвороби), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), ІХС: стабільної стенокардії, інфаркту міокарда; у разі протезування клапанів серця та переливання крові. Гепаринову мазь/гель застосовують місцево для лікування захворювань поверхневих вен, травм та забиття, підшкірних гематом, травм та розтягнень м'язово-сухожильних і капсуло-зв'язкових структур. За передозування гепарину виникають кровотечі, як антидот застосовують протаміну сульфат.

Перевагою **низькомолекулярних гепаринів** є більша тривалість дії (їх призначають 1-2 рази на добу, а не 3-6, як високомолекулярний гепарин), вища біодоступність за підшкірного введення (близько 90 %). Вони мають менше побічних ефектів, ніж високомолекулярний гепарин. Показання аналогічні.

НОАК (ривароксабан, дабігатран) використовують перорально 1 раз на добу. Вони швидко всмоктуються в ШКТ незалежно від вжиття їжі (біодоступність 50-80 %). Показано для профілактики венозних тромбоемболій після ендопротезування крупних суглобів та для профілактики інсульту в разі фібриляції передсердь. Переважають гепарини зручністю застосування. Антидот за передозування дабігатрану, ідаруцизумаб, застосовують за наявності загрози життю або неконтрольованої кровотечі (швидке усунення антикоагулянтного ефекту). Антидот для ривароксабану, андексанет альфа, в Україні не зареєстровано.

До **антикоагулянтів непрямої дії** належать синкумар, варфарин тощо. Вони є антагоністами вітаміну К, необхідного для утворення протромбіну в печінці. Ці препарати діють лише *in vivo*, вживають їх перорально, вони мають латентний період дії (до 1 доби), ефект зберігається 2-4 дні, кумують. Лікування проводять під контролем протромбінового часу, а краще – МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Показання: для тривалої профілактики та лікування тромбозів різної локалізації, у хірургії (для запобігання тромбоутворенню після операції), за фібриляції передсердь. Антидот за їх передозування – водорозчинний препарат вітаміну К вікасол.

Фібринолітичні засоби руйнують фібрин, що розсмоктує свіжі тромби. Вони бувають неселективні та селективні. Неселективні (фібринолізин, стрептокіназа, урокіназа) каталізують лізис не лише фібрину тромбів, а і фібриногену крові; можуть викликати кровотечі. Селективні (альтеплаза тощо) каталізують лізис фібрину в тромбі, рідко викликають кровотечі. Показано в гострому періоді інфаркту міокарда, ТЕЛА, ішемічного інсульту.

Антиагреганти інгібують агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, зменшують їхню здатність до склеювання та прилипання (адгезії) до ендотелію кровоносних судин. Їх розрізняють за механізмом дії:

1) інгібітори синтезу тромбоксану А₂: інгібітори ЦОГ-1 (кислота ацетилсаліцилова в малих дозах – 75-150 мг); інгібітори ЦОГ і тромбоксансинтази (індобуфен);

2) інгібітори фосфодіестерази тромбоцитів та аденозиндезамінази (дипіридамо́л);

3) антиагреганти, які заважають дії АДФ та інших індукторів агрегації тромбоцитів – тромбіну, серотоніну (клопідогрел, тиклопідин, пентоксифілін).

Ці препарати показано для профілактики тромбозів у хворих на інсульт, за будь-якої операції на серці (особливо протезування серцевого клапана), за ІХС (за нападу стенокардії треба випити ацетилсаліцилову кислоту (75-100-125-150 мг) та клопідогрель, а також нітрогліцерин), за наявності коронарних стентів, у хворих з хворобою периферичних артерій тощо.

Дипіридамо́л не можна застосовувати за гострого інфаркту міокарда, бо він може викликати синдром обкрадання, розширюючи вінцеві судини переважно в неушкоджених ділянках серця та скеровуючи потік крові туди.

Пентоксифілін поєднує властивості антиагреганта й периферичного вазодилатора. Він гальмує агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, зменшує концентрацію фібриногену в плазмі крові та посилює фібриноліз, поліпшує гемореологічні властивості, мікроциркуляцію, особливо в кінцівках; розширює судини, зменшує загальний периферичний судинний опір. Ефективний за трофічних розладів на тлі ураження вен або

порушення мікроциркуляції, облітерувального атеросклерозу та ендартеріїту, хвороби Рейно тощо.

Отже, антикоагулянти застосовують для лікування та профілактики тромбозів і тромбоемболій, фібринолітики – для лізису вже наявного тромбу; антиагреганти – здебільшого для профілактики тромбозів. Основний побічний ефект препаратів цих груп – кровотечі та крововиливи.

За кровотеч використовують **гемостатичні засоби**.

Коагулянти прямої дії прискорюють процес зсідання крові шляхом безпосередньої участі в ньому. Фібриноген – попередник фібрину (білкової основи тромбу) застосовують в/в за гіпофібриногенемії; тромбін – лише місцево (за введення в кров негайно спричинить тромбоз). **Коагулянти непрямої дії** посилюють утворення факторів зсідання крові в печінці (аналоги вітаміну К).

Інгібітори фібринолізу запобігають руйнуванню тромбів фібринолізином. Амінокапронова кислота має протишокову активність, стимулює знешкоджувальну функцію печінки, а за місцевого застосування чинить протівірусний ефект. Застосовують за хірургічних втручань на органах з високою фібринолітичною активністю (мозок, печінка, легені, селезінка), у разі виразкових кровотеч, кровотеч унаслідок вірусних захворювань, за масивних переливань консервованої крові, передчасного відшарування плаценти.

Стимулятори агрегації тромбоцитів використовують за кровотеч, викликаних тромбоцитопенією, функціональною неповноцінністю тромбоцитів.

Желатин медичний підвищує в'язкість крові, що сприяє тромбоутворенню.

Препарати кальцію беруть участь у всіх етапах утворення тромбу, зміцнюють стінку судин. Ефективні за в/в введення. Кальцію хлорид використовують за геморагічних васкулітів, за легеневих, шлункових, носових, маткових кровотеч та кровотеч, пов'язаних зі зниженням кальцію в плазмі крові (після переливання великих кількостей цитратної крові, плазмозамінників).

Етамзилат посилює взаємодію тромбоцитів з ендотелієм, зменшує проникність судин, стимулює утворення тромбопластину. Цей ефект за в/в введення починається через 5-15 хвилин,

за перорального – через 3 години. Показано за кишкових, маткових та легеневих кровотеч; геморагічного діатезу, операцій на ЛОР-органах; діабетичних ураження судин ока.

Перекис водню є антисептиком, а також прискорює утворення фібрину. **Губки гемостатичні** різного складу та перекис водню застосовують місцево за капілярних та паренхіматозних кровотеч (локально посилюють тромбоутворення шляхом гемокоагуляції).

Для зменшення підвищеної проникності судин, особливо за наявності геморагій, використовують препарати вітаміну С (аскорбінову кислоту), а також флавоноїди (рутин, аскорутин, кверцетин, вітамін Р), венорутон і троксевазин у різних лікарських формах (капсули, гель, розчини).

Рослинні гемостатики прискорюють зсідання крові, зміцнюють судинну стінку. Вони чинять слабку гемостатичну дію, тому їх використовують за легких кровотеч (носові, гемороїдальні, маткові тощо).

Гемостопи – контактні гемостатики, що їх застосовують місцево в разі зовнішніх кровотеч (зокрема артеріальних). Вони мають не фізіологічний, а фізико-хімічний механізм дії, не впливають на процеси зсідання крові. Під час контакту з кров'ю вони поглинають воду, набухають (кров втрачає здатність текти) і так сприяють швидкому (декілька хвилин) утворенню згустку. Ці засоби мають особливе значення у військовій медицині, за надзвичайних ситуацій, що викликали травми та кровотечі.

Тема 20. Засоби для корекції лімфатичної та венозної недостатності

Лімфатична система складається з лімфатичних судин і лімфоїдних органів. Лімфатичні судини поділяються на капіляри, судини та протоки, що впадають у венозне русло на рівні венозного кута (між яремною та підключичною венами). Ця система незамкнена: кінці лімфатичних капілярів відкриваються в міжклітинний простір, що дозволяє дренувати тканинну рідину.

Грудна лімфатична протока збирає лімфу від $3/4$ тіла: його нижньої половини, лівої половини голови, шиї, грудної клітки та розміщених тут органів, від лівої руки. Права лімфатична протока збирає лімфу від $1/4$ тіла: від правої половини голови, шиї, грудної клітки й розміщених тут органів та від правої руки. У більшій частині тіла (тулуб, кінцівки) лімфа тече проти сили тяжіння, тому, як і кровоплин у венах, цей рух повільніший, ніж в артеріях.

Поверхневі лімфатичні судини формуються з лімфатичних капілярів шкіри та підшкірної клітковини й розміщуються поблизу підшкірних вен. У рухомих місцях тіла, поблизу суглобів, лімфатичні судини розгалужуються та знову з'єднуються, утворюючи колатеральні шляхи. Вони забезпечують неперервність відтоку лімфи за зміни положення тіла, навіть коли під час згинання чи розгинання в суглобах окремі лімфатичні судини перетискаються. Лімфатичні вузли розташовані в рухомих місцях (на згинальній поверхні суглобів), що сприяє руху лімфи.

Функції лімфатичної системи: дренажна; транспортна, абсорбувальна, кровотворна, імунна, гомеостатична. За недостатності лімфатичної системи рух лімфи уповільнюється, виникає лімфедема – лімфатичний набряк, що активує фіброblastи з подальшим розвитком фіброзу шкіри та підшкірної клітковини.

Вени (особливо у верхніх та нижніх кінцівках) мають клапани, що перешкоджають зворотному руху крові. Ці клапани дозволяють крові рухатись тільки в один бік – до серця, і запобігають відтоку крові із серця. Клапани розташовані в більшості вен малого, середнього та великого калібру, однак у найбільших венах вони відсутні. Особливо багаті на клапани вени нижніх кінцівок, у яких рух крові відбувається проти сили тяжіння, створюючи можливість застою та зворотного плину. Багато клапанів розташовано у венах верхніх кінцівок, менше – у венах стінок тулуба та ший.

Тиск крові у венах невеликий, кровоплин у них відносно стабільний. На нього суттєво впливають зовнішні фактори: дихальні рухи та від'ємний тиск у грудній порожнині, присмоктувальна дія серця під час діастолі, скорочення м'язів, натягнення фасцій, з якими пов'язані вени. Всі ці чинники сприяють постійному притоку крові до серця. Завдяки низькому тиску крові та розтягненню стінок вени виконують резервуарну функцію. Венозна система містить близько 2/3 всієї крові в організмі.

У людини масою 70 кг добовий об'єм рідини, що надходить в інтерстицій, складає близько 20 л, з яких 75 % вени повертають назад у кров, а 25 % дренує лімфатичне русло.

З-поміж патологій венозної системи найчастіше трапляється хронічна венозна (або лімфатична та венозна) недостатність нижніх кінцівок, або варикозне розширення вен нижніх кінцівок. Це розширення поверхневих вен зумовлене недостатністю клапанів вен та порушенням кровоплину в них.

Термін «варикоз» походить від лат. *varix* – здуття. В основі розвитку хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок лежить зниження скоротливості гладеньких м'язів венозної стінки, патологічне розширення (розтягнення) вен і недостатність венозних клапанів.

Основні ознаки варикозної хвороби:

- ✓ наявність на ногах невеликих судинних змін (у вигляді сіточки та судинних зірочок);
- ✓ візуальна зміна підшкірної вени (її деформація, наявність вузликів, подовжень тощо);
- ✓ додаткові симптоми (важкість у ногах, нічні судоми, набряклість стоп та гомілок надвечір).

Розрізняють 4 стадії варикозного розширення вен нижніх кінцівок (рис. 20.1):

I стадія – компенсована, найчастіше бувають лише косметичні дефекти, зумовлені наявністю підшкірних вузлів, суб'єктивні відчуття можуть не турбувати;

II стадія – субкомпенсована, скарги можуть бути мінімальними, пов'язані переважно з підвищеною втомлюваністю та набряккістю ніг до вечора, онімінням та поколюванням у стопах;

III стадія – декомпенсована (без ускладнень), характеризується помітними клінічними проявами порушень трофіки шкіри на гомілці (порушення чутливості, осередки зі зміненою пігментацією);

IV стадія – декомпенсована (з ускладненнями); періодичні утворення трофічних виразок, хронічний тромбофлебіт, кровотеча, лімфостаз тощо.



Рис. 20.1. Стадії розвитку варикозної хвороби: 1 – судинні зірочки; 2 – ретикулярний варикоз вен; 3 – варикозне розширення вен; 4 – хронічна венозна недостатність; 5 – трофічні виразки [<https://flebolog.ua/entsiklopediya/venoznaya-nedostatochnost/>]

Варикозному розширенню вен та розвитку венозної недостатності можуть сприяти заняття деякими видами спорту, за яких ноги тривалий час перебувають у вертикальному положенні, нижня частина тіла перебуває під сильним навантаженням, має місце потужний ударний вплив на ноги. До таких видів належать важка атлетика, паверліфтинг (значне навантаження на ноги, що збільшує тиск у венах, погіршує кровообіг); біг (особливо високої інтенсивності, по твердій поверхні); повторні сильні удари ніг (футбол, баскетбол тощо). Також варикозу та венозній недостатності можуть сприяти тренування високої інтенсивності (з великою кількістю стрибків, зокрема зі скакалкою, силові тренування з великим навантаженням на ноги). Особам з порушеннями венозного кровообігу в нижніх кінцівках зазначені види спорту та тренування не рекомендовано.

Для лікування лімфатичної та венозної недостатності застосовують засоби, що зменшують пошкодження вен, знижують проникність венул, перешкоджають набряку, запаленню, порушенням мікроциркуляції та подальшому пошкодженню навколишніх тканин; препарати змішаної дії, ангіопротектори, антиагреганти, антикоагулянти тощо.

Класифікація та номенклатура

Венотоніки	Дигідроерготамін, дигідроерготоксин
Ангіопротектори Капіляростабілізуювальні засоби, зокрема комбіновані*	Рутин, троксерутин, гідросмін (веносміл), діосмін (флебодія), есцин, екстракт Гінкго білоба, трибенозид (глівенол), діосмін + гесперидин (детралекс, нормовен)*, цикло-3-форте (екстракт іглиці + гесперидин + аскорбінова кислота)*, індовазин (індометацин + троксерутин)*
Веносклерозувальні препарати	Етоксисклерол
Антиагреганти	Кислота ацетилсаліцилова (دوزи 75-150 мг), дипіридамо́л (курантил), тиклопідин, клопідогрель, пентоксифілін (трентал)
Антикоагулянти	Гепарин (Ліотон гель)

Фармакологічні властивості дигідроерготаміну, дигідро-ерготоксину розглянуто в розділі 12.

Рутин (вітамін Р) зменшує ексудацію рідкої частини плазми крові та проникнення клітин крові через судинну стінку. Троксерутин також виявляє Р-вітамінну активність, має виразні ангіопротекторні властивості, зменшує судинно-тканинну проникність та «ламкість» капілярів, сприяє нормалізації мікроциркуляції та трофіки тканин, зменшує застійні явища у венах та паравенозних тканинах, виявляє протинабрякову та протизапальну дію, поліпшує периферичний кровообіг, мікроциркуляцію та трофіку тканин.

Гідросмін під впливом мікрофлори кишківника метаболізується до гідросметину, що є діючою речовиною із венотонізуювальною та протинабряковою активністю, поліпшує гемо-реологічні властивості (збільшує здатність еритроцитів деформуватися, зменшує в'язкість крові), діє на веномоторний тонус (стимулює скорочення гладенької мускулатури венозної стінки), поліпшує циркуляцію лімфи (викликає дилатацію лімфатичних проток та збільшує швидкість плину лімфи, поліпшуючи лімфатичний відтік).

Діосмін під впливом мікрофлори кишківника метаболізується до діосметину, який адсорбується та є діючою речовиною з венотонізуювальною дією. Судинозвужувальна дія діосміну стосується лише венозного та лімфатичного русла, він не впливає на тонус артерій. Його часто комбінують з гесперидином, який метаболізується до гесперетину. Гесперидин поряд із власною венотонізуювальною та ангіопротекторною дією посилює ефекти інших флавоноїдів, як-от діосміну. Ця комбінація (нормовен, детралекс тощо) чинить венотонічну та ангіопротекторну дію, зменшує розтяжність вен та веностаз, поліпшує мікроциркуляцію, чинить протизапальну дію, знижує проникність капілярів і поліпшує лімфатичний дренаж, збільшуючи відтік лімфи.

Есцин (препарат кінського каштану) та рускус (екстракт іглиці) також чинять протинабрякову, венотонічну, протизапальну дію, проте рускус має ще лімфотропні властивості та підвищує артеріальний тиск.

Гінкго білоба екстракт чинить вазопротекторну дію, має антиоксидантні властивості, нормалізує тонус артерій і вен, зменшує проникність капілярів, поліпшує мікроциркуляцію, гальмує агрегацію тромбоцитів.

З-поміж синтетичних засобів найчастіше застосовують **трибенезид** (глівенол). Він підвищує тонус вен та покращує мікроциркуляцію. Його призначають пацієнтам із хронічною венозною недостатністю, що мають на шкірі трофічні виразки.

Препарати застосовують для зменшення ознак венозної та лімфатичної недостатності – важкості в ногах, набряку, болю та трофічних розладів, а також за гострого геморою.

За застосування м'яких лікарських форм (троксерутин гель, ліотон, індовазин тощо) смужку довжиною 1-5 см наносять тонким шаром на уражену ділянку легкими рухами, злегка втираючи, через 30-40 хв паперовою серветкою видаляють залишки засобу. За наявності запалення препарати для зовнішнього застосування не використовують. Нанесений шар препарату покривають оклюзивною або еластичною пов'язкою. За наявності інтенсивного або тривалого болю в ногах необхідно почергово використовувати топічні препарати, що містять флеботропні речовини та НПЗП (наприклад, індовазин).

Вибираючи м'яку лікарську форму флеботропних засобів, обов'язково зважають на особливості мазевої основи препарату: мазі, виготовлені на жировій основі, можуть залишати сліди на одязі, постільній білизні. Гелі швидко проникають у шкіру, а за рахунок вмісту спирту та ефірних олій чинять охолоджувальну дію. Препарати для місцевого застосування, що містять гепарин, не призначають за наявності кровотеч або схильності до них.

Веносклерозувальні препарати за введення в вену спричиняють її облітерацію, у цьому місці формується сполучна тканина. Застосовують їх на кінцевих стадіях хронічної венозної недостатності. Етоксисклерол має поверхневу активність, спричиняє ураження ендотелію вен (ця дія специфічна для варикозно зміненої вени, але не виявляється у венах без патологічних змін).

Фармакологічні властивості антиагрегантів та антикоагулянтів розглянуто в розділі 19.

Компресійна терапія (компресійні панчохи, шкарпетки, колоти, рукава тощо) є патогенетично обґрунтованим методом лікування хронічної лімфатичної та венозної недостатності. Її рекомендовано за будь-якого ступеня недостатності незалежно від причини. Практично єдиним протипоказанням є хронічне облітерувальне захворювання артерій нижніх кінцівок. Лікувальний ефект компресійних засобів реалізується за рахунок зменшення діаметра вен, підвищення тканинного тиску, збільшення фібринолітичної активності крові внаслідок інтенсивної продукції тканинного активатора плазміногену, компресії між'язових венозних сплетінь і перфорантних вен. Жодне хірургічне втручання не може повністю нормалізувати функцію м'язово-венозної помпи гомілки, яку й після операції необхідно захищати від венозної гіпертензії шляхом застосування еластичних виробів. Вироби з компресійного трикотажу бувають 4-х класів (залежно від ступеня компресії):

- ✓ I клас – 15-21 мм рт. ст.
- ✓ II клас – 23-32 мм рт. ст.
- ✓ III клас – 34-46 мм рт. ст.
- ✓ IV клас – більше 49 мм рт. ст.

Вироби II-IV класу компресії призначає лікар з урахуванням характеру патології. Постійну компресію протипоказано пацієнтам із захворюваннями периферичних артерій на пізніх стадіях, з тяжкими неврологічними порушеннями, лімфангітом, алергією на компоненти виробу.

Тема 21. Препарати, що впливають на респіраторну систему

Респіраторна (дихальна) система людини – сукупність органів, що забезпечують зовнішнє дихання, обмін газів між кров'ю та зовнішнім повітрям і виконують низку інших функцій (очищення повітря, підтримання гомеостазу, виведення летких продуктів метаболізму, нюх, голосоутворення тощо). Вона складається з легенів та повітроносних шляхів (носова порожнина, носоглотка, гортань, трахея, бронхи різних калібрів).

Дихальна система людини є відкритою, складається з органів, що забезпечують легеневу вентиляцію та газообмін, та забезпечує один зі шляхів введення ліків (інгаляційний), є також каналом потрапляння інфекційних агентів (віруси, бактерії, патогенні гриби). Заняття фізкультурою і спортом сприятливо впливають на стан дихальної системи.

Для лікування захворювань дихальної системи застосовують значну кількість препаратів різних груп.

21.1. Деконгестанти

Частим захворюванням дихальної системи є *риніт* – запалення слизової оболонки носа. Розрізняють гострий та хронічний риніт. За гострого зазвичай вражається слизова оболонка не лише носа, а й придаткових пазух, насамперед гратчастого лабіринту. За хронічного риніту вражається слизова оболонка носа. Риніт часто супроводжується нежитем – набряком слизової оболонки з утворенням ексудату, що порушує носове дихання. Для його лікування застосовують **деконгестанти** – протинабрякові препарати, що зменшують виразність місцевих ексудативних реакцій і набряку слизової оболонки носа. Їхня дія спрямована на усунення нежитю та закладеності носа.

Ефективним і найбільш безпечним методом лікування ринітів є використання фізіологічного розчину (0,85 % розчин хлориду натрія) або його аналогів (аква маріс, х'юмер тощо).

Класифікація та номенклатура

Деконгестанти місцевої дії	
α_1-Адреноміметики	Оксиметазолін (називін), нафтизин (нафазолін), ксилометазолін (галазолін)
Блокатори гістамінових H_1-рецепторів	Алергодил (азеластину гідрохлорид)
Топічні назальні глюкокортикостероїди	Мометазон (аллертек), беклометазон (беконазе)
Препарати на основі ефірних олій	Піновіт (олія сосни гірської + олія м'яти + олія евкаліптова + тимол + токоферолу ацетат)
Комбіновані деконгестанти місцевої дії	Віброцил краплі назальні (фенілефрин + диметиндену малеат); едем ріно (фенілефрин і диметинден), полідекса з фенілефрином спрей назальний (фенілефрин + неоміцину сульфат + поліміксину В сульфат + дексаметазон)
Деконгестанти системної дії	
Комбіновані засоби	Колдфлю (фенілпропаноламіну гідрохлорид + парацетамол + кофеїн + хлорфеніраміну малеат); комбігрип (фенілефрин + хлорфенірамін + парацетамол + кофеїн), мілі носик оральні краплі (фенілефрин + хлорфенірамін), бронхоприл (сальбутамол + бромгексин + фенілефрин)

Механізм дії α_1 -адреноміметиків та комбінованих засобів на їх основі розглянуто раніше (розділ 12). Вони чинять судинозвужувальну дію. Ці засоби можна застосовувати протягом 5 днів. Тривале (10 днів та більше) застосування топічних судинозвужувальних препаратів викликає назальну гіперреактивність, а надалі розвиток хронічного медикаментозного, субатрофічного або атрофічного риніту. За місцевого застосування вони можуть викликати сухість у носі, за системного та інколи за місцевого – підвищення артеріального тиску, тахікардію.

У дітей заборонено застосування лікарських форм (розчинів, емульсій, спреїв тощо) деконгестантів, призначених для дорослих: за вищої концентрації всмоктування зі слизової оболонки, що дуже васкуляризована, збільшується в десятки разів, якщо порівнювати з дорослими, можливе отруєння.

Топічні назальні глюкокортикостероїди чинять протиалергічну, протизапальну та протинабрякову дію, мають незначну системну біодоступність, що сприяє мінімальному прояву небажаних ефектів та є складовою терапії риносинуситів, зокрема алергічного походження та пов'язаних з поліпозом носа. Побічні ефекти цих засобів – імунодепресія, що може спричинити кандидоз або бактеріальні ускладнення. Інколи топічні назальні глюкокортикостероїди комбінують з антибіотиками та α_1 -адреноміметиками (полідекса з фенілефрином).

Також для лікування алергічного риніту застосовують топічні блокатори гістамінових H_1 -рецепторів (азеластин, диметинден тощо) або комбіновані засоби на їх основі (едем ріно тощо). Вони чинять антиалергічний ефект, їх застосовують для симптоматичного лікування не лише застуди, гострого та хронічного риніту, але й сезонного (поліноз) та несезонного алергічного риніту, гострого й хронічного синуситу, вазомоторного риніту.

Комбіновані протизастудні засоби системної дії застосовують за застуди, гострих респіраторних вірусних захворювань тощо не більше 3-5 діб.

Препарати на основі ефірних олій чинять протизапальну та протинабрякову дію, виявляють антибактеріальний ефект щодо деяких штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також протигрибковий ефект щодо дріжджових і пліснявих грибів. Олійні назальні краплі не застосовують дітям до 2 років через ризик потрапляння в легені з розвитком пневмонії.

Комбіновані засоби системної дії використовують для полегшення симптомів гострих респіраторних вірусних інфекцій (нежить, підвищена температура, головний біль) у дорослих і дітей.

21.2. Протикашльові, відхаркувальні, муколітичні засоби

Захворювання дихальних шляхів часто супроводжуються кашлем. *Кашель* – це захисний рефлекс, що виникає у відповідь на подразнення дихальних шляхів будь-яким агентом (мокротиння, слиз, чужорідні тіла тощо) та спрямований на відновлення прохідності трахеобронхіальної системи шляхом видалення надлишку мокротиння. Інколи кашель викликають інші позабронхіальні причини (пухлини середостіння, серцева астма, ураження ЦНС тощо). Розрізняють *непродуктивний (сухий)* та *продуктивний (вологий)* кашель, що супроводжується виділенням мокротиння.

За сухого, нав'язливого, болісного кашлю, що подразнює дихальні шляхи та втрачає захисне значення, використовують **протикашльові засоби** центральної або периферичної дії.

За вологого кашлю застосовують **відхаркувальні засоби**. Якщо мокротиння в'язке й погано видаляється, рекомендують **муколітичні засоби**, що розріджують його.

Класифікація та номенклатура

Засоби, що стимулюють відхаркування	Муколітики	Протикашльові засоби
Рефлекторної та резорбтивної* дії	Монокомпонентні та комбіновані*	Центральної (наркотичні та ненаркотичні*), периферичної дії**, комбіновані*** та ін.****
Солодки корінь, алтеї корінь, термопсис, подорожника листя, плюща листя, оману корінь, бронхофіт, калію йодид*, мукалтин	Амброксол, ацетилцистеїн, бромгексин, сальброксол*, бронхоприл*	Кодеїну фосфат, глауцину г/х*, окселадин (пакселадин)*, бутамірат, преноксдіазину гідрохлорид (лібексин)**, комбігріп декса***, ісландського моху (цетрапії) екстракт

До **протикашльових засобів** центральної дії, що пригнічують кашльовий центр, належать препарати опіоїдного (наркотичного) типу – кодеїн, та ненаркотичні – глауцин, окселадин тощо. Застосовують у разі сильного сухого кашлю.

Наркотичні протикашльові засоби збуджують опіатні рецептори. Кодеїн чинить сильну протикашльову дію. Подібно до всіх наркотичних анальгетиків (морфін, промедол, фентаніл тощо), має анальгетичний ефект (відносно слабкий), чинить м'яку седативну дію, пригнічує не лише кашльовий, а й дихальний (що небезпечно), судинно-руховий центри; стимулює центри вагуса (брадикардія) та окорухового нерва (міоз). Чинить потенціювальну дію. Викликає закрепи, залежність (опійна наркоманія). Антидот за передозування опіатів – налоксон.

Застосовують кодеїн за сильного сухого кашлю та больового синдрому слабкої і помірної інтенсивності, який не полегшується іншими знеболювальними засобами. Це рецептурний препарат. Всі опіати та їх оптичні ізомери (бупренорфін, метадон, оксиморфон, гідроморфон, морфін, пентазоцин, декстроморамід, нікоморфін, петидин, діаморфін (героїн), оксикодон, фентаніл та його похідні, трамадол) належать до класу S7. Наркотики, їх заборонено Всесвітньою антидопінговою агенцією (ВАДА) в змагальному періоді.

Ненаркотичні протикашльові препарати пригнічують центр кашлю, але не впливають на центр дихання і не спричиняють медикаментозної залежності. Глауцин є алкалоїдом мачку жовтого; може викликати зниження АТ завдяки α -адренолітичній дії. Лікарські засоби, що містять окселадин, бутамірат, не можна поєднувати з алкоголем через високий ризик пригнічення ЦНС та дихання.

Преноксдіазин (лібексин) діє периферично: знижує збудливість кашльових рецепторів у бронхах та чинить локальну анестезувальну дію.

Противікашльові препарати протипоказано пацієнтам із продуктивним кашлем з мокротинням, бо пригнічення кашльового рефлексу сприяє накопиченню харкотиння в дихальних шляхах із подальшим розвитком пневмонії.

Ісландського моху (цетрарії) екстракт чинить не лише протикашльову, а й антибактеріальну, протизапальну дію.

Цей препарат ефективний за кашлю та сухості слизових оболонок у недостатньо зволжених приміщеннях за високої температури, під час опалювального сезону, спортивних занять, за надмірного навантаження на голосові зв'язки.

У випадку кашлю з в'язким мокротинням призначають **відхаркувальні засоби**, що розріджують бронхіальний секрет і полегшують його відходження (експекторанти). З-поміж відхаркувальних препаратів виокремлюють стимулятори відхаркування (секретомоторні) та бронхосекретолітичні (муколітики).

Ліки, що стимулюють відхаркування, виявляють рефлекторну або резорбтивну дію. Вони посилюють секрецію бронхіальних залоз і рухливість війчастого епітелію. Відхаркувальний ефект препаратів рефлекторної дії пов'язаний з подразненням рецепторів слизової оболонки шлунка, звідки імпульси передаються до залоз і м'язів бронхів, унаслідок чого посилюється секреція бронхіальних залоз, розріджується мокротиння, поживляється мерехтіння епітелію, перистальтика бронхіол. Відхаркувальні лікарські засоби рефлекторної дії (препарати термопсису, терпінгідрату, алтеї та ін.) за перевищення дози можуть викликати блювання, їх протипоказано в разі захворювань шлунка (гастрит, виразкова хвороба). Препарати солодки, алтеї, чебрецю, подорожника чинять на лише відхаркувальну дію, а й сприяють регенерації пошкодженої слизової бронхів. Препарати солодки чинять протизапальну дію та виявляють альдостероноподібний ефект, унаслідок якого можуть підвищувати АТ і знижувати ефект гіпотензивних ліків.

Калію йодид може накопичуватись в організмі (матеріальна кумуляція) та викликати явища йодизму (нежить, гіперсалівацію, шкірні висипи та свербіж), можливі явища гіпертиреозу – тахікардія, тремор, підвищена збудливість, безсоння, діарея.

Муколітичні препарати активують ензими, що зменшують в'язкість мокротиння, сприяючи його відходженню; стимулюють утворення сурфактанту (амброксол, бромгексин). **Амброксол** є активним метаболітом бромгексину. **Ацетилицистеїн** (дона́тор сульфгідрильних груп) та карбоцистеїн розривають дисульфідні зв'язки кислих глікозаміногліканів мокротиння, що зменшує його в'язкість. Ацетилицистеїн також застосовують за отруєння парацетамолом як антидот. З обережністю його

призначають хворим на бронхіальну астму (може викликати бронхоспазм). Ацетилцистеїн та амброксол покращують ступінь проникнення антибіотиків і фторхінолонів у бронхіальний секрет і слизову бронхів.

Відхаркувальні засоби та муколітики застосовують за гострого й хронічного бронхіту, пневмонії, трахеобронхіту тощо.

Протипоказано поєднувати відхаркувальні засоби з протикашльовими засобами та з антигістамінними препаратами I покоління, які згущують мокротиння (порушується його виведення).

21.3. Препарати сурфактанту

Сурфактант – поверхнево-активна речовина, що вистеляє легеневі альвеоли й перешкоджає їх спаданню. ***Препарати сурфактанту*** (колфосцерилу пальмітат, порактант альфа) компенсують дефіцит ендогенного сурфактанту. Їх застосовують за респіраторного дистрес-синдрому – тяжкої форми дихальної недостатності (набряк легенів унаслідок ураження альвеолокапілярних мембран, задишка, гіпоксія), викликаной пошкодженням легенів екзогенними або ендогенними факторами.

21.4. Бронхолітичні засоби

Бронхолітичні засоби застосовують за бронхіальної астми (БА), хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) та бронхоспазмі іншого генезу. БА – хронічне запалення дихальних шляхів з обструкцією та гіперреактивністю бронхів до різних стимулів, зумовлене специфічними імунними (сенсibiliзацією та алергією) або неспецифічними механізмами. Основні клінічні ознаки БА – повторні епізоди експіраторної задишки, свистячі хрипи, кашель (особливо вночі і вранці) унаслідок бронхоспазму, гіперсекреції слизу та набряку слизової оболонки бронхів. ХОЗЛ – хронічне запальне захворювання дихальної системи, викликане дією шкідливих частинок або газів, з переважним ураженням дистальних відділів дихальних шляхів і легеневої паренхіми з розвитком емфіземи, бронхіальною обструкцією та прогресуванням хронічної дихальної недостатності.

Класифікація та номенклатура

Інгаляційні β_2-адреноміметики	Сальбутамол, фенотерол, сальметерол, формотерол, гексопреналін
Інгаляційні антихолінергічні засоби (М-холіноблокатори)	Іпратропію бромід, тіотропію бромід, глікопіроній
Метилксантини	Теофілін, доксофілін (аерофілін)
Антагоністи лейкотрієнових рецепторів	Монтелукаст
Системні глюкокортикоїди	Беклометазон, будесонід, флутиказон, мометазон
Інгаляційні β_2-адреноміметики в комбінації з кортикостероїдами	Серетид (сальметерол + флутиказон), симбікорт (формотерол + будесонід), фостер (беклометазон + формотерол)
Інгаляційні β_2-адреноміметики в комбінації з антихолінергічними засобами	Беродуал (фенотерол + іпратропію бромід), ультібро бризхайлер (індакатерол + глікопіроній)
Пероральні β_2-адреноміметики в комбінації з муколітиками	Сальброксол (сальбутамол + амброксол), бронхоприл (сальбутамол + бромгексин + фенілефрин)
Моноклональні антитіла	Омалізумаб

Механізми дії та особливості застосування β_2 -адреноміметиків і М-холіноблокаторів описано в розділі 12. Важливо пам'ятати, що селективні та неселективні β_2 -адреноміметики (зокрема всі оптичні ізомери) належать до класу S3, їх заборонено ВАДА в змагальному та позазмагальному періодах, за винятком інгаляції сальбутамолу (максимум 1600 мкг упродовж 24 годин у дозах, що не перевищують 600 мкг кожні 8 годин), формотеролу (максимальна доза 54 мкг упродовж 24 годин) та сальметеролу (максимум 200 мкг упродовж 24 годин).

Метилксантини (теофілін, доксофілін) мають подвійний механізм дії: блокування аденозинових рецепторів та пригнічення фосфодіестераз. Окрім бронходилатації, зазначені диметилксантини збільшують діурез, розширюють судини, підвищують ЧСС, помірно збуджують ЦНС (на відміну від триметилксантину

кофеїну, що є потужним стимулятором ЦНС). Метилксантини часто викликають побічні реакції: тремор кінцівок, головний біль, безсоння, екстрасистолію, збільшення потреби міокарда в кисні. На тлі застосування метилксантинів рекомендують обмежити вживання їжі та напоїв, що містять кофеїн.

Антагоніст лейкотрієнових D_4 -рецепторів **монтелукаст** чинить бронходилататичну та протиалергічну дію (лейкотрієни утворюються з арахідонової кислоти під впливом ліпоксигенази, є потужними медіаторами запалення, бронхоспазму). Монтелукаст застосовують за БА, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами, за «аспіринової астми» (внаслідок підвищеного утворення лейкотрієнів в умовах пригнічення аспірином та іншими НПЗП простагландинового шляху перетворення арахідонової кислоти) та алергічного риніту.

Інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) – основна група препаратів для лікування БА. Протизапальний і певною мірою антиалергічний ефект ІГКС пов'язаний з пригніченням фосфоліпаз та синтезу простагландинів і лейкотрієнів, зниженням проникності судин мікроциркуляторного русла. На відміну від системних глюкокортикостероїдів, ІГКС мають короткий період напіввиведення, швидко інактивуються, чинять місцеву дію, завдяки чому мають мінімальні системні ефекти. Можуть викликати кандидоз ротової порожнини внаслідок осідання часточок аерозолі на слизовій оболонці ротоглотки та пригнічення місцевого імунітету. Для запобігання кандидозу після інгаляції треба полоскати рот водою або розчином соди.

Введення ІГКС до складу комбінованих препаратів дозволяє зменшити інтенсивність алергічних і запальних проявів захворювання, збільшити кількість β_2 -адренорецепторів у бронхах, підвищити їхню чутливість до дії катехоламінів та зменшити дози останніх.

У тяжких випадках для лікування нападу бронхіальної астми внутрішньовенно застосовують системні ГКС: преднізолон, дексаметазон.

Препарат моноклональних антитіл **омалізумаб (ксолар)** зв'язує вільний IgE в крові, перешкоджаючи дегрануляції опасистих клітин та виходу медіаторів алергічних реакцій. Застосовують за БА підшкірно як допоміжний засіб у разі недостатньої ефективності ГКС.

Тема 22. Препарати, що впливають на шлунково-кишковий тракт

Травлення – складний фізіологічний процес, у ході якого їжа, що надійшла до шлунково-кишкового тракту (ШКТ), піддається механічним і хімічним перетворенням. У результаті хімічні компоненти їжі втрачають видову специфічність, зберігши енергетичну й пластичну цінність, всмоктуються (майже всі в кров, за винятком продуктів розщеплення ліпідів, що всмоктуються в лімфатичні судини) та включаються в обмін речовин. ШКТ, або травний тракт, – система органів, що перетравлюють їжу, засвоюють з неї поживні речовини, воду, вітаміни та мінерали, виводять з організму неперетравлені залишки. Також у кишечнику міститься значна кількість (у дорослої людини до 10^{14} клітин) мікроорганізмів-симбіонтів понад 500 видів. Вони створюють мікробіом ШКТ, який допомагає в травленні, тренує імунну систему, стримує розвиток патогенних мікроорганізмів (особливо біфідо- та лактобактерії), синтезує вітаміни, які засвоює макроорганізм.

Для лікування хвороб ШКТ застосовують низку лікарських препаратів.

Класифікація та номенклатура

Антациди	Фосфалюгель, альмагель, маалокс, гавіскон, ренні, кальцію карбонат, магнію оксид, натрію гідрокарбонат
Інгібітори H^+, K^+-АТФази	Омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол
H_2-гістаміноблокатори	Фамотидин, ранітидин
M_1-холіноблокатори	Пірензепін
Гастропротектори	Вісмуту субцитрат, сукральфат, мізопропрост

Антихелікобактерні засоби	Метронідазол, амоксицилін, кларитроміцин, препарати вісмуту, тетрациклін
Засоби замісної терапії атрофічного гастриту	Сік шлунковий натуральний, соляна кислота розведена, ацидин-пепсин
Препарати ферментів підшлункової залози	Панкреатин, фестал, ензистал, нігедаза
Гепатопротектори	Силібінін, адеметіонін, есенціале, глутаргін, антраль, тіотріазолін, урсодезоксихолієва кислота, артишок, ЛІВ-52, гепатофальк планта
Жовчогінні	Алохол, холосас, урсодезоксихолева кислота, магнію сульфат
Спазмолітики	Дротаверин, ентероспазміл, мебеверин, папаверин
Прокінетики	Метоклопрамід (церукал), домперидон (моторикс).
Послаблювальні засоби	Корінь ревеню, кора жостеру, плоди жостеру, листя сени, рицинова олія, натрію сульфат, магнію сульфат, сіль карловарська; морська капуста, лляне насіння, агар-агар; лактулоза; вазелінова олія
Антидіарейні засоби	Рацекадотрил (гідрасек), лоперамід
Регідратанти: Системної дії (інфузійні)	Ізотонічний розчин NaCl, розчини Рінгера, Рінгера-Локка, лактасол
Кишкові (оральні)	Регідрон
Ентеросорбенти	Кремнію діоксид (атоксил, біле вугілля), метилкремнієва кислота (ентеросгель), діосмектит (смекта), активоване вугілля
Кишкові антисептики	Ніфуроксазид
Сульфаніламід	Фталілсульфатіазол (фталазол)
Пре-, про- та синбіотики	Лактулоза; біо гайя, ентерожерміна, лактовіт, ентерол, лінекс; лактіале
Противірусні препарати за вірусних гепатитів	Пегільований інтерферон альфа-2а, софосбувір/даклатасвір, софосбувір/велпатасвір

22.1. Найпоширеніші захворювання шлунка та їх характеристика

Гастрит – захворювання, що характеризується запальними та запально-дистрофічними змінами слизової оболонки шлунка. Розрізняють гострий та хронічний гастрит. *Гострий гастрит* найчастіше зумовлений недоброякісною їжею, алкоголем, подразнювальними хімічними речовинами, лікарськими препаратами (ацетилсаліциловою кислотою, сульфаніламидами, антибіотиками тощо), термічними й бактеріальними факторами. *Хронічний гастрит* (ХГ) – група хронічних захворювань, що характеризуються запальними й дистрофічними змінами в слизовій оболонці шлунка. ХГ може перебігати як на тлі нормальної, зниженої кислотності (гіпоацидний стан) та секреції шлункового соку, так і на тлі надлишкової кислотності (гіперацидний стан) та секреції шлункового соку. Залежно від етіології ХГ буває *хелікобактерний* (гастрит типу В, збудник – *Helicobacter pylori*, становить близько 80 % випадків, типова підвищена секреторна функція шлунка) та *автоімунний* (гастрит типу А атрофічний, характеризується атрофією тіла шлунка, понад 10 % випадків ХГ, супроводжується секреторною недостатністю різного ступеня, перебіг безсимптомний доти, поки не виникає B_{12} -дефіцитна мегалобластна анемія).

Характерні симптоми гастриту – печія, диспепсія, больовий синдром, нудота, блювання та ін. *Печія* – відчуття печіння у верхній частині надчеревної ділянки, під мечоподібним відростком і за грудиною. Типова причина печії – гастроезофагеальний рефлекс (закид у стравохід шлункового та/або дуоденального вмісту). Але печія буває і в пацієнтів з гіпоацидним гастритом, коли кислотність шлункового соку не лише не підвищена, а різко знижена. У таких випадках у шлунку переважають процеси бродіння, через це збільшується утворення органічних кислот (масляної, молочної), що і викликають печію. *Нудота* – неприємне відчуття в надчеревній ділянці, найчастіше буває за захворювань шлунка зі зниженою кислотністю.

Блювання – рефлексорне виверження вмісту шлунка, іноді й дванадцятипалої кишки (ДПК) через рот (інколи й через ніс).

Синдром диспепсії – відчуття дискомфорту (тяжкість, переповнення, раннє насичення) в надчеревній ділянці.

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХШ та ВХДПК) – це хронічні рецидивні захворювання з циклічним перебігом і схильністю до прогресування, що характеризуються виникненням виразкового дефекту в слизовій оболонці шлунка або ДПК (рис. 22.1) унаслідок зниження її захисних властивостей та/або підвищення агресивності шлункового вмісту у зв'язку з персистенцією хелікобактерної інфекції, а також впливом певних внутрішніх і зовнішніх чинників.

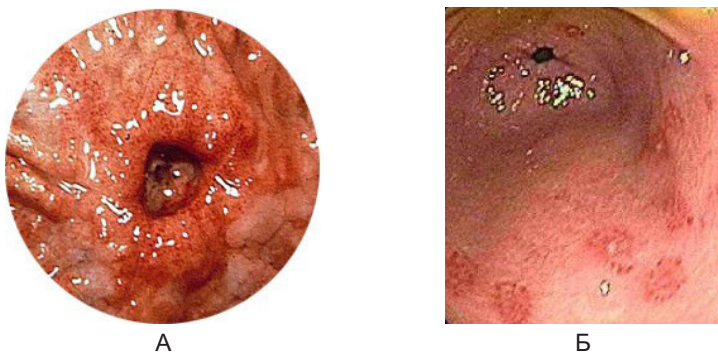


Рис. 22.1. Виразка шлунка (А) та гастрит (Б), фіброгастроуденоскопія [А – <http://www.gastroscan.ru/patient/disease/03>, Б – <http://www.syl.ru/article/87406/erozivniy-gastrit-simptomy-i-lechenie>]

Патогенез ВХШ та ВХДПК розглядають як результат порушення фізіологічної відповідності між факторами агресії (соляна кислота й пепсин, порушення моторики, *Helicobacter pylori*, лікарські препарати) та факторами захисту слизової оболонки шлунка й ДПК (слиз, бікарбонат-аніон, простагландини, регенерація епітелію, імунний захист). За виразки шлунка має місце ранній біль, що виникає приблизно через годину після їди, триває близько 2 годин, а потім зменшується та зникає. За виразки ДПК виникають пізні болі, що починаються через 2 години після їди, а також голодні нічні болі, що змушують пацієнтів просинатися та вживати їжу або тепле молоко.

22.2. Антациди

Для зниження кислотності шлункового соку рекомендовано **антацидні препарати** – безрецептурні засоби, що усувають симптоми кислотозалежних захворювань шляхом хімічної нейтралізації соляної кислоти. Ці препарати бувають системні (всмоктуються у ШКТ) та несистемні (не всмоктуються). До антацидів, що всмоктуються, належать натрію гідрокарбонат (сода, NaHCO_3); магнію окис (палена магнезія); ренні (кальцію карбонат + магнію карбонат). Систематичне використання гідрокарбонату натрію як антациду небезпечно з двох причин. По-перше, вуглекислий газ, продукт нейтралізації ($\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \rightarrow^* \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2\uparrow$) стимулює шлункову секрецію, викликаючи болі та/або печію невдовзі після тимчасового полегшення, а також накопичується в порожнині шлунка, зумовлюючи його розширення. По-друге, всмоктування NaHCO_3 призводить до зсуву рН крові в лужну сторону. За постійного вживання кальцію карбонату можливі гіперкальціємія та закрепи.

Антациди, що не всмоктуються, бувають 4-х груп:

- алюмінієві солі фосфорної кислоти (фосфалюгель);
- алюмінієво-магнієві антациди (маалокс, алмагель та ін.);
- алюмінієво-магнієві препарати з додаванням інших компонентів (алмагель А та ін.);
- препарати, що містять кальцій (гавіскон).

Антациди, що не всмоктуються, випускають у рідкій (альмагель, фосфалюгель, маалокс) або таблетованій формі (гастал, маалокс). Таблетки призначено для розсмоктування, їх не можна розжовувати або ковтати.

Антациди використовують для симптоматичного лікування гастриту та ВХШ. Їх доцільно призначати за наявності ранніх болів (тобто болів до їди) через 0,5-1 годину після їди, а пізніх – через 2-2,5 години після їди та перед сном. Якщо ритм болю не відрізняється будь-якою послідовністю, антациди застосовують через 1 годину після їди 3 рази на день і перед сном. Самостійно вживати антациди можна не більше 2 тижнів. Тривале вжиття може спричинити дисбіоз. Антациди, що містять

алюмінію гідроксид, за тривалого застосування можуть викликати енцепалопатію, закрепи, остеопороз. Антациди важливо вживати окремо від інших лікарських засобів (за 2 години перед або після) для запобігання лікарській взаємодії або зниженню абсорбції.

22.3. Антисекреторні препарати

За механізмом дії **антисекреторні засоби** відрізняються від антацидів тим, що пригнічують утворення кислоти в шлунку, а не нейтралізують уже наявну кислоту.

Інгібітори H^+, K^+ -АТФази (омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол тощо) або блокатори протонної помпи в кислому середовищі каналців парієтальних клітин шлунка перетворюються на активний метаболіт, що інгібує ензим H^+, K^+ -АТФазу. У результаті припиняється надходження іонів H^+ у шлунок і пригнічується утворення HCl . Ці препарати також пригнічують ріст *Helicobacter pylori*. За антисекреторною активністю та ефективністю вони перевершують інші препарати. Показано за гіперацидних гастритів, виразкової хвороби, для зменшення ульцерогенної дії НПЗЗ 1 раз на день.

H_2 -блокатори (ранітидин, фамотидин тощо) блокують гістамінові H_2 -рецептори шлунка, що зменшує секрецію соляної кислоти. За курсового застосування вони підвищують синтез захисного простагландину E_2 в слизовій оболонці шлунка та ДПК, поліпшують мікроциркуляцію в слизовій оболонці. Їх застосовують за гіперацидного гастриту, ВХШ та ВХДПК. Вживають двічі на день протягом чотирьох тижнів. Із побічних ефектів можлива диспепсія (закрепи, діарея, метеоризм). За різкого припинення H_2 -блокаторів можливий «синдром рикошету» – вторинне посилення шлункової секреції. M_1 -холіноблокатор **пірензепін** вибірково впливає на M_1 -холінорецептори слизової оболонки шлунка, що сприяє пригніченню секреції HCl . Протипоказано за глаукоми та аденоми простати, як і всі M -холіноблокатори.

22.4. Гастропротектори

Гастропротектори – це засоби для комплексної корекції стану шлунка під час його запальних та інших ушкоджень. **Препарати вісмуту** – денол та ін., а також **сукральфат** зв'язують тканинні білки з утворенням альбумінатів, що захищають слизову оболонку. Діють у кислому середовищі. Препарати вісмуту чинять антихелікобактерну дію (бактерицидну – вісмут проникає в цитоплазму бактерій, спричиняючи структурні ушкодження і загибель мікроорганізмів). Їх застосовують за виразкової хвороби коротким курсом для ерадикації *Helicobacter pylori*. Із побічних ефектів препаратів вісмуту трапляються диспепсія (нудота, діарея), алергічні реакції (шкірний висип), темне забарвлення випорожнень унаслідок утворення вісмуту сульфідів.

Мізонпростол (синтетичний аналог простагландину) стабілізує захисний бар'єр слизової оболонки шлунка й поліпшує мікроциркуляцію. Застосовують для зменшення ульцерогенної дії НПЗЗ.

22.5. Антихелікобактерні засоби

Антихелікобактерні засоби діють бактерицидно або бактеріостатично на *Helicobacter pylori*. До них належать метронідазол, тинідазол, амоксицилін, кларитроміцин та ін. Ці препарати використовують у комплексній терапії ВХШ, ВХДПК та гастриту в схемах ерадикації *Helicobacter pylori*.

22.6. Засоби замісної терапії за секреторної недостатності шлунка

За гіпоацидного, атрофічного гастриту застосовують препарати замісної терапії: сік шлунковий натуральний, соляну кислоту розведену, ацидин-пепсин. Вони забезпечують перетравлення білків у шлунку.

22.7. Прокінетики та протиблювотні засоби

До групи прокінетиків і протиблювотних препаратів належать метоклопрамід та домперидон. Механізм протиблювотної дії пов'язаний з блокадою дофамінових D_2 -рецепторів. Метоклопрамід проникає крізь ГЕБ, а домперидон майже не проникає: він виявляє антагонізм до рецепторів дофаміну в тригерній зоні хеморецепторів, тому має менше побічних ефектів (насамперед екстрапірамідних). Ці препарати поліпшують спорожнення шлунка, але не впливають на секрецію шлункового соку. Застосовують за повільного випорожнення та відчуття важкості в шлунку, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, нудоти, блювання, дискінезії травного тракту.

22.8. Панкреатичні ферментні препарати

Хронічний панкреатит – прогресивне захворювання підшлункової залози, що характеризується недостатністю її екзокринної та ендокринної функцій. Симптоми хронічного панкреатиту – рецидивні болі у верхній половині живота, стеаторея та втрата маси, діарея, нудота, блювання. За хронічного панкреатиту з недостатністю зовнішньосекреторної функції підшлункової залози застосовують панкреатичні ферментні препарати, що розщеплюють білки (протеази), жири (ліпаза) та вуглеводи (амілаза): панкреатин, фестал тощо. Геміцелюлаза у складі ензисталу розщеплює рослинну клітковину, що зменшує бродіння та газоутворення в кишківнику.

22.9. Спазмолітики

Для лікування синдрому подразненого кишківника зі спастичними болями, хронічного панкреатиту показано спазмолітики (дротаверин тощо), М-холіноблокатори (атропін, платифілін тощо).

22.10. Захворювання печінки та засоби для їх лікування. Гепатопротектори, жовчогінні засоби

Гепатит – це гостре або хронічне дифузне запальне ураження печінки різного генезу. Етіотропна класифікація виокремлює інфекційний (вірусний, бактеріальний); токсичний, променевий, автоімунний гепатити. Захворювання виявляється жовтяницею, болем у ділянці печінки, нудотою або перебігає безсимптомно (вірусний гепатит С) та переходить у цироз, а інколи і в рак печінки.

Лікування гепатитів залежить від етіологічного чинника, стадії хвороби та супутніх захворювань. Вірусні гепатити (збудники – віруси гепатитів А, В, С, D, E, F, G) лікують **противірусними препаратами** (софосбувір/даклатасвір, софосбувір/велпатасвір, пегільований інтерферон альфа-2а тощо).

Для лікування гепатитів та цирозів печінки часто використовують гепатопротектори. **Гепатопротектори** – збірна назва препаратів, що поліпшують функцію печінки й захищають її від ураження. До них належать рослинні (силімарин, хофітол тощо), фосфоліпідні (ессенціалє-форте), синтетичні (антраль, тіотриазолін), амінокислотні (адеметіонін, глутаргін), комплексні препарати (ЛІВ-52, гепатофальк планта та ін.). Механізм дії гепатопротекторів різноманітний. Основним їхнім ефектом є стабілізація мембран гепатоцитів і зменшення цитолітичних процесів (руйнування клітин), зниження пероксидного окиснення ліпідів у мембранах гепатоцитів, нормалізація синтетичних і видільних процесів у печінці. Також гепатопротектори покращують детоксикаційну функцію печінки. Їх показано за гепатитів, цирозів, отруєнь (глутаргін). Адеметіонін поєднує властивості гепатопротектора та антидепресанту (застосовують і за депресивних станів).

За порушень жовчоутворювальної функції печінки застосовують **жовчогінні препарати**. До їхнього складу входить жовч, функція якої полягає в емульгуванні й поліпшенні всмоктування жирів і жиророзчинних вітамінів, стимуляції моторики

кишечника й жовчного міхура. Препарати, що містять екстракт жовчі (алохол тощо), показано за зниженої функції жовчовивідних шляхів, порушень травлення, що супроводжуються закрепами.

Холецистит – це запальний процес у слизовій оболонці жовчного міхура. Хвороба часто супроводжується болем у правому підребер'ї, нудотою, блюванням тощо. Розрізняють некалькульозний (безкам'яний) та калькульозний (жовчнокам'яна хвороба) холецистит. За некалькульозного холециститу, холангіту часто рекомендують жовчогінні засоби, що збільшують секрецію жовчі та її виділення у ДПК (алохол, холосас, магнію сульфат тощо). Проте їх заборонено в разі калькульозного холециститу. Для розчинення холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм застосовують *урсодезоксихолеву кислоту*, що поєднує властивості гепатопротектора та холелітика. *Магнію сульфат*, окрім жовчогінного (холекінетичного), чинить проносний ефект за перорального застосування, а протисудомний, гіпотензивний, спазмолітичний та седативний ефекти – за парентерального введення.

22.11. Засоби для лікування метеоризму, закрепів, діареї

Захворювання кишківника можуть бути запального (коліт), інфекційного (дизентерія, холера, сальмонельоз, дисбіоз), автоімунного (неспецифічний виразковий коліт), пухлинного походження (рак). Ці захворювання супроводжуються порушеннями перистальтики, що зумовлює закрепи або діарею. Також може бути метеоризм (здуття живота від наявності в кишечнику великої кількості газів, що викликають розтягнення і біль). За запальних захворювань кишківника вражається слизова оболонка. Запалення слизової оболонки ДПК – дуоденіт; тонкого кишківника – ентерит; товстого кишківника – коліт; прямої кишки – проктит.

Для зменшення явищ метеоризму застосовують *симетикон*, що зменшує поверхневий натяг бульбашок газу й полегшує його виведення з кишківника.

За інфекційних уражень кишківника використовують без рецепта (не більше 3 діб) **ніфуроксазид** або сульфаніламід **фталілсульфатіазол**, що не всмоктуються.

Під *закрепом* розуміють порушення функції кишківника, що виражається збільшенням інтервалів між дефекаціями більш ніж на 48 годин або систематичне недостатнє випорожнення. За хронічного закрепу подібний стан буває протягом більше 3 місяців. Має місце нерегулярне спорожнення кишківника, занадто тверда консистенція калу, почуття неповного спорожнення або мала кількість калових мас. Чинники, що сприяють виникненню закрепів: малорухливий спосіб життя, вагітність (друга половина), особливості професії, побуту (психогенний закреп), тривала іммобільність. Закрепи здатні спричиняти алюмінійвмісні антациди, препарати заліза, блокатори кальцієвих каналів (верапаміл), міотропні спазмолітики, наркотичні анальгетики тощо.

Для лікування закрепів використовують **проносні засоби**. Вони посилюють перистальтику ШКТ шляхом стимуляції хемо-, баро-, механорецепторів кишківника або розм'якшення калових мас з полегшенням їх руху по кишківнику. За механізмом дії вони бувають кількох груп. Хімічне подразнення рецепторів слизової оболонки викликають **препарати, що містять антраглікозиди** (корінь ревеню, кора та плоди жостеру, листя сени тощо), **синтетичні послаблювальні** (натрію пікосульфат тощо); їхній ефект розвивається поступово (8-10 годин), тому вживають ці препарати на ніч; досить швидко формується толерантність. Об'єм кишкового вмісту збільшують **сольові (осмотичні) проносні** (натрію сульфат, магнію сульфат, сіль карловарська), **речовини, що набухають** (препарати морської капусти, лляного насіння, лузги насіння подорожника (мукофальк), агар-агар), **лактоза**. Викликають розм'якшення калових мас та полегшують їх просування кишківником вазелінова, мигдальна, оливкова та інші рослинні олії.

Осмотичні проносні затримують воду в просвіті кишки, що може призвести до порушень водно-сольового обміну. Їхній ефект виникає дуже швидко. Такі препарати протипоказано за дивертикульозу кишківника та кишкової непрохідності. Дія решти послаблювальних засобів розвивається поступово.

Речовини, що набухають, не перетравлюються, зв'язують воду, пом'якшують калові маси і збільшують їхній об'єм, полегшуючи пасаж. Пом'якшувальні препарати, що є оліями, проти-показано за отруєння жиророзчинними отрутами (затримують їх у кишківнику). Лактулоза поєднує три фармакологічні властивості: у малих дозах (3-5 мл/доба) є пребіотиком за рахунок утворення органічних кислот, показано за дисбіозу; у дозах 15-45 мл/доба чинить послаблювальну дію шляхом помір-ного збільшення об'єму кишкового вмісту; у дозі 60-100 мл/доба має антитоксичний ефект (посилює зв'язування аміаку за рахунок розмноження кишкової мікрофлори), її показано за ен-цефалопатії печінкового генезу.

Проносні застосовують у разі гострих і хронічних закрепів. Сольові препарати за хронічних закрепів не призначають. Їх показано за гострих закрепів і за необхідності швидко спо-рожнити кишківник (наприклад, за харчових інтоксикацій). Рицинову олію не можна застосовувати вагітним через підви-щення тонусу матки. Зловживання проносними (препарати сени, алое, бісакодил, натрію пікосульфат тощо) призводить до водно-електролітних розладів (зневоднення, дефіцит калію), що сприяє посиленню закрепів. Втрата калію має виняткове значення для літніх людей, бо в літньому віці дефіцит калію часто вже існує. Вагітним і пацієнтам із спастичними закрепа-ми протипоказано засоби, що підсилюють рухову активність кишківника. Проносні засоби однієї групи не рекомендовано застосовувати понад 2 тижні. Необхідно використовувати по черзі препарати з різним механізмом дії. Найбільш фізіоло-гічне проносне для всіх категорій пацієнтів – лактулоза.

Діарея (пронос) – часте (більше 3 разів на добу, у дітей груд-ного віку – більше 5-7 разів) або одноразове спорожнення киш-ківника з рідким виділенням. За даними ВООЗ, діарея є другою за значущістю причиною смерті серед дітей віком до 5 років. У патогенезі домінує порушення водно-електролітного балан-су в кишківнику. Діарея може бути гострою, якщо триває до 2-3 тижнів, та хронічною (понад 3 тижні). Причини діареї – кишкові інфекції (холера, дизентерія), запальний процес у киш-ківнику, неправильне харчування. Діарею здатні спричиняти замінники цукру (сорбітол, манітол), магнійвмісні антациди, препарати калію, хенодезоксихолієва кислота тощо.

Найнебезпечнішою проблемою за діареї є зневоднення (дегідратація). Під час діареї вода та електроліти (іони Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-) виводяться з організму з рідким випорожненням. Дегідратація виникає, якщо ці втрати не компенсуються, тому першим заходом має бути регідратаційна (тобто спрямована на відновлення втрат води та електролітів) терапія. Для цього застосовують **регідранти**. Існують два способи регідратації – внутрішньовенний і пероральний. Розчини електролітів (ізотонічний розчин NaCl , розчини Рінгера, Рінгера-Локка, лактасол тощо) вводять внутрішньовенно для компенсації втрат електролітів. Регідранти для перорального вживання (регідрон) сприяють відновленню кислотно-лужної рівноваги, порушеної внаслідок блювання та діареї. Їх найчастіше застосовують амбулаторно. Не можна додавати цукор в їх розчини!

Як антидіарейні препарати використовують лоперамід, рацекадотрил. **Лоперамід** стимулює опіатні рецептори кишківника, що уповільнює перистальтику, підвищує тонус анального сфінктера, сприяє утриманню калових мас та зменшенню частоти позивів до дефекації. Застосовують за неінфекційної діареї. Він погано проникає в ЦНС, тому не викликає наркотичної залежності й не пригнічує дихання. **Рацекадотрил** (гідрасек) є проліками. Його активний метаболіт інгібує ензим енкефаліназу й таким чином захищає від руйнування ендогенні енкефаліни, подовжуючи їхню антисекреторну дію. Препарат діє винятково в слизовій оболонці кишківника. Застосовують для симптоматичного лікування гострої діареї у дорослих та немовлят (з 3 місяців) у разі, коли етіотропне лікування не є можливе.

Антидіарейні засоби застосовують для лікування проносу разом з етіотропною та регідратаційною терапією. Також за діареї застосовують **ентеросорбенти** – активоване вугілля, кремнію діоксид, метилкремнієву кислоту тощо (не всмоктуються у ШКТ, адсорбують умовно-патогенну й патогенну флору, мають менший ризик дисбактеріозу, виводять з організму токсичні речовини); **в'яжучі засоби** (ротокан, ромашка, календула) та **ферментні препарати**, що їх розглянуто раніше. Ферментні препарати треба використовувати в разі діареї, викликаній погрішностями дієти. Необхідно дотримуватись інтервалу між

вжиттям ентеросорбентів та інших лікарських засобів, бо можливе уповільнення і зниження абсорбції лікарських препаратів. Активоване вугілля забарвлює випорожнення в чорний колір.

22.12. Засоби для корекції дисбіозу кишківника

Дисбіоз кишківника часто є побічним результатом антибіотикотерапії. Пацієнти скаржаться на біль та здуття живота, діарею, нудоту, блювання. Для запобігання дисбіозу застосовують **пребіотики** – харчові інгредієнти, що є субстратом для росту й підвищення біологічної активності нормальної мікрофлори кишківника (лактоулоза, інулін, фруктоолігосахариди); **пробіотики** – живі непатогенні для людини мікроорганізми, що за застосування в адекватній кількості допомагають відновити власну мікрофлору й згубно впливають на умовно-патогенні бактерії (біо гайя, ентерожерміна, лактовіт, ентерол, лінекс тощо), та **синбіотики** – комбінацію пробіотиків і пребіотиків (лактіале).

Тема 23. Засоби, що впливають на ендокринну систему. Анаболічні стероїди. Контрацептиви

23.1. Ендокринна система

Ендокринна система регулює діяльність внутрішніх органів за допомогою гормонів, що їх виділяють ендокринні клітини в кров і які циркулюють, досягаючи органів-мішеней, або дифундують крізь міжклітинний простір у сусідні клітини. Вплив гормонів на мішені забезпечує гуморальну регуляцію фізіологічних функцій. Ендокринна система представлена залозами внутрішньої секреції (рис. 23.1).

Залози внутрішньої секреції поділяють на класичні (гіпофіз, епіфіз, щитоподібна та паращитоподібна залози, островцевий апарат підшлункової залози, кіркова та мозкова речовина надниркових залоз, яєчки, яєчники) та некласичні – тимус (вилочкова залоза), плацента тощо, які становлять собою ендокринну частину органів, що виконують різноманітні функції.

23.2. Поняття про гормони

Гормони – сполуки з високою біологічною активністю, що чинять значний фізіологічний ефект у низьких концентраціях. Особливостями дії гормонів є дистантність (діють на далеко розташовані клітини-мішені), специфічність, вибіркковість та висока активність у малих дозах. За хімічною будовою розрізняють 3 групи: похідні амінокислот (тироксин, трийодтиронін, адреналін); поліпептиди (гормони гіпоталамуса, гіпофіза, підшлункової залози) та стероїди (статеві гормони, гормони кори надниркових залоз).

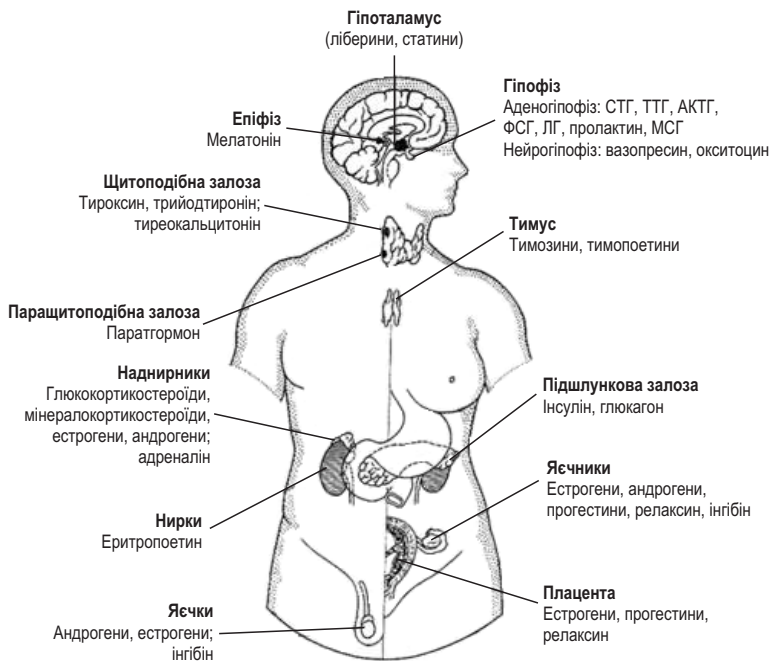


Рис. 23.1. Ендокринна система людини. СТГ – соматотропний гормон (гормон росту); АКТГ – адренокортикотропний гормон; ТТГ – тиреотропний гормон; ФСГ – фолікулостимулювальний гормон; ЛГ – лютеїнізувальний гормон; АДГ – антидіуретичний гормон (вазопресин); МСГ – меланоцитостимулювальний гормон [http://ibib.ltd.ua/endokrinna-sistema-lyudini-i-yiyi-rozvitok-v-ontogenezi-budova-i-funktsiyi-zaloz.html#google_vignette]

Специфічність дії природних гормонів, гормональних препаратів або їх синтетичних аналогів базується на вибірковій чутливості до них органів-мішеней. Механізм дії гормонів пептидної та амінокислотної природи – збудження специфічних рецепторів мембран, розташованих на поверхні клітини. Комплекс гормон-рецептор за допомогою вторинних посередників (іони кальцію та ін.) індукує специфічні біохімічні реакції органа-мішені. Стероїдні гормони легко проникають крізь

цитоплазматичну мембрану і взаємодіють зі своїми рецепторами в цитоплазмі, комплекс гормон-рецептор потрапляє в ядро клітини-мішені та змінює синтез низки білків, що модулює метаболічні процеси в організмі.

23.3. Види гормонотерапії

Захворювання ендокринної системи можуть виявлятися надмірною або недостатньою секрецією гормонів або зміною їх балансу. Тому виокремлюють кілька видів гормонотерапії ендокринних захворювань. *Замісна терапія* компенсує дефіцит відповідного гормону за його недостатньої продукції в організмі (наприклад, інсулін за цукрового діабету 1 типу, тиреоїдні гормони за гіпотиреозу). Застосовують всю сукупність фармакологічних властивостей певного гормону, дози низькі (створюють у крові фізіологічні концентрації гормону). *Стимулювальна (тропна) гормонотерапія* стимулює синтез ендогенних гормонів за гіпофункції певної ендокринної залози, для чого використовують препарати тропних гормонів передньої частки гіпофіза (наприклад, кортикотропін за гіпофункції кори надниркових залоз). Для *патогенетичної гормонотерапії* застосовують глюкокортикостероїдні препарати за інфекційно-алергічних, автоімунних хвороб (поліартрити, алергічні стани, ревматизм, бронхіальна астма, системний червоний вовчак та інші), захворювань органів кровотворення. Ці показання не пов'язані з ендокринною патологією, використовують окремі властивості гормону (наприклад, протизапальна, імунодепресивна дія кортикостероїдів), дози високі. *Антигормональна терапія* заснована на принципі «негативного зворотного зв'язку» за гіперфункції ендокринних залоз (наприклад, соматостатин гальмує продукцію гормону росту в гіпофізі), її часто використовують для лікування гормонозалежних пухлин. Також гормональні препарати застосовують для діагностики ендокринних захворювань (наприклад, протирелін (ліберин ТТГ) для діагностики хвороб щитоподібної залози).

23.4. Препарати гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-епіфізарної системи

Центром ендокринної системи прийнято вважати гіпоталамо-гіпофізарний комплекс. Інші залози внутрішньої секреції позначають як периферичні. Гіпоталамус пов'язаний із гіпофізом за допомогою гіпофізарної ніжки. Гіпоталамус виробляє окситоцин та вазопресин, які накопичуються в задній частині гіпофіза (нейрогіпофіз). Крім того, у гіпоталамусі виробляються гіпоталамічні рилізінг-фактори (від англ. *release* – вивільняти). Рилізінг-фактори, що стимулюють вивільнення тропних гормонів гіпофіза, називають ліберинами. Інгібітори вивільнення гіпофізарних гормонів – статини (не плутати з гіпохолестеринемічними препаратами). Регуляція секреції гормонів здійснюється за принципом зворотного негативного зв'язку.

Ліберини та статини надходять в аденогіпофіз і стимулюють або гальмують вироблення тропних гормонів у передній частці гіпофіза. Призначення тропних гормонів – контроль функції периферичних ендокринних залоз. До них належать адренокортикотропний гормон (АКТГ), тиреотропний гормон (ТТГ), лютеїнізувальний гормон (ЛГ), фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), соматотропний гормон (СТГ) тощо.

Класифікація та номенклатура препаратів гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-епіфізарної системи

Препарати, що впливають на секрецію гормонів гіпофіза	
<i>Рилізінг-фактори</i>	<i>Інгібітори секреції гормонів</i>
Протирелін, гонадорелін	Октреотид, даназол, бромокриптин, каберголін
Препарати з активністю гормонів гіпофіза	
<i>Передньої частки гіпофіза</i>	<i>Середньої* та задньої частки гіпофіза</i>
Кортикотропін (АКТГ), соматотропін (соматин), гонадотропін хоріонічний, гонадотропін менопаузний, лактин	Інтермедин*, окситоцин, десмопресин
Препарати з активністю гормонів епіфіза	
Віта-мелатонін	

Соматотропний гормон (гормон росту, СТГ) викликає збільшення тіла, м'язової маси, підвищує рівень глюкози в крові. Якщо гіпофіз секретує недостатню кількість СТГ у дитячому віці, виникає карликовість (гіпофізарний нанізм). За гіпофізарного нанізму маса та довжина дитини під час народження відповідає нормі. Прояви починаються в 3-4 річному віці, коли спостерігають відставання в рості. Пропорції голови, тулуба, кінцівок такі ж, як у звичайної людини, але менших розмірів. Чоловіки досягають зросту до 130 см, жінки – не більше 120 см. Лікують це захворювання рекомбінантним (генно-інженерним) СТГ, що застосовують до періоду статевого дозрівання.

Гігантизм пов'язаний із гіперпродукцією СТГ у дитячому віці, виявляється збільшенням росту понад 2 м, майже пропорційним збільшенням кісток, м'язих тканин та органів. Надлишок гормону росту в дорослих призводить до акромегалії (проявляється укрупненням носа, вух, губ, нижньої щелепи, стоп і кистей рук, постійними головними болями та болями в суглобах, порушенням статевої та репродуктивної функцій). Часто зумовлений пухлиною гіпофіза. Лікують гігантизм і акромегалію препаратами соматостатину або октреотидом, що гальмує вироблення СТГ. За неефективності видаляють новоутворення, застосовують променеву терапію.

СТГ, його аналоги (лонапегсоматропін, соматопатан та соматрогон), фрагменти гормону росту (AOD-9604 та hGH 176-191); фактори вивільнення гормону росту (GHRH) та його аналоги (CJC-1293, CJC-1295, серморелін і тезаморелін), секретогоги гормону росту (СГС) та його міметики (леноморелін (грелін), анаморелін, іпаморелін, мациморелін та табіморелін), пептиди, що вивільняють СТГ (алексаморелін, GHRP-1, GHRP-2 (пралморелін), GHRP-3, GHRP-4, GHRP-5, GHRP-6 та екзаморелін (гексарелін)), фактори росту або модулятори фактора росту, що впливають на синтез або розпад м'язового, сухожильного, зв'язкового протеїну, на васкуляризацію, споживання енергії, здатність до регенерації або зміни типу волокон входять до списку заборонених речовин та методів ВАДА (S2.2. Пептидні гормони та їх релізинг-фактори).

Тиреотропний гормон (ТТГ) стимулює щитоподібну залозу та сприяє утворенню тироксину, який впливає на всі види обміну речовин.

Адренокортикотропний гормон (АКТГ) стимулює кору надниркових залоз, де забезпечує секрецію кортизолу й альдостерону. Препарат з активністю АКТГ – кортикотропін, підвищує синтез глюкокортикостероїдів і частково андрогенів, чинить антиалергічну, протизапальну дію. Кортикотропін застосовують за вторинної гіпофункції кори надниркових залоз, для запобігання атрофії надниркових залоз та синдрому скасування (погіршення самопочуття після різкого припинення вживання глюкокортикостероїдів). Кортикотропіни та їх рилізінг-фактори (кортикорелін) входять до списку заборонених речовин та методів ВАДА (S2.2. Пептидні гормони та їх рилізінг-фактори).

Гіперпродукція АКТГ (хвороба Іценка-Кушинга) посилює функцію пучкової та сітчастої зон кори надниркових залоз, де надмірно виробляються кортикостероїди, що зумовлює прояви хвороби: слабкість, прогресивне ожиріння, появу волосся на будь-яких ділянках тіла, порушення статевої функції, розтяжки шкіри на животі та стегнах (стрії). У жінок буває посилене зростання волосся за чоловічим типом (гірсутизм). Одна з постійних ознак захворювання, що є причиною болів у хребті, кістках, – остеопороз, що призводить до спонтанних переломів ребер, хребців, довгих трубчастих кісток. Тяжкі форми остеопорозу супроводжуються зниженням висоти тіл хребців і зменшенням зросту хворого на 10-15 см. Для лікування хвороби Іценка-Кушинга потрібно зменшити секрецію АКТГ або кортикостероїдів, для чого застосовують аміноглутетимід, бромокриптин.

Гонадотропні гормони впливають на розвиток і функції статевих залоз. До них належать фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), лютеїнізувальний гормон (ЛГ) та лактотропний гормон (ЛТГ, або пролактин).

ФСГ ініціює розвиток яєчникових фолікулів та сприяє сперматогенезу в яєчках. У жінок ФСГ стимулює дозрівання яєчникових фолікулів, готує їх до впливу ЛГ та посилює вивільнення естрогенів (жіночі статеві гормони). ЛГ у чоловіків посилює

синтез тестостерону, у жінок стимулює овуляцію та активує синтез естрогенів і прогестерону в яєчниках. Недостатня кількість ФСГ та ЛГ викликає безпліддя, порушення менструального циклу та сперматогенезу.

Менструальний цикл (лат. *menstruus* – щомісячний) – це періодичні циклічні зміни в організмі жінки, під час яких відбувається дозрівання яйцеклітини, овуляція та відторгнення ендометрію за відсутності запліднення. Його регулюють ФСГ та ЛГ. Тривалість менструального циклу від 21 до 35 днів (середня тривалість 28 днів), менструальні виділення тривають від 2 до 7 днів. Перша фаза циклу відбувається за впливу ФСГ: фолікул збільшується та виробляє естрадіол, а наприкінці різке підвищення рівня ФСГ та ЛГ провокує овуляцію – розрив дозрілого фолікула та вихід яйцеклітини. На місці фолікула формується жовте тіло. За відсутності запліднення яйцеклітини воно розсмоктується через 10-12 днів після овуляції, вміст прогестерону й естрогену знижується, починається відторгнення ендометрію і менструація, чому сприяє підвищена кількість простагландинів, що викликають скорочення матки. У разі запліднення яйцеклітини жовте тіло за підтримки ЛГ продовжує функціонувати та продукувати важливий для вагітності прогестерон до формування плаценти. Під час менопаузи яєчники припиняють функціонувати, а знижена секреція естрогенів зумовлює збільшення концентрації ФСГ та ЛГ.

У чоловіків ФСГ впливає на розвиток насінневих каналців, підвищує рівень тестостерону (чоловічий статевий гормон), стимулює утворення сперми (сперматозоїди утворюються в яєчках, але дозрівають в придатках яєчка). Після статевого дозрівання вміст ФСГ у чоловіків відносно постійний та збільшується за первинної недостатності яєчок.

У медицині застосовують **препарати з активністю ЛГ та ФСГ**: гонадотропін хоріонічний та гонадотропін менопаузальний.

Гонадотропін хоріонічний (ХГ) отримують із сечі вагітних жінок. Він стимулює синтез статевих гормонів у яєчниках та яєчках, овуляцію, сперматогенез, забезпечує функцію жовтого тіла; стимулює розвиток статевих органів і вторинних статевих ознак. Застосовують за гіпогонадізму, крипторхізму,

статевого інфантизму, порушень менструального циклу. Гонадотропін менопаузальний отримують із сечі жінок у менопаузі, призначають за чоловічого та жіночого безпліддя.

ХГ, ЛГ та їх рилізінг-фактори у чоловіків (наприклад, бу-серелін, гонадорелін, гозерелін, деслорелін, лейпроделін, на-фарелін і трипторелін) входять до списку заборонених речовин та методів ВАДА (S2.2. Пептидні гормони та їх рилізінг-фактори).

Для пригнічення продукції ФСГ та ЛГ у гіпофізі використовують антигормональний препарат **даназол** (показання – доброякісні новоутворення молочної залози, передменструальний синдром, передчасне статеве дозрівання, гінекомастія – збільшення молочних залоз у чоловіків).

Пролактин регулює секрецію молока та сприяє збереженню жовтого тіла вагітності, пригнічує секрецію ФСГ (це пояснює відсутність менструації за годування грудьми. За гіперпролактинемії (наприклад, за наявності пухлин гіпофіза) використовують препарати каберголін та бромокриптин.

У середній частці гіпофіза виробляється **меланоцитостимулювальний гормон (МСГ)**, що регулює пігментації шкіри й сітківки. Препарат з активністю МСГ інтермедин поліпшує адаптацію ока до темряви, його показано за пігментного ретиніту.

У задній частці гіпофіза накопичуються **АДГ (вазопресин)**, що звужує судини, підвищує артеріальний тиск, зменшує діурез, а також **окситоцин**, який стимулює скорочення матки під час пологів та сприяє швидкому виділенню грудного молока. За недостатності АДГ виникає нецукровий діабет, що виявляється сильною спрагою, виділенням великої кількості малокоцентрованої сечі (3-15 л на день); для лікування застосовують синтетичний аналог АДГ – **десмопресин**. Окситоцин і демокситоцин призначають за слабкості пологової діяльності, маткових кровотеч.

Десмопресин входить до списку заборонених речовин та методів, група S5.

Епіфіз (шишкоподібна залоза) – невелика залоза, розташована в глибині мозку; функціонує як орган, що сприймає світло, та як залоза внутрішньої секреції, активність якої залежить

від освітленості. Епіфіз виробляє **мелатонін**, серотонін, гістамін та норадреналін, пептидні гормони. Функція епіфіза – регуляція добових ритмів. З настанням темряви починається вироблення мелатоніну, за денного освітлення утворюється серотонін. Надмірне освітлення порушує синтез мелатоніну, що є причиною безсоння, різноманітних неврологічних захворювань. Мелатонін є антагоністом МСГ (освітлює шкіру). Дефіцит мелатоніну можна компенсувати препаратом вітамелатонін, що регулює циркадні ритми, чинить антиоксидантну, протипухлинну дію.

23.5. Препарати гормонів щитоподібної залози. Антитиреоїдні засоби

Щитоподібна залоза має дві частки, розташовані по обидва боки від трахеї та сполучені перешийком. Секреторну активність щитоподібної залози регулює ТТГ. Щитоподібна залоза виробляє такі гормони: тироксин (Т4), трийодтиронін (Т3), тирокальцитонін. Перші два гормони регулюють основний обмін (рівень енерговитрат, необхідний для підтримки життєдіяльності організму за повного спокою), посилюють вплив адреналіну на серцево-судинну систему. Тирокальцитонін контролює обмін кальцію і фосфору, сприяє поглинанню іонів кальцію кістками, активує функцію остеобластів (клітини, що утворюють кісткову тканину), посилює процеси мінералізації, пригнічує функцію остеокластів (клітини, які руйнують кісткову тканину).

Кальцитонін сприяє нормалізації активності остеобластів і остеокластів, пригнічує остеоліз, у пацієнтів з гіперкальціємією значно знижує рівень кальцію в плазмі крові. Показано за остеопорозу, зокрема в жінок у постменопаузі, за вживання глюкокортикостероїдів, за гіперкальціємічного кризу, викликаного злоякісними пухлинами. Препарат тирокальцитоніну – кальцитонін лосося (міакальцик).

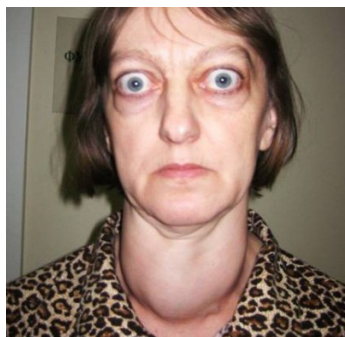
Недостатність секреції гормонів щитоподібної залози (гіпотиреоз) може бути вродженою та набутою. Гіпотиреоз часто пов'язаний із йододефіцитом. Вроджений гіпотиреоз призводить до кретинізму, що виявляється затримкою розумового

та фізичного розвитку. За кретинізму зріст хворого відповідає його віку, пропорції тіла порушені: кінцівки укорочені, голова непропорційно велика. Хворі малорухливі, інертні, повіки одутлі, очні щілини вузькі, губи товсті, щоки відвислі. Статеві органи недорозвинені. Спостерігають різку психічну відсталість до повної ідіотії.

У дорослої людини за гіпотиреозу виникає мікседема, що характеризується зниженням основного обміну, набряклістю (рис. 23.2), збільшенням маси тіла, сонливістю, уповільненням мислення та мовлення. Температура тіла знижується, виникає брадикардія. Гіпофункцію щитоподібної залози спостерігають і за ендемічного зобу, спричиненого недостатнім надходженням в організм йоду з їжею та водою.



Гіпотиреоз



Гіпертиреоз

Рис. 23.2. Вигляд пацієнтів із гіпо- та гіпертиреозом
[А – https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_endocrinology/myxedema; Б – <https://mariupol.medkontrol.pro/zabolevaniya/gipertireoz.html>]

Класифікація та номенклатура препаратів, що впливають на функцію щитоподібної та парашитоподібної залоз

Тиреоїдні (препарати гормонів щитоподібної залози)	Левотироксин натрій
Антитиреоїдні (тиреостатики)	Тіамазол
Препарати гормонів парашитоподібних залоз	Кальцитонін

Лікування гіпотиреозу здійснюють препаратом замісної терапії **левотироксином**.

Надлишок секреції гормонів щитоподібної залози (гіпертиреоз) виявляється симптомами, протилежними мікседемі. Хворим властиві втрата маси тіла, підвищена збудливість, нервозність, безсоння, почуття занепокоєння і страху, пульс частішає, шкіра волога. Характерний симптом гіпертиреозу – екзофтальм (рис. 23.2). Для лікування гіпертиреозу використовують **антиtireоїдний препарат** тіамазол, що пригнічує синтез тиреоїдних гормонів.

23.6. Препарат гормону паращитоподібних залоз

Парні паращитоподібні залози розташовані біля щитоподібної залози, у її капсулі, по дві з кожного боку (разом 4). Вони виробляють **паратгормон** – антагоніст тирокальцитоніну. У кістковій тканині паратгормон посилює функцію остеокластів, що призводить до демінералізації кістки й підвищення вмісту кальцію в плазмі крові (гіперкальціємія). У нирках паратгормон стимулює реабсорбцію кальцію, у кишечнику підвищує реабсорбцію кальцію завдяки стимулювальній дії паратгормону на синтез кальцитріолу – активного метаболіту вітаміну D₃. Брак паратгормону викликає спазмофілію – стан підвищеної нервово-м'язової збудливості із судомами м'язів кінцівок та гортані. Для лікування спазмофілії використовують паратиреоїдин для ін'єкцій.

Гормоном виличкової залози є **тимозин** – імуномодулятор, що впливає на вуглеводний обмін, обмін кальцію та нервово-м'язову передачу. Його препарат застосовують за порушень імунітету.

23.7. Препарати для лікування цукрового діабету

Підшлункова залоза – орган змішаної секреції. Вона виробляє травний сік, що містить ферменти та надходить через протоку в дванадцятипалу кишку (зовнішня секреція). В ендокринній частині підшлункової залози міститься близько 2 млн

острівців Лангерганса. Вони мають α - та β -клітини, що продукують, відповідно, глюкагон та інсулін (від лат. *insula* – острівець). Інсулін та глюкагон забезпечують оптимальне використання глюкози тканинами; інсулін виявляє гіпоглікемічну (зниження вмісту глюкози в крові), а контрінсулярний гормон глюкагон – гіперглікемічну (підвищує рівень глюкози в крові) дію. Під впливом глюкагону відбувається розщеплення глікогену в печінці до глюкози та розщеплення жиру в жировій тканині.

Потужним стимулятором синтезу й секреції інсуліну є глюкоза. Розрізняють базальну (постійну) та стимульовану (після вжиття їжі) секрецію інсуліну. Інсулін зв'язується з власними рецепторами клітин-мішеней у печінці, жировій тканині, м'язах. Він полегшує поглинання та використання глюкози м'язовими й жировими клітинами, гальмує утворення нових молекул глюкози в печінці (глюконеогенез), сприяє накопиченню глікогену.

У регуляції секреції інсуліну й обміну глюкози беруть участь гормони ШКТ інкретини – глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГПП) та глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1), що виробляються в кишечнику у відповідь на вжиття їжі. Зв'язок у гормональній регуляції «кишечник – підшлункова залоза» називають ентероінсулярною віссю. У фізіологічних умовах вживання невеликої кількості їжі або швидко засвоюваних вуглеводів переважно активує ГПП, а перетравлення більшої кількості їжі активує як ГПП, так і ГПП-1. Близько 70 % секреції інсуліну зумовлено дією інкретинів.

За дефіциту інсуліну або резистентності до нього виникає цукровий діабет (ЦД). ЦД характеризується абсолютною (ЦД 1 типу, інсулінозалежний) або відносною недостатньою секрецією інсуліну, або резистентністю клітин організму до його впливу (ЦД 2 типу, інсулінонезалежний). За ЦД порушуються всі види обміну речовин, особливо вуглеводний: прогресує гіперглікемія та виділення глюкози із сечею (глюкозурія).

В основі ЦД 1 типу лежить деструкція β -клітин, що спричиняє абсолютний дефіцит інсуліну. Захворювання починається зазвичай у молодому віці. Основні симптоми – збільшення кількості сечі (поліурія); спрага та сухість у роті; зниження

маси тіла, попри підвищений апетит, та працездатності; свербіж; схильність до бактеріальних і грибкових інфекцій шкіри та слизових оболонок. Лікують ЦД 1 типу *препаратами інсуліну*.

Параметри дії та шляхи введення препаратів інсуліну

Тривалість дії	Початок	Пік дії	Тривалість дії	Примітки
Ультракоротка	15 хв	0,5-1 год	3-4 год	п/ш (інсулін аспарт), в/м, в/в
Коротка	15-25 хв	2-3 год	4-6 год	п/ш, в/м, в/в
Коротка та середня	0,5 год	1,5-8,5 год	14-15 год	Суміш інсулінів, п/ш
<i>Пролонгована:</i>				
Средньотривала	2-4 год	6-8 год	12-14 год	п/ш
Тривала	4-5 год	8-18 год	24-36 год	п/ш

Класифікація та номенклатура препаратів інсуліну

Препарати інсуліну людини та їх аналоги			
Ультракороткої дії	Короткої дії	Середньої тривалості дії (семіленге)	Тривалої дії (ленге)
Інсулін ліспро*, інсулін аспарт*, інсулін глулізін*	Фармасулін Н, хумодар Р, хумулін регуляр, актрапід НМ	Фармасулін ННР, хумодар Б, хумулін НПХ, монотард НМ	Інсулін гларгін*, інсулін дете-мір*, ультраре-тард НМ

Препарати інсуліну тваринного походження		
Короткої дії	Середньої дії	Тривалої дії
Ілетин ІІ регуляр, монодар, моносуйн-сулін МК	Б-інсулін, монодар Б	Монодар ультралонг

Комбіновані препарати інсуліну короткої та середньої дії		
Людини		Тваринного походження
Фармасулін Н 30/70, хумулін М3 30/70	Хумодар К 15	Монодар К 15, 30, 50, монодар лонг

Інсулін взаємодіє з рецепторами плазматичної мембрани клітин (печінка, жирова тканина, м'язи). Комплекс інсулін-рецептор проникає всередину клітини, де відбувається вивільнення інсуліну. Останній регулює вуглеводний, білковий (анаболічний вплив), ліпідний (посилення ліпогенезу, зменшення ліполізу), водно-електролітний обмін. Інсулін пригнічує ферменти ліполізу, протеолізу (важливо для ліпогенетичної, анаболічної дії), глюконеогенезу, посилює синтез нуклеїнових кислот (важливо для анаболічної дії).

Препарати інсуліну отримують з підшлункової залози тварин (свиней) і методом генної інженерії (інсулін людини).

Інсулінотерапія в разі ЦД є замісною. Для імітації нормальної добової секреції вводять пролонгований інсулін 2 рази на день (через 12 годин); ранкова доза дещо більша, ніж перед сном. Для створення харчових піків використовують інсуліни короткої або ультракороткої дії.

У разі ЦД необхідна жорстка дієта з вилученням швидко засвоюваних вуглеводів (цукор, солодоші, солодкі фруктові соки тощо).

За передозування інсуліну виникає гіпоглікемія (почуття голоду, підвищене збудження, занепокоєння, агресивність, страх, тривога, надмірна пітливість, слабкість, тахікардія), що дуже швидко може переходити в гіпоглікемічну кому з непритомністю та судомами.

Перша допомога за гіпоглікемії та гіпоглікемічної коми складається з декількох етапів. Поки в пацієнта збережений ковтальний рефлекс, йому дають випити розчин глюкози або будь-який солодкий сік, солодкий чай чи каву. Обов'язково викликати швидку допомогу. Для виведення з гіпоглікемічної коми в/в вводять розчин глюкози, п/ш або в/м – генно-інженерний людський гормон глюкагон, що стимулює швидкий розпад глікогену та викид глюкози в кров.

Недостатній глікемічний контроль ЦД може призвести до розвитку гіперглікемічної (діабетичної) коми. Гіперглікемічна кома розвивається більш-менш повільно, пов'язана з підвищенням рівня глюкози в крові та накопиченням токсичних продуктів перетворення вуглеводів. Прояви – непритомність, різка гіперемія (почервоніння) обличчя, сухість шкіри та слизових

оболонок, різкий запах ацетону з рота, зниження тургору шкіри та м'язового тону. Поліурія (збільшення кількості сечі) змінюється олігурією (зниження кількості сечі) та анурією (повна відсутність сечі). АТ знижений, пульс частий, ниткоподібний, температура тіла нижче норми. Якщо в цей час хворий не отримає екстрену кваліфіковану допомогу (введення інсуліну, кровозамінних розчинів тощо), він може загинути.

ЦД 2 типу зазвичай виникає після 40 років, найчастіше на тлі надлишкової маси тіла. Із цим виникає відносна інсулінова недостатність або резистентність до інсуліну. Симптоми ЦД 2 типу схожі на симптоми ЦД 1 типу, але виражені слабше. Пацієнтів турбує свербіж шкіри, вагінальний свербіж, повільне загоєння ран, у зв'язку з чим вони звертаються до дерматологів і гінекологів. Для лікування ЦД 2 типу використовують пероральні цукрознижувальні засоби.

Класифікація та номенклатура пероральних цукрознижувальних засобів

<i>Похідні сульфонілсечовини</i>		
<i>1 генерація</i>	<i>2 генерація</i>	<i>3 генерація</i>
Карбутамід, толбутамід	Глібенкламід, гліквідон, гліклазид, гліпізид	Глімепірид
<i>Бігуаніди</i>		<i>Інгібітори α-глюкозидази</i>
Метформін		Акарбоза
<i>Меглітиніди</i>		<i>Тіазолідиндіони</i>
Репаглінід		Розиглітазон
<i>Інкретиноміметики</i>		
<i>Інгібітори дипептидил-пептидази-4 (ДПП-4)</i>		<i>Аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)</i>
Ситагліптин, саксагліптин		Ліраглутид, ексенатид
<i>Оборотні інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу</i>		<i>Комбіновані препарати</i>
Дапагліфлозин		Саксагліптин + метформін

Похідні сульфонілсечовини стимулюють секрецію інсуліну, особливо в присутності глюкози, і діють за наявності функціонально здатних β -клітин у підшлунковій залозі. Можуть викликати тяжку гіпоглікемію.

Меглітиніди, як і препарати сульфонілсечовини, стимулюють синтез інсуліну, здатні зменшувати гіперглікемію після їди (прандіальні регулятори глікемії). Їх застосовують за ЦД 2 типу як монотерапію та в комбінації з метформіном або тіазолідиндіонами.

Бігуаніди зменшують всмоктування глюкози в кишечнику, посилюють периферичну утилізацію глюкози тканинами, зменшують вміст глікогену в печінці, гальмують інактивацію інсуліну, збільшують чутливість інсулінових рецепторів, особливо за ожиріння. Метформіну притаманна відсутність ризику гіпоглікемії та анорексигенна дія, що сприяє зниженню маси тіла

Похідні тіазолідиндіонів підвищують чутливість рецепторів до інсуліну й усувають інсулінорезистентність периферичних тканин. Проте вони можуть збільшувати масу тіла, затримувати рідину, що погіршує серцеву недостатність, а за тривалого вживання підвищують ризик переломів кісток.

Інгібітори альфа-глюкозидази уповільнюють розщеплення та всмоктування вуглеводів, що знижує постпрандіальну гіперглікемію.

Оборотні інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу чинять інсулинонезалежну антигіперглікемічну дію, не викликають гіпоглікемії, сприяють зменшенню маси тіла, зменшують АТ завдяки осмотичному діурезу, проте підвищують ризик урогенітальних інфекцій.

У комбінованих засобах зазвичай поєднують препарати сульфонілсечовини та метформін, тіазолідиндіони та метформін, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу та метформін.

За ЦД 2 типу застосовують **інкретиноміметики** – агоністи ГПП-1 (ексенатид, ліраглутид) та інгібітори ДПП-4 (ситагліптин, відагліптин). Вони відновлюють природні фізіологічні механізми регуляції рівня глюкози.

Агоністи ГПП-1 посилюють глюкозозалежну секрецію інсуліну, поліпшують функції β -клітин, пригнічують неадекватно збільшену секрецію глюкагону та сповільнюють випорожнення шлунка. Їх вводять п/ш.

Інгібітори ДПП-4 зменшують руйнування та підвищують концентрацію гормонів родини інкретинів ГПП-1 та ГП, що є частиною внутрішньої системи регуляції обміну глюкози. Це збільшує викид інсуліну та зменшує секрецію глюкагону.

У тяжких випадках ЦД 2 типу може знадобитися поєднана терапія пероральними цукрознижувальними препаратами та інсуліном.

Інсуліни й інсуліноміметики входять до класу S4. Гормони та модулятори метаболізму, їх заборонено Всесвітньою антидопінговою агенцією (ВАДА) у змагальному періоді.

23.8. Препарати гормонів кори наднирників та їх антагоністи

Парні надниркові залози розташовані над верхніми кінцями нирок, мають кірковий та мозковий шари. Мозкова речовина виробляє адреналін. Кірковий шар має 3 зони. Клубочкова зона виробляє **мінералокортикоїди** (альдостерон, дезоксикортикостерон), що регулюють водно-сольовий обмін, діючи на нирки. Надлишок цих гормонів призводить до затримки води й підвищення АТ, а їх брак – до зневоднення організму. Пучкова зона (середня) виділяє глюкокортикостероїди (кортизон та кортикостерон). **Глюкокортикостероїди** (ГКС) впливають на вуглеводний обмін, стимулюють синтез глікогену в м'язах, підвищуючи їх працездатність. Сітчаста зона виробляє статеві гормони – андрогени (чоловічі) та естрогени (жіночі), що впливають на розвиток статевих органів і формування вторинних статевих ознак.

Гіпофункція кори надниркових залоз призводить до розвитку Аддісонової хвороби. Вона характеризується бронзовим забарвленням шкіри (звідси назва «бронзова хвороба»), різким схудненням, м'язовою слабкістю, гіпотензією.

Базове лікування Аддісонової хвороби – замісна терапія ГКС (преднізолон, дексаметазон) та мінералокортикостероїдом дезоксикортикостерону ацетатом (ДОКСА). Синтез і секрецію

цих гормонів контролює АКТГ за принципом негативного зворотного зв'язку.

ДОКСА сприяє затриманню в організмі іонів натрію та підвищує виділення іонів калію, що підвищує вміст рідини в тканинах, збільшує об'єм плазми та підвищує артеріальний тиск, тонус і поліпшує працездатність м'язів. Застосовують ДОКСА за первинної та вторинної надниркової недостатності (гіпокортицизм, хвороба Аддісона).

Препарати ГКС широко застосовують у різних сферах медицини. Для зменшення впливу ендогенних ГКС використовують їх антагоністи.

Класифікація та номенклатура

Глюкокортикостероїди (ГКС)	
<i>пероральні та ін'єкційні</i>	<i>інгаляційні</i>
Дексаметазон, триамцинолон, мазипредон (преднізолон), метилпреднізолон	Будесонід, беклометазон
<i>для зовнішнього застосування</i>	<i>комбіновані</i>
Будесонід, триамцинолону ацетонід, гідрокортизон, мазипредон, бетаметазон, флуоцинолону ацетонід	Синалар-Н, преднікарб, тримістин
Антагоністи ГКС	
Мітотан, міфепристон	

Препарати ГКС виявляють протизапальну (пригнічують усі фази запалення – альтерацію, ексудацію, проліферацію), протиалергічну (впливають на клітинну та гуморальну ланку імунітету) та імуносупресивну (ефект виразний, системний, універсальний – стосується всіх видів імунітету) дію, мають низку метаболічних ефектів: регулюють обмін глюкози, водно-електролітний баланс – сприяють накопиченню іонів натрію в організмі внаслідок збільшення його реабсорбції в ниркових каналцях, а реабсорбцію іонів калію знижують.

ГКС показано за запальних та аутоімунних захворювань (ревматоїдний артрит, гломерулонефрит), лейкомії, алергічних станів (анафілактичний шок, набряк Квінке), ХОЗЛ, бронхіальної астми, для запобігання реакцій відторгнення трансплантата,

за набряку мозку. За планового лікування ГКС вживають вранці, коли чутливість рецепторів максимальна.

Побічні ефекти ГКС – стероїдний ЦД (підвищують глюкозу крові), ожиріння, виразки шлунка, загострення хронічних інфекцій, стероїдний остеопороз тощо; за місцевого застосування в дерматології – атрофія шкіри. Раптове припинення застосування ГКС викликає синдром скасування (недостатність наднирників) унаслідок пригнічення продукції АКТГ, тому їх дозу потрібно поступово знижувати під ретельним контролем лікаря. Поступове скасування може тривати декілька місяців. Протипоказано ГКС за виразкової хвороби шлунка, ЦД, остеопорозу, туберкульозу, системних мікозів тощо. У випадках короткочасної інтенсивної терапії (пульс-терапії) за життєвими показниками (анафілактичний шок, тяжкий перебіг синдромів Лаєла, Стівенса-Джонсона, астматичний статус тощо), коли користь перевищує ризик, зазначені протипоказання не беруть до уваги.

ГКС входять до списку заборонених речовин та методів (S9. Глюкокортикоїди), якщо їх застосовують ін'єкційно, перорально (ротово-слизовий метод – щічний, ясенний, сублінгвальний) або ректально. Інші шляхи введення (інгаляційний та місцевий: дентально-інтраканальний, дермальний, інтраназальний, офтальмологічний, вушний та інші) дозволено для використання в межах визначених виробником доз і терапевтичних показань.

Інгібітор синтезу ГКС мітотан застосовують за неоперабельних пухлин кори наднирників. Блокатор ГКС-рецепторів міфепристон застосовують за синдрому Іценка-Кушинга. Препарат також є антагоністом гестагенів.

23.9. Препарати естрогенів, гестагенів та їх антагоністи. Контрацептиви

У медицині застосовують препарати статевих стероїдів та їх антагоністи, похідні андрогенів – анаболічні стероїди, антигормональні засоби. Для запобігання небажаних вагітностей та лікування деяких гінекологічних хвороб використовують контрацептивні засоби. Також доцільно розглянути негормональні контрацептиви сперміцидної дії.

Класифікація та номенклатура

Естрогени			
Стероїдної структури	Нестероїдної структури	Антиестрогенні препарати	
Етинілстрадіол, естрон, естрадіолу валерат, естріол	Гексестрол, диместрол	Кломіфену цитрат, тамоксифен, тореміфен, анастрозол	
Гестагени	Андрогени	Анаболічні стероїди	
Прогестерон, алілестренол, норетистерон, етистерон, дидрогестерон	Тестостерону пропіонат, метилтестостерон	Нандролону деканоат, нандролону фенілпропіонат, метандієнон, силаболін, метиландростендіол	
Антигестагенні засоби		Антиандрогенні засоби	
Міфепристон		Ципротерон, флутамід, фінастерид	
Контрацептиви			
Комбіновані (естроген-гестагенні)		Гестагенові контрацептиви, посткоїтальні*	
монофазні	двофазні		трифазні
Овідон, логест, новаРинг, евра	Антеовін	Три-регол, триквілар, тримерсі	Лінестренол, педроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел (постинор)*
Сперміциди			
Бензалконію хлорид			

Естрогени та гестагени – жіночі статеві гормони, що виробляються переважно оваріальними фолікулами (естрогени) і жовтим тілом (гестагени). Назва «жіночі статеві гормони» досить умовна: естрогени синтезуються і в жінок (із андрогенів під впливом ензиму ароматази), і в чоловіків у меншій кількості. Естрогени (естрадіол, естрон, естріол) у жінок у фізіологічних умовах забезпечують розвиток статевих органів і вторинних статевих ознак, нормальний перебіг менструального

циклу, репродуктивні функції, активують процеси росту фолікулів яєчника, епітелію залоз матки та піхви, за вагітності – розвиток проток молочних залоз, збільшення тіла матки; сприяють кальцифікації кісток, синтезу факторів зсідання крові тощо.

Препарати з активністю естрогенів застосовують для замісної терапії естрогенної недостатності, недостатньої функції яєчників (порушення менструального циклу, безпліддя), гіпоплазії статевих органів і недорозвинення вторинних статевих ознак. Також препарати естрогенів застосовують за раку передміхурової залози, раку молочної залози (у віці понад 60 років), для замісної гормонотерапії клімактеричних розладів. Побічна дія: маткові кровотечі, тромбози, набряки, диспепсія, нудота, блювання. Протипоказання до застосування естрогенів – пухлини статевої сфери, молочних залоз у віці до 60 років, ендометрит, маткові кровотечі, тромбофлебіт, тяжкі захворювання печінки та нирок.

Антагоністи естрогенових рецепторів пригнічують ефекти естрогенів і порушують негативний зворотний зв'язок. У результаті активується виділення гонадотропних гормонів, збільшуються яєчники, індукується овуляція. Кломіфену цитрат застосовують для лікування безпліддя в жінок, андрогенної недостатності в чоловіків, олігоспермії, тамоксифен і тореміфен – за раку молочної залози (естрогензалежна пухлина). Антиестрогенні препарати, інгібітори ароматази (анастрозол тощо), застосовують за раку молочної залози.

Антиестрогенні засоби базедоксифен, кломіфен, оспеміфен, ралоксифен, тамоксифен, тореміфен, фулвестрант, циклофеніл входять до списку заборонених речовин та методів (S4. Гормони та модулятори метаболізму: 4.2. Антиестрогени та селективні модулятори рецептора естрогену – SERMs).

Гестагени (прогестерон) синтезується жовтим тілом і частково плацентою, сітчастою зоною кори надниркових залоз. Секреція прогестерону відбувається після розриву фолікула й триває 10-12 днів (усю другу половину менструального циклу), а якщо настає запліднення яйцеклітини, то протягом вагітності. Прогестерон забезпечує підготовку ендометрію (внутрішній шар матки) до імплантації заплідненої яйцеклітини; зменшує скоротливість матки та її чутливість до ацетилхоліну

й окситоцину, що сприяє збереженню вагітності; викликає зміни секрету й епітелію піхви; бере участь у підготовці молочних залоз до лактації, збільшує екскрецію іонів натрію (антиальдостеронова дія).

Препарат прогестерон та його синтетичні аналоги застосовують за загрози передчасних пологів, звичних абортів (вводять у першій половині вагітності), невиношування вагітності, порушень менструального циклу.

Антагоніст гестагенів міфепристон блокує гестагенові рецептори, а також рецептори до ГКС. Препарат зменшує вплив прогестерону на ендометрій і міометрій, за вагітності підвищує чутливість міометрію до простагландинів, що спричиняють скорочення матки, за застосування в I триместрі вагітності сприяє розкриттю шийки матки. Застосовують міфепристон з метою медикаментозного переривання маткової вагітності на ранньому терміні (до 49 днів аменореї) у комбінації з мізопростолом.

Механізм дії оральних контрацептивів (рис. 23.3) полягає у пригніченні гонадотропної функції гіпоталамо-гіпофізарної системи (гальмування синтезу ЛГ та ФСГ), що пригнічує овуляцію. Прогестагенний компонент оральних контрацептивів, впливаючи на слиз піхви, підвищує її в'язкість, що утруднює пересування сперматозоїдів. Також гестагенові контрацептиви гальмують проліферацію ендометрію, пригнічують рухливість маткових труб, що порушує транспорт яйцеклітини із черевної порожнини в матку.

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) містять естрогенний та гестагенний компоненти й бувають трьох видів:

- ✓ монофазні (марвелон, новінет, ярина, джас) – всі таблетки містять однакову кількість естрогену та прогестину;
- ✓ двофазні: містять таблетки з двома різними комбінаціями доз естрогену та прогестину (в Україні не застосовують);
- ✓ трифазні (тримерсі тощо) містять таблетки з трьома різними комбінаціями доз естрогену та прогестину, що відрізняються за кольором. Їх вживання повністю імітує секрецію естрогенів і гестагену протягом нормального менструального циклу жінки.

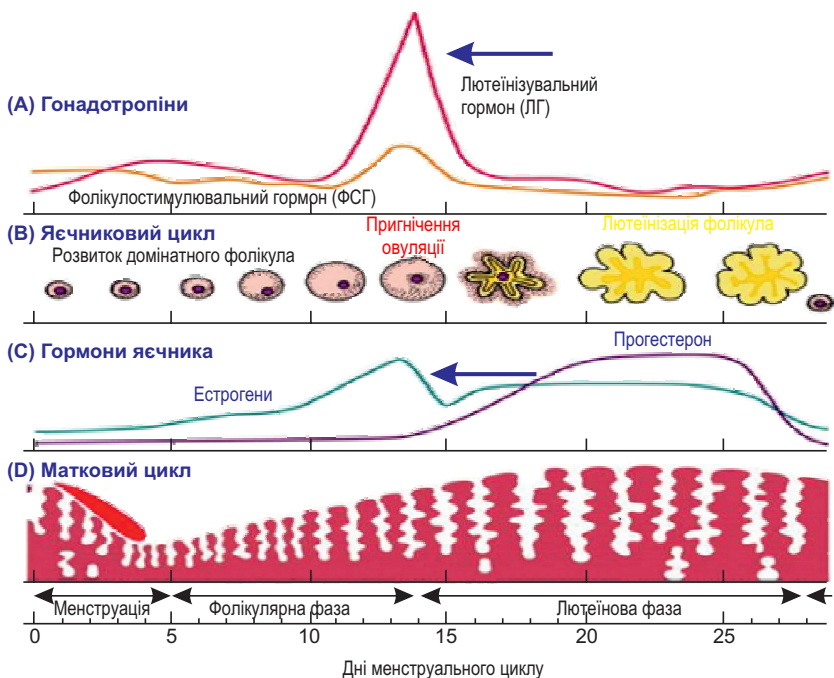


Рис. 23.3. Вплив контрацептивів на фази менструального циклу [Фармацевтична опіка при використанні засобів контрацепції: навч. посіб. / Ю. П. Вдовиченко та ін. – К.: Книга плюс, 2010, 176 с.]

КОК потрібно вживати щодня, бажано в один і той же час протягом 21 або 28 днів (залежно від препарату). Протягом 7 днів після останньої таблетки відбувається менструально-подібна реакція. Далі треба почати нове упаковання. Якщо пачка контрацептивів містить 28 таблеток, їх потрібно вживати щодня без перерв. Пропущене вжиття збільшує ризик небажаної вагітності.

Аналогічно діють комбіновані естроген-гестагенні контрацептиви у вигляді пластиру «Евра», який прикріплюють на чисту, суху, непошкоджену шкіру в перший день циклу. Пластир необхідно замінити через 7 днів і використовувати три пластири протягом 21 дня, після чого 7 днів перерви.

Вагінальне кільце з прогестагеном та естрогеном «Нова-Ринг» вводять у піхву між 1 та 5 днем менструації, витягають

рівно через три тижні, нове кільце вставляють рівно через тижень.

Протипоказано комбіновані естроген-гестагенні контрацептиви за тромбозів, вагітності, у матерів, що годують, а також тим жінкам, що курять, особливо у віці старше 35 років.

Протизаплідні таблетки прогестогенового ряду (ПТП) (екслютон тощо) пригнічують овуляцію в 50 % циклів, згущують цервікальний слиз і викликають гіпотрофію ендометрію, що утруднює імплантацію заплідненої яйцеклітини. На відміну від КОК, їх застосовують щодня безперервно в один і той же час. Запізнення вжиття ПТП на 3-4 години викликає необхідність використання ще одного методу контрацепції протягом наступних 48 годин (презервативи). За припинення вживання ПТП та КОК відновлення фертильності (здатності до зачаття) настає зазвичай протягом 1-2 менструальних циклів.

До синтетичних гестагенів належить левоноргестрел, що його застосовують для екстреної посткоїтальної контрацепції (після незахищеного статевого акту). Левоноргестрел входить до складу препаратів постинор та ескапел. Ці препарати треба випити якомога раніше, але не пізніше 72-120 год після незахищеного статевого акту. Ескапел застосовують одноразово, а постинор – двічі з інтервалом 12 год.

Ін'єкційний контрацептив депо медроксипрогестерону ацетат (Депо-Провера) вводять кожні 3 місяці. Першу ін'єкцію (150 мг в/м) роблять у перші 5 днів менструального циклу. Потім ін'єкції повторюють кожні 12 тижнів. Якщо ін'єкцію проведено пізніше ніж через 12 тижнів та 5 днів, протягом перших 14 днів після неї треба використовувати бар'єрні методи контрацепції. Відновлення фертильності після використання цього препарату збільшується до 9-24 місяців.

За застосування наведених методів контрацепції важливо пам'ятати, що вони не захищають від інфекцій, які передаються статевим шляхом.

Контрацептивом для чоловіків є **госипол** – препарат з олії бавовни, поліфенол. Госипол порушує сперматогенез. Необоротне безпліддя виникає у 20 % пацієнтів, що обмежує застосування препарату.

Сперміциди не є гормональними препаратами. Порушуючи клітинну мембрану, вони викликають фрагментацію та загибель сперматозоїдів. Найбільш поширене використання з метою місцевої контрацепції препаратів, що містять бензалконію хлорид (хлорид-диметил-алкіл амонію) та ноноксинол-9. Бензалконію хлорид – поверхнево-активна катіонна речовина, протизаплідні властивості якої пов’язані зі здатністю руйнувати мембрани сперматозоїдів. За декілька секунд бензалконію хлорид іммобілізує сперматозоїди, руйнує їхню клітинну мембрану та відділяє джгутики від голівок. Протизаплідна дія також реалізується за рахунок згущення цервікального слизу й утворення плівки, завдяки чому зменшується здатність сперматозоїдів проникати в шийку матки. Хлорид бензалконію чинить також антисептичну й протимікробну дію, що поширюється на гонококи, хламідії, трихомонади, ентерококи, коринебактерії, стафілококи, гриби *Candida*. Але в дослідженнях на жінках не виявлено захисної дії сперміцидів від інфекцій, що передаються статевим шляхом. Для запобігання розвитку вульвовагінітів не рекомендують застосовувати їх частіше 2 раз на добу. Варто зауважити, що ефективність сперміцидів значно нижча, ніж за інших сучасних методів контрацепції, вони також потребують спеціальних інструкцій з використання перед кожним статевим контактом. Сперміциди не є ефективним захистом від інфекцій, що передаються статевим шляхом.

23.10. Препарати андрогенів та їх антагоністи

Представником андрогенів – чоловічих статевих гормонів – є тестостерон. Назва «чоловічі статеві гормони» умовна, бо андрогени виробляються у менших кількостях і в жінок. У чоловіків тестостерон утворюється переважно в інтерстиційних клітинах яєчок, у жінок – у фолікулах яєчників і в корі наднирників; продукцію регулює ЛГ. Механізм дії андрогенів базується на їх взаємодії з цитозольними андрогенними рецепторами в органах-мішенях (передміхуровій залозі, сім’яниках і їх додатках, у скелетних м’язах та ін.). Тестостерон під впливом 5 α -редуктази перетворюється на більш активний

дигідротестостерон. Тестостерон та його синтетичні аналоги сприяють розвитку статевих органів і вторинних чоловічих статевих ознак, забезпечують репродуктивну функцію; регулюють сперматогенез, потенцію у чоловіків, активують лібідо (статевий потяг).

Препарати андрогенів (ін'єкційні: тестостерону пропіонат – короткої дії, тестенат – тривалої дії; для вживання всередину й сублінгвально: метилтестостерон) застосовують у чоловіків для замісної терапії за первинного і вторинного гіпогонадізму, клімаксу, деяких видів імпотенції, безпліддя. У жінок їх застосовують за гормонозалежних злоякісних пухлин – раку молочної залози, яєчників (у віці до 60 років). Протипоказання: рак передміхурової залози, ниркова та печінкова недостатність, гіперкальціємія, у чоловіків – вік понад 65 років.

Блокатор андрогенних рецепторів ципротерону ацетат показано за тяжкого гірсутизму в жінок, акне, гіперплазії простати, флутамід – за раку передміхурової залози, інгібітор 5 α -редуктази фінастерид використовують за доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Препарати андрогенів, а також інгібітори ароматази 2-андростенол (5 α -андрост-2-ен-17-ол), 2-андростенон (5 α -андрост-2-ен-17-он), 3-андростенол (5 α -андрост-3-ен-17-ол), 3-андростенон (5 α -андрост-3-ен-17-он), 4-андростен-3,6,17 тріон (6-оксо), аміноглютетимід та ін. входять до списку заборонених речовин та методів ВАДА (S4. Гормони та модулятори метаболізму; 4.1 Інгібітори ароматази).

23.11. Анаболічні стероїди

Анаболічні стероїди створено на основі андрогенів. Вони посилюють синтетичні (анаболічні) процеси, прискорюють утворення та оновлення структурних частин клітин, тканин і м'язових структур. На відміну від природних андрогенів, анаболічні стероїди мають значно нижчу андрогенну та значно виразнішу анаболічну активність: посилюють синтез білка, затримують в організмі іони калію, сульфати, фосфати; підвищують апетит, збільшують м'язову масу, регенерацію та кальцифікацію кісток. Показано за астенії, кахексії, станів після

променевої терапії, тяжких інфекцій, тяжких хірургічних операцій, остеопорозу (зокрема під час лікування ГКС), травм (переломи), опіків, м'язової дистрофії, апластичної анемії.

Анаболічні стероїди (наприклад, нандролону деканоат – ретаболіл), окрім анаболічної дії, мають слабкий андрогенний ефект. Вони викликають збільшення м'язової маси, стимулюють відкладення солей кальцію та фосфору в зубах і кістках, підвищують загальну витривалість, працездатність, прискорюють регенеративні процеси.

Неконтрольоване використання анаболічних стероїдів (наприклад, з метою нарощування м'язової маси в культуристів) пригнічує за принципом зворотного зв'язку вироблення тестостерону й порушує статеву функцію в чоловіків, викликає маскулінізацію в жінок, передчасне закриття зон росту в дітей, порушення функції печінки, жовтяницю, холестази тощо. Побічні ефекти анаболічних стероїдів переважно трапляються саме за немедичного застосування для збільшення м'язової маси.

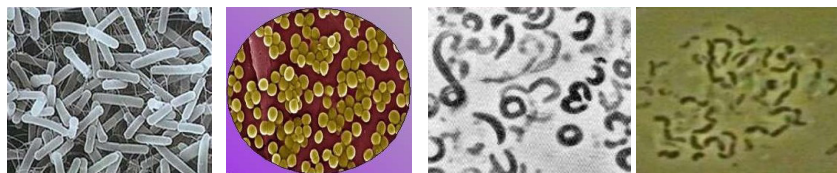
Усі анаболічні стероїди входять до списку заборонених речовин та методів ВАДА (S1. Анаболічні агенти; S1.1. Анаболічні андрогенні стероїди – ААС), їх заборонено постійно – і в змагальному, і в позазмагальному періодах.

Тема 24. Основи раціонального використання протимікробних та протипаразитарних засобів. Антисептики та дезінфектанти

Інфекція (лат. *infectio* – зараження) – складний процес взаємодії макро- та мікроорганізму, що може мати прояви від безсимптомного носійства до тяжких форм інфекційної хвороби. Термін «інфекція» вживають також для позначення збудника інфекційної хвороби, проникнення його в макроорганізм (зараження), локалізацію збудника в організмі (інфекція сечовивідних шляхів, кишкова інфекція тощо).

Інфекції бувають бактеріальні, вірусні, грибові, протозойні (викликані найпростішими), гельмінтними (викликаними глистами), пріонні та змішані.

Бактерії – група мікроскопічних, переважно одноклітинних організмів. Бактерії різноманітні за формою (рис. 24.1), наприклад, коки – кулясті, палички – циліндричні, спірили – спіралеподібні; вібріони мають вигляд коми, хламідії – ниткоподібні. Деякі мікроорганізми мають джгутики, завдяки яким можуть пересуватися. Бацили мають паличкоподібну форму, а бактерій, схожих за формою на веретено, називають клостридіями. Деякі бактерії (спірохети) дуже рухливі. Вони можуть згинатися, скорочуватися, здійснювати швидкі обертальні й прямолінійні рухи.



Бацили

Коки

Спірили

Вібріони

Рис. 24.1. Форми бактерій [<https://svitppt.com.ua/biologiya/riznomanittya-bakteriy.html>]

Аеробним бактеріям потрібен кисень, анаеробні живуть за його мінімальної кількості (факультативні анаероби) або можуть обходитися без нього (облігатні анаероби).

Бактерії належать до прокаріот – їхні клітини не мають ядра. Більша частина генетичної інформації зберігається в кільцевій молекулі ДНК, яку називають нуклеоїдом.

Бактеріальна клітина має клітинну стінку (оболонку), часто вкриту слизом. Нерідко слиз утворює капсулу (рис. 24.2). Залежно від будови клітинної стінки бактерії поділяють на великі групи. Якщо фіксовані клітини бактерій обробити спеціальним барвником, запропонованим данським ученим Х. Грамом, то певні бактерії забарвлюються (їх називають грампозитивні), а інші – ні (грамнегативні). Клітинна стінка грампозитивних бактерій має найпростішу будову. Структура її однорідна, вона товща (10-15 нм), ніж клітинна стінка грамнегативних бактерій. Більшість клітинної стінки – глікопептиди (до 90 %). Клітинна стінка грамнегативних бактерій має складну будову й за хімічним складом значно відрізняється від клітинних стінок грампозитивних бактерій. Бактерій, що частково або повністю позбавлені клітинної стінки, але здатні до розвитку, називають L-формами. Втрата клітинної стінки робить L-форми нечутливими до антибактеріальних препаратів та антитіл. Бактерії в L-формі мають здатність довго персистувати в організмі.

Під клітинною стінкою розташована цитоплазматична мембрана, що щільно прилягає до неї та відокремлює вміст клітини (цитоплазму) від оболонки.

У цитоплазмі містяться нуклеоїд (кільцева молекула ДНК), рибосоми, вкраплення запасних поживних речовин (глікогену, жиру тощо). Також у цитоплазмі містяться плазміді – невеликі набори генів за межами нуклеоїда. Ці невеликі молекули ДНК здатні реплікуватися автономно. Плазміді зазвичай містять гени, що підвищують стійкість бактерії до несприятливих зовнішніх факторів (зокрема стійкість до антибіотиків). Особливість плазмід – здатність безперешкодно переходити з однієї бактерії до іншої (іноді навіть до бактерії іншого виду) та служити засобом горизонтального перенесення генів.

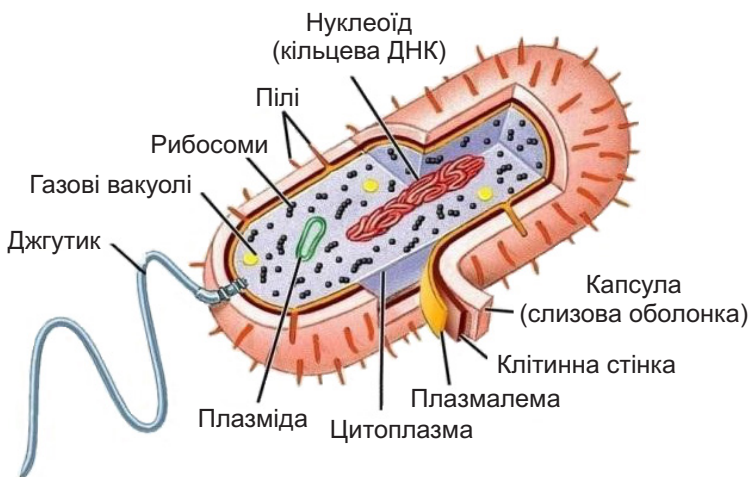


Рис. 24.2. Схематична будова бактерій
[<https://znaniya.com/task/39749753>]

Віруси (від лат. *virus* – отрута) – дрібні мікроорганізми, що не мають клітинної будови та власного обміну речовин. Складаються з однієї нуклеїнової кислоти (ДНК чи РНК, тому їх класифікують на ДНК- та РНК-вмісні), оточеної білковою оболонкою (капсид). РНК-вмісні віруси – єдині носії генетичного матеріалу у вигляді РНК. Віруси не мають рибосом і цитоплазматичних органел, їх відтворення забезпечує клітина-господар. Облігатні внутрішньоклітинні паразити. Не здатні розмножуватися поза живими клітинами.

Віруси вражають людину, тварин, рослини й навіть мікроорганізми. Віруси бактерій називають бактеріофагами, віруси грибів – мікрофагами. Фаги викликають загибель мікробної клітини, їх можна використовувати для лікування та профілактики деяких інфекційних захворювань (наприклад, антистафілококовий бактеріофаг, полівалентний піобактеріофаг).

Зрілі частки вірусу називають віріонами. Молекула вірусного геному наділена надзвичайною здатністю перебудовувати життєдіяльність клітини організму господаря таким чином, що вона перестає дізнаватися про власну генетичну інформацію і функціонує відповідно до генетичної програми вірусу, синтезуючи вірусоспецифічні молекули. Вірус, інтегрований

у клітинний геном, називають провірусом. Провірус здатний тривалий час існувати у вигляді так званих мовчазних генів, проте у відповідних умовах він може активуватися, що призводить до розвитку хвороби. Найбільш поширені вірусні інфекції людини – грип, респіраторні вірусні інфекції (РВІ): коронавірусні, аденовірусні, риновірусні, парагрип тощо; герпетичні інфекції, вірусні гепатити (А, В, С) та ін.

Рикетсії – нерухомі палички завдовжки не більше 1,0 мкм, що не утворюють спор і капсул. Облігатні внутрішньоклітинні паразити. У людини рикетсії викликають так звані рикетсіози. Найтяжчі з них: висипний тиф (епідемічний та ендемічний), що його передають воші та кліщі, лихоманка Ку тощо.

Гриби – особливі гетеротрофні організми (потребують готових органічних речовин). Розвиваються на різних субстратах, що містять поживні речовини. Евкаріоти (мають клітинне ядро). Деякі гриби здатні викликати хвороби рослин, комах, тварин і людини. Ці хвороби називають мікозами (відомо понад 400 видів грибів, здатних викликати захворювання людини). Виокремлюють 2 групи мікозів: поверхневі та глибокі. Поверхневі виникають найчастіше на безволосій та волосистій шкірі, нігтях і слизових оболонках. Грибкове ураження шкіри називають дерматомікозом (наприклад, висівкоподібний лишай), волосся – трихомікозом (мікроспорія), нігтів – оніхомікозом. Збудники системних мікозів (гістоплазмоз, бластомікоз, кокцидіодоз тощо) здатні до дисемінації із ураженням внутрішніх органів та ЦНС, що за відсутності лікування смертельно небезпечно.

Актиноміцети – мікроорганізми, що мають ознаки і бактерій, і грибів. За будовою та біохімічними властивостями актиноміцети аналогічні бактеріям, а за характером розмноження, здатності утворювати гіфи та міцелій схожі на гриби.

Найпростіші – Protozoa (від грец. *proto* – початок, *zoa* – тварина), мікроскопічні одноклітинні тварини. Багато хто з них – збудники тяжких захворювань людини та тварин. Розміри найпростіших варіюють: величина малярійного плазмодія – 2-5 мкм, а балантидія – 60-80 мкм. Структура клітини найпростішого подібна до структури клітини всіх тварин. Найпростіші бувають 4-х класів: саркодові, джгутикові, війчасті, споровики.

Дизентерійна амеба (клас саркодові) викликає в людини амєбну дизентерію (амєбіаз). Із класу джгутикових найчастіше трапляються трихомонади (кишкові, ротові та вагінальні); лямблїї (паразитують у шлунково-кишковому тракті, переважно в тонкому кишечнику й жовчному міхурі). У тропічних країнах поширені лейшманії (викликають тяжкі захворювання людини: вісцеральний і шкірний лейшманіоз) і трипаносоми (викликають сонну хворобу в Африці та хворобу Чагас в Америці). Типовий представник війчастих – балантидій, що викликає балантидіаз. Представники споровиків – збудники малярії (плазмодії). У людини паразитують 4 види плазмодіїв: *Plasmodium vivax*, *Pl. malariae*, *Pl. falciparum*, *Pl. ovale*. До споровиків належить токсоплазма (викликає тяжке захворювання – токсоплазмоз).

Гельмінти (глисти). У людини зареєстровано паразитування близько 250 видів гельмінтів, що належать переважно до 3 типів: круглі, плоскі та сисуни. Шляхи зараження гельмінтами різноманітні, переважно ентеральний (наприклад, аскаридоз), контактний (ришта), трансмісивний (через укуси комах, наприклад, філяріоз).

До гельмінтозів, що найчастіше трапляються в Україні, відносять ентеробіоз (гострики), аскаридоз, теніоз, фасціолез, ехінококоз.

Останнім часом до збудників інфекційних захворювань відносять **пріони**. Це особливий клас інфекційних агентів, представлених білками з аномальною третинною структурою. Пріони не містять нуклеїнових кислот. Вони здатні збільшувати свою чисельність, використовуючи функції живих клітин (у цьому пріони схожі на віруси). Пріонний білок може існувати у двох формах: нормальній – PrP^C (виявляють в організмі всіх ссавців, найвищу концентрацію визначають у нейронах) та патогенній – PrP^{Sc}. PrP^C бере участь у передаванні нервових імпульсів між закінченнями нервових волокон, сприяє збереженню стійкості нейронів і нейроглії до окиснювального стресу, підтримує добові ритми активності та спокою. Патогенний PrP^{Sc} викликає невиліковні ураження мозку в людини й тварин (губчасту енцефалопатію (псевдосказ) корів; фатальне сімейне безсоння, захворювання «куру» тощо).

За потрапляння в здорову клітину PrPSc каталізує перехід PrP^C в пріонну конформацію, його накопичення призводить до загибелі клітини. Пріон, що вивільнився, проникає в сусідні клітини, також викликаючи їх загибель. Останнім часом активно розглядають теорію про те, що хвороба Альцгеймера (деменція похилого віку) також може бути пов'язана з пріонною інфекцією.

Особливо небезпечні інфекції (ОНІ) – це група гострих заразних захворювань людини з високим рівнем контагіозності (заразності), що можуть раптово виникнути, швидко поширитися та масово охопити населення. Характеризуються тяжким перебігом, високим рівнем летальності та появою нових синдромів. До ОНІ наразі входять 38 патологій, з-поміж них як бактеріальні інфекції (чума, холера, сибірка, туляремія тощо), так і вірусні (жовта лихоманка, лихоманки Ебола, Марбург тощо).

Інфекційний процес – це сукупність фізіологічних (захисних) і патологічних реакцій, що виникають у відповідь на вплив патогенного мікроорганізму. Загальна ознака більшості інфекційних хвороб – можливість передання інфекції від хворого організму до здорового і здатність багатьох з інфекцій до масового поширення. Можливі різні механізми передання збудника: повітряно-краплинний, фекально-оральний (харчовий); трансмісивний (за участі живого переносника, зараженого збудником інфекційної хвороби, наприклад, за укусів інфікованих комах); контактно-побутовий (за безпосереднього контакту або через заражені предмети довкілля); статевий; через перелиту кров (здійснюють контроль препаратів крові); через стоматологічний, хірургічний інструментарій (для запобігання піддають стерилізації).

Особливість інфекційних захворювань – наявність інкубаційного періоду (від часу зараження до появи перших ознак). Його тривалість залежить від способу зараження та виду збудника, становить від кількох годин до декількох років (за деяких гельмінтозів). Місце проникнення мікроорганізмів до організму називають входними воротами інфекції (типове для кожного захворювання). Наприклад, холерний вібріон або вірус гепатиту А проникають в організм через рот і не здатні проникати крізь шкіру, а вірус грипу потрапляє в організм крізь слизові оболонки.

Для лікування інфекційних хвороб, їх профілактики існує велика кількість лікарських препаратів. Залежно від результату впливу на збудників з-поміж усіх протимікробних засобів виокремлюють ті, що вбивають мікроорганізми, та ті, що пригнічують їх життєдіяльність, гальмують ріст і розмноження. Наприклад, бактерицидні препарати знищують певний вид бактерій, фунгістатики призупиняють розмноження певних грибів, віруліцидні засоби знищують віруси. Деякі препарати можуть вбивати одні види мікроорганізмів та гальмувати розвиток інших. Бактеріостатичні препарати зазвичай призначають за захворювань відносно легкого перебігу.

Окремим антиінфекційним препаратам притаманний певний спектр дії – перелік мікроорганізмів, на які впливають ці засоби. Вузький спектр дії означає активність препарату щодо деяких видів збудників (наприклад, лише грампозитивних або лише грамнегативних бактерій, або певної частини цих груп збудників, інколи – лічених видів, як в ізоніазиду, що впливає лише на збудників туберкульозу та лепри). Широкий спектр – активність щодо значного кола грампозитивних і грамнегативних бактерій. Спектр дії наведено в інструкціях до препаратів.

Активність антиінфекційних засобів не є постійною, вона знижується з плином часу, що зумовлено формуванням стійкості (резистентності) мікроорганізмів. Резистентність часто зумовлена нераціональним застосуванням цих препаратів, зокрема за самолікування (наприклад, спробами лікувати респіраторні вірусні інфекції антибіотиками, що не здатні впливати на віруси). Тому більшість хіміотерапевтичних препаратів відпускають лише за рецептом.

Хіміотерапевтичні препарати – група лікарських засобів, дія яких вибірково спрямована на пригнічення певних живих об'єктів (життєдіяльності збудників інфекційних захворювань – бактерій, грибів, найпростіших, вірусів, гельмінтів та інших паразитів). Термін «**хіміотерапія**» запропонував П. Ерліх, автор сальварсану – першого хіміотерапевтичного препарату для лікування сифілісу (1907). На відміну від більшості інших ліків, мішень впливу хіміотерапевтичних препаратів локалізується не в тканинах людини, а в клітинах мікроорганізмів або паразитів.

Для ефективного та безпечного лікування важливо дотримуватися **принципів антимікробної хіміотерапії**:

1. Правильний вибір препарату відповідно до клініко-мікробіологічного діагнозу (призначає лікар з урахуванням типу дії – бактерицидного або бактеріостатичного).

2. Ранній початок лікування, що дозволяє локалізувати процес, уникнути ускладнень.

3. Вибір оптимального шляху введення, що забезпечує створення достатньої концентрації у вогнищі інфекції, а тому і вибір препарату з урахуванням особливостей його фармакокінетики.

4. Адекватне дозування – для створення достатньої концентрації застосовують ударну дозу; недостатнє дозування призводить до природного відбору резистентних штамів, рецидивів.

5. Достатня тривалість лікування, зокрема після клінічного поліпшення стану, видужання його треба продовжувати до повного зникнення симптомів.

6. Дотримання правильного режиму лікування (постільний, напівпостільний), повноцінне харчування, що забезпечує організм пластичним та енергетичним матеріалом для адекватної імунної відповіді.

7. За недостатності монотерапії – раціональні комбінації хіміотерапевтичних препаратів з урахуванням їх взаємодії, побічних ефектів.

Окрема підгрупа хіміотерапевтичних засобів – протипухлинні (не впливають на мікроорганізми, пригнічують життєдіяльність клітин злоякісних пухлин).

Також існують **антисептичні препарати** (для знищення патогенних мікроорганізмів на слизових оболонках, шкірі, ранових поверхнях) та **дезінфікувальні засоби** (знищують їх у довір'ї, виділеннях хворих, на предметах догляду, медичних інструментах тощо); ці препарати діють невибірково на різні види мікроорганізмів.

Хіміотерапевтичні засоби можна класифікувати на такі групи:

- 1) сульфаніламідні препарати;
- 2) хінолони (зокрема фторхінолони);
- 3) нітроїмідазоли;

- 4) нітрофурани;
 - 5) антибіотики;
 - 6) противірусні засоби;
 - 7) протигрибкові препарати;
 - 8) антипротозойні засоби;
 - 9) антигельмінтні засоби.
- Схарактеризуємо деякі з них.

24.1. Сульфаніламідні препарати

Механізм антибактеріальної дії сульфаніламідів (СА) полягає в конкурентному антагонізмі з параамінобензойною кислотою (ПАБК) завдяки їх структурній подібності. ПАБК необхідна мікроорганізмам для синтезу фолатів, що беруть участь у синтезі нуклеїнових кислот. За дії СА порушується синтез фолієвої кислоти, мікроорганізм втрачає здатність до росту та розмноження (бактеріостатичний тип дії). СА впливають лише на мікроорганізми, що використовують ПАБК, і не діють на клітини людини чи тварин, для яких фолієва кислота є вітаміном (вони не здатні її синтезувати та використовують готову фолієву кислоту).

Класифікація та номенклатура сульфаніламідів

Всмоктуються в кишківнику	
СА короткої, тривалої* та надтривалої** дії	Сульфадимідин, сульфадіазин, сульфадиметоксин*, сульфаметоксипіразин**
Комбіновані препарати (СА + триметоприм)	Ко-тримоксазол (бісептол)
Не всмоктуються в кишківнику	
СА, що повільно і не повністю всмоктуються у ШКТ	Фталілсульфатіазол (фталазол)
Похідні сульфаніламідів і 5-аміносаліцилової кислоти (салазосульфаніламід)	Салазосульфадіпіридин, салазодин
СА для місцевого застосування: монокомпонентні і комбіновані*	Сульфацетамід (сульфацил натрію), сульфадіазин срібла (дермазин), сульфатіазол срібла (аргосульфан), альгімаф*

СА, що всмоктуються в кишківнику, застосовують для резорбтивної дії. Для лікування кишкових інфекцій показано препарати, що не всмоктуються в кишківнику (фталілсульфатіазол тощо), кон'юговані з саліциловою кислотою (салазосульфапіридин тощо). Зовнішньо використовують м'які лікарські форми, для лікування кон'юнктивіту та інших інфекцій ока – очні краплі (сульфацил-натрій). Особливість дії комбінованих препаратів (СА + триметоприм) – бактерицидний ефект унаслідок подвійного блоку обміну речовин збудника (СА заважає утворенню дигідрофолієвої кислоти, а триметоприм порушує її подальше перетворення).

СА виявляють широкий спектр протимікробної дії (щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, хламідій, деяких найпростіших – збудників малярії та токсоплазмозу тощо). Салазопохідні також чинять протизапальну дію в кишківнику, тому їх застосовують за неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона.

СА, що всмоктуються в кишківнику, показано за ангіни, бронхіту, пневмонії, циститу, холециститу тощо. Фталазол – для лікування кишкових інфекцій (дизентерія, сальмонельоз та ін.). СА для зовнішнього застосування – за інфікованих ран, виразок, опіків. Комбінації СА з триметопримом – за інфекцій дихальної та сечовивідної систем, шлунково-кишкового тракту тощо.

Антибактеріальна активність СА зникає в присутності гною, крові (містять ПАБК). Серйозними побічними ефектами цих препаратів є кристалурія (утворення каменів у нирках), порушення кровотворення, алергічні реакції, тератогенна дія.

Принципи дозування СА передбачають використання ударних доз із переходом на підтримувальні. Препарати потрібно вживати або натщесерце, або між їдою і запивати лужною водою (наприклад, розчином соди) для запобігання кристалурії.

24.2. Фторхінолони

Фторхінолони – синтетичні бактерицидні препарати широкого спектра дії. Вони активніші за СА. За тяжких інфекцій фторхінолони є серйозною альтернативою антибіотикам. За механізмом дії фторхінолони відрізняються від інших антибактеріальних засобів, тому активні щодо стійких і навіть

полірезистентних збудників. Вони інгібують топоізомеразу – ензим, що забезпечує суперспіралізацію ДНК бактерій; це необоротно порушує синтез ДНК та РНК.

До фторхінолонів належать декілька засобів. Хоча всі вони мають широкий спектр дії, виокремлюють препарати, що особливо активні щодо грамнегативних збудників, зокрема щодо синьогнійної палички (норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин). Так звані респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, спарфлоксацин) високоактивні щодо збудників інфекцій дихальної системи (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*) та створюють високі концентрації в цих органах. Такі препарати, як моксифлоксацин, гатифлоксацин, геміфлоксацин, тровафлоксацин вирізняються високою активністю щодо анаеробних збудників.

Фторхінолони найчастіше вводять пероральним і внутрішньовенним шляхами. Існують також препарати для місцевого застосування у формі очних крапель. Пероральні фторхінолони швидко всмоктуються та мають високу біодоступність. Концентрація фторхінолонів у багатьох тканинах і біологічних рідинах близька до сироваткової або перевершує її.

Фторхінолони показано для лікування багатьох бактеріальних інфекцій: бронхіту, госпітальних та негоспітальних пневмоній, синуситів, інфекцій сечовивідних шляхів, септицемії, внутрішньочеревних інфекцій, інфекцій суглобів і кісток, м'яких тканин і шкіри, черевного тифу, антраксу, гастроентериту тощо. Крім того, моксифлоксацин, гатифлоксацин і левофлоксацин застосовують для лікування мультирезистентних форм туберкульозу або випадків непереносності інших протитуберкульозних препаратів.

Не можна застосовувати в дітей віком до 14 років через ризик ураження суглобового хряща та розвитку артропатій. Це пов'язано зі здатністю фторхінолонів до зв'язування з іонами двовалентних металів (зокрема кальцію). З цієї причини фторхінолони викликають ураження сухожиль, особливо ахілового, що може маскуватися під травму під час занять спортом або фізкультурою.

24.3. Антибіотики

Антибіотики – хіміотерапевтичні засоби мікробного, грибового походження або такі, що отримують з інших природних джерел, а також їх напівсинтетичні похідні чи повністю відтворені шляхом синтезу засоби. Вони вибірково пригнічують життєдіяльність мікроорганізмів – збудників інфекційних захворювань.

Класифікація антибіотиків

I. За хімічною будовою:

- 1) β -лактамі антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами);
- 2) аміноглікозиди;
- 3) тетрацикліни;
- 4) макроліди та азаліди;
- 5) глікопептиди;
- 6) лінкозаміди;
- 7) ансамacroліди (група рифампіцину);
- 8) полієни;
- 9) хлорамфеніколи та інші.

II. За механізмом дії:

- 1) специфічні інгібітори біосинтезу клітинної стінки мікроорганізмів (β -лактамі антибіотики, глікопептиди);
- 2) антибіотики, що порушують структуру та функції клітинних мембран мікроорганізмів (полієни, аміноглікозиди);
- 3) антибіотики, що пригнічують синтез білка на рівні рибосом мікроорганізмів (макроліди, аміноглікозиди, тетрацикліни, лінкозаміди, хлорамфеніколи);
- 4) інгібітори синтезу РНК (рифампіцини).

III. За типом дії на збудника:

- 1) бактеріцидні: β -лактамі антибіотики, аміноглікозиди, глікопептиди, рифампіцини;
- 2) бактеріостатичні: тетрацикліни, макроліди, хлорамфеніколи тощо.

Деякі антибіотики можуть бути бактеріцидними щодо одних збудників і бактеріостатиками щодо інших, або бактеріцидна дія виникає за збільшення дози (наприклад, макролідні антибіотики).

Номенклатура антибіотиків

Назва групи	Препарати
β-лактами Пеніциліни	Природні (бензилпеніцилін, пеніцилін прокаїн, біцилін-1,3,5), напівсинтетичні пеніциліназостійкі (клоксацилін, оксацилін, диклоксацилін), напівсинтетичні пеніциліни широкого спектра дії (ампіцилін, амоксицилін, карбеніцилін, тикарцилін). Уреїдопеніциліни (мезлоцилін, азлоцилін, піперацилін). Захищенні пеніциліни (амоксицилін/клавуланат (амоксиклав), тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам).
Цефалоспорины	<i>Парентеральні:</i> I покоління – цефалоридин, цефазолін, II покоління – цефуроксим, цефамандол, цефметазол, III покоління – цефотаксим, цефоперазон, цефтріаксон, цефтазидим, IV покоління – цефпіром, цефепім, V покоління – цефтобіпрол <i>Пероральні:</i> I покоління – цефалексин, II покоління – цефаклор, цефуроксим-аксетил, III покоління – цефтибутен, цефіксим. <i>Захищені:</i> цефоперазон+сульбактам (сульперазон).
Карбапенеми	Іміпенем, меропенем, ертапенем. <i>Комбіновані:</i> тієнам
Монобактами	Азтреонам
Макроліди, азаліди, кетоліди	Природні (еритроміцин, олеандоміцин), напівсинтетичні (klarитроміцин, рокситроміцин), азаліди (азитроміцин, спіраміцин), кетоліди (телітроміцин, мідекаміцин, джозаміцин)
Тетрацикліни	Природні (тетрациклін), синтетичні (доксикіклін, метакіклін, міноциклін)
Аміноглікозиди	I покоління – стрептоміцин, канаміцин, неомицин, II покоління – гентаміцин, сизомицин, тобраміцин, III покоління – нетилміцин, амікацин
Глікопептиди	Ванкоміцин, тейкопланін

Назва групи	Препарати
Лінкозаміди	Лінкоміцин, кліндаміцин
Хлорамфеніколи	Хлорамфенікол, синтоміцин
Ансамакроліди	Рифампіцин, рифабутин, рифампіцин
Поліпептиди	Бацитрацин, поліміксин В, колістиметат натрію (колістин)
Полієнові	Ністатин, леворин
Оксазолідинони	Лінезолід
Антибіотики іншої структури	Фузидова кислота, фосфоміцин, спектиноміцин
Комбіновані засоби	Левосин, левомеколь

β -лактамні антибіотики охоплюють пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми і монобактами.

Пеніциліни. Природні пеніциліни мають відносно вузький спектр антибактеріальної дії та активні переважно щодо грам-позитивних бактерій (зокрема анаеробів) та коків, нейсерій гонореї, менінгіту, блідої спірохети (збудник сифілісу). Застосовують їх для лікування стрептококових інфекцій, сифілісу, дифтерії, газової гангрени, менінгіту. Препарати руйнуються стафілококовими β -лактамазами (ензим, який виділяють мікроорганізми для захисту від антибіотиків), нестійкі в кислому середовищі шлунка (застосовують парентерально).

Напівсинтетичні пеніциліни стійкі до дії кислоти (можна застосовувати всередину), також мають широкий спектр дії. Амінопеніциліни використовують для лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів, нирок і сечовивідних шляхів, ШКТ, ерадикації хелікобактера за виразкової хвороби шлунка та хронічного гастриту (амоксацилін). Антисиньогнійні пеніциліни, разом з аміноглікозидами та фторхінолонами, використовують для лікування синьогнійної інфекції, а оксацилін – для лікування стафілококових інфекцій.

Цефалоспорины мають широкий спектр антибактеріальної дії і певну резистентність до β -лактамаз. Із цим препарати I та II поколінь стійкі до стафілококових β -лактамаз, а III та IV поколінь – до β -лактамаз грамнегативних бактерій. Цефтобіпрол (V покоління) відрізняється від попередніх поколінь ширшим спектром дії та активністю щодо метициліностійкого золотистого стафілокока.

Цефалоспорины використовують для лікування інфекцій, що їх викликали чутливі до цефалоспоринів мікроорганізми (сепсис, перитоніт, запальні захворювання ШКТ, жовчовивідних шляхів, інфекції кісток, суглобів, м'яких тканин, шкіри, нирок, дихальних шляхів, а також вуха, горла, носа тощо.). Це малотоксичні антибіотики, їхні найчастіші побічні ефекти – алергічні реакції.

Карбапенеми є антибіотиками надширокого спектра антимікробної дії, що охоплює більшість грампозитивних і грамнегативних, аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Належать до резервних антибіотиків. Малотоксичні, можна застосовувати за імунодефіцитних станів. Показання до застосування – інфекції дихальної, сечовидільної систем, тяжкі внутрішньолікарняні інфекції, генералізовані септичні стани, менінгіт (меропенем) тощо. Препарати можуть спричинити перехресну алергію з пеніцилінами та цефлоспоринами.

Монобактами. Єдиним представником групи є азтреонам. Спектр антибактеріальної дії вузький, антибіотик активний щодо грамнегативних аеробів, зокрема до синьогнійної палички. Не викликає перехресної алергії з іншими β -лактамами антибіотиками.

Макроліди (еритроміцин, кларитроміцин та ін.) та *азаліди* (азитроміцин) – бактеріостатичні антибіотики широкого спектра дії. Їхня особливість – вплив на внутрішньоклітинних збудників (хламідії, мікоплазми). Макроліди належать до найменш токсичних антибіотиків. Застосовують за бактеріальних інфекцій дихальних шляхів, хламідіозу, виразкової хвороби шлунка (klaritromitsin). Більшість макролідів вступає у фармакокінетичні взаємодії завдяки пригніченню цитохрому P-450. Вони інгібують метаболізм непрямих антикоагулянтів, теофіліну, карбамазепіну, вальпроатів, дизопірамідів, циклоспоринової тощо. Можуть викликати диспепсію, діарею, біль у животі (частіше еритроміцин – чинить прокінетичну дію), гепатотоксичні ефекти, подовження інтервалу QT на ЕКГ та аритмії. Є альтернативою пеніцилінам за неможливості застосування останніх.

Азитроміцин за властивостями схожий на макроліди. Проникає всередину клітин (ефективний проти інфекцій, викликаних

внутрішньоклітинними збудниками). Його дія тривала – вживають 1 раз на добу, режим дозування короткий – 3 доби. Антибактеріальна дія зберігається в тканинах протягом 5-7 днів після останнього введення (постантибіотичний ефект).

Тетрацикліни (тетрациклін, доксициклін) – бактеріостатичні препарати широкого спектра дії. Пригнічують грамнегативну (особливо пневмококи) і грампозитивну флору, низку найпростіших (малярійний плазмодій). Найбільше клінічне значення тетрацикліни зберігають за хламідійних інфекцій, рикетсіозів (висипний тиф), чуми, холери, туляремії, бруцельозу, вугрової хвороби, мікоплазмових інфекцій. Гепатотоксичні, виявляють тератогенну дію (протипоказано вагітним), викликають фотодерматит. У дитячій практиці використовують лише після 8 років. Ці препарати не можна запивати молоком, бо тетрацикліни утворюють комплекси з іонами кальцію, що входять до складу молочних страв. Антациди, препарати заліза, кальцію порушують всмоктування тетрациклінів.

Аміноглікозиди (стрептоміцин, амікацин, гентаміцин тощо) – бактерицидні антибіотики широкого спектра дії. Стрептоміцин активний щодо збудників туберкульозу, чуми. Амікацин більш активний щодо синьогнійної палички – збудника небезпечної ранової інфекції. Нефро- та ототоксичні. Їх часто поєднують з рифампіцином, що має високу протитуберкульозну активність.

Глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін) активні щодо аеробних та анаеробних грампозитивних мікроорганізмів. Застосовують за менінгіту, остеомієліту, пневмонії, ендокардиту, псевдомембранозного коліту, інфекцій сечовивідних шляхів. Ототоксичні та нефротоксичні, викликають синдром «червоної людини» (зумовлений викидом гістаміну з опасистих клітин за швидкого внутрішньовенного введення).

Лінкозаміди (лінкоміцин, кліндаміцин) – бактеріостатичні антибіотики, активні щодо грампозитивних аеробних та деяких анаеробних мікроорганізмів і мікоплазм. Застосовують для лікування інфекцій дихальних шляхів, органів черевної порожнини, шкіри та м'яких тканин, кісток і суглобів, хламідіозу. Небезпечна побічна дія – псевдомембранозний коліт, пов'язаний з порушенням складу нормальної мікрофлори кишківника.

Хлорамфеніколи (левоміцетин тощо) – бактеріостатичні препарати широкого спектра дії. Активні щодо бактерій, які викликають кишкові, зоонозні, хламідійні інфекції, рикетсіози. Застосовують з обережністю через гематотоксичність; у недоношених дітей викликає «сірий синдром» (через порушення скоротливої функції серця) – сірий колір шкіри; здуття живота, блювання, діарею, гіпотензію. Можуть спричинити неврит зорового нерва – нечіткість зображення, зниження гостроти зору, порушення сприйняття червоного та зеленого кольорів. Левоміцетин – препарат вибору для лікування черевного тифу, крупозної пневмонії (бактерицидний щодо пневмококів). Є інгібітором мікросомальних систем печінки.

Ансамароліди (рифампіцин тощо) – бактерицидні препарати з широким спектром активності. Головне клінічне значення має дія на *M. tuberculosis*, полірезистентні грампозитивні коки, леґіонелу. Є індукторами мікросомальних систем печінки. Недоліки – гепатотоксичність, швидке звикання збудників.

Полієнові антибіотики (леворин, ністатин) чинять дуже слабку антибактеріальну, але потужну фунгістатичну та фунгіцидну дію на дріжджоподібних грибів роду кандиди. Погано всмоктуються із ШКТ. Застосовують за локальних кандидозів.

Поліпептидні антибіотики (поліміксин В тощо) чинять бактерицидну дію за рахунок порушення проникності цитоплазматичної мембрани. Мають вузький спектр дії (грамнегативні бактерії – кишкова паличка, салмонели, шигели, клебсієла, ентеробактер, синьогнійна паличка). Застосовують з обережністю через нефро- та нейротоксичність, ризик розвитку нервово-м'язової блокади з порушенням дихання. Колістин застосовують за інфекцій дихальних шляхів, викликаних *P. aeruginosa*, та кишкових інфекцій.

Оксазолідинони (лінезолід) діють переважно бактеріостатично на грампозитивні коки, резистентні до інших антибіотиків. Застосовують за позагоспітальної і нозокоміальної пневмонії, інфекцій шкіри та м'яких тканин (зокрема за діабетичної стопи), ентерококових інфекцій.

Фосфоміцин діє бактерицидно на грамнегативні мікроорганізми (кишкова паличка, синьогнійна паличка, сальмонели, шигели, протей, зокрема резистентні штами). Із грампозитивних

збудників помірно чутливі стафілококи. Створює високу концентрацію в сечовивідних шляхах (застосовують за гострого циститу одноразово 1 упаковки на ніч).

Спектиномицин ефективний щодо більшості штамів гонококів *Neisseria gonorrhoeae*. Застосовують за гострого гонорейного уретриту та проктиту в чоловіків, гострого гонорейного цервіциту в жінок.

Фузидова кислота – природний антибіотик стероїдної будови. Окрім бактеріостатичної дії, має слабкий імуномодулювальний ефект (пригнічує синтез інтерлейкінів). Спектр дії відносно вузький: стафілококи, стрептококи, коринебактерії, клостридії, пептококи, пептострептококи, нейсерії. Застосовують за гнійних інфекцій шкіри та м'яких тканин, сепсису, септичного ендокардиту, інфекцій кісток і суглобів, стафілококової пневмонії, псевдомембранозного коліту, отиту, гонореї (за нечутливості або алергії до пеніцилінів). Місцево – мазі або крем за інфекцій шкіри та м'яких тканин, очні краплі за кон'юнктивіту, блефариту, кератиту, дакриоциститу.

Загальна побічна дія антибіотиків та багатьох інших антимікробних препаратів – дисбіоз (порушення балансу мікроорганізмів тіла людини внаслідок пригнічення не лише патогенних бактерій, а й корисної нормофлори). Частіше трапляється дисбіоз кишківника аж до псевдомембранозного коліту (небезпечне для життя тяжке запалення товстого відділу кишківника, що його спричинив *Clostridium difficile*). Можливий прояв дисбіозу – кандидоз (особливо ротової порожнини – молочниці). Для запобігання дисбіозу під час антибіотикотерапії необхідно застосовувати про- та пребіотики, за показаннями – протигрибковий препарат флуконазол.

24.4. Протитуберкульозні препарати

Протитуберкульозні препарати – це велика група хіміотерапевтичних засобів, що пригнічують розмноження та розвиток збудника туберкульозу – мікобактерій туберкульозу (туберкулоостатична дія) або спричиняють їх загибель (туберкулоцидна дія).

Класифікація, номенклатура

I ряду (основні)	Похідні ГІНК	Похідні різних хім. груп	Антибіотики
	Ізоніазид, фтива- зид, метазид	Етамбутол, піра- зинамід	Стрептоміцин, рифампіцин
II ряду (резервні)	Похідні тіоаміду ізонікотинової кислоти	Похідні аміно- саліцилової кислоти	Антибіотики
	Етіонамід, про- тіонамід	Парааміносалі- цилова кислота (ПАСК)	Капреоміцин, флориміцин, цикloserин, канаміцин
Альтернативні препарати	Фторхінолони Ципрофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин		Рифабутин, амі- кацин, азитро- міцин

3-поміж протитуберкульозних засобів розрізняють препарати I та II ряду. Препарати I ряду – синтетичні препарати та антибіотики, високоефективні щодо мікобактерій, чинять бактерицидну дію та лежать в основі лікування активних форм туберкульозу незалежно від локалізації процесу.

Препарати II ряду – синтетичні препарати та антибіотики, використовувані як резервні засоби за стійкості мікобактерій до препаратів I ряду або непереносності останніх. Альтернативні препарати застосовують у разі неефективності перших двох класів.

Для лікування туберкульозу зазвичай застосовують щонайменше 2-3 препарати, насамперед препарати I ряду з різних груп. За стійкості мікобактерій до препаратів I ряду призначають препарати II ряду. Терапія досить тривала (12-18 місяців).

24.5. Протигрибкові засоби

Більшість протигрибкових препаратів інгібують ключові ензими синтезу ергостеролу – основного компонента клітинної стінки грибів (у клітинах людини основним стероїдом є холестерин, а не ергостерол). Похідні азолів пригнічують цитохром P450-залежні ензими. Полієнові протигрибкові антибіотики підвищують

проникність клітинних мембран грибків, а піримідини інгібують синтез нуклеїнових кислот та розмноження грибкових клітин.

Класифікація, номенклатура

Підгрупа	Препарати
Протигрибкові антибіотики	Амфотерицин В, мікогептин, ністатин, леворин
Похідні імідазолу та тріазолу	Міконазол, кетоконазол, флуконазол, клотримазол
Ехінокандини (ліпопептиди)	Каспофунгін, мікафунгін
Похідні аліламіну та ін. груп	Тербінафін, флуцитозин, хлоронітрофенол
Комбіновані засоби	Тридерм

Протигрибкові препарати мають фунгіцидний і фунгістатичний ефект. Залежно від лікарської форми препаратів та спектра дії їх використовують за системних мікозів – аспергільозу, актиномікозу, криптококозу, системного кандидозу (амфотерицин В, флуконазол, мікогептин, ітраконазол) або локальних – оніхомікозу, епідермофітії та ін. мікозів (тербінафін, ністатин, леворин тощо). До клотримазолу також чутливі трихомонади, стафілококи, стрептококи.

Комбінований препарат тридерм поєднує протигрибкову дію клотримазолу з антибактеріальною активністю гентаміцину та протизапальним ефектом бетаметазону. Застосовують для лікування алергодерматозів і дерматозів, спричинених бактеріальними та/або грибковими інфекціями.

24.6. Протівірусні засоби

Протівірусні засоби застосовують для лікування та профілактики вірусних інфекцій. Основний механізм протівірусного ефекту – пригнічення ранньої стадії специфічної реплікації (розмноження) вірусів після їх проникнення в клітину людини.

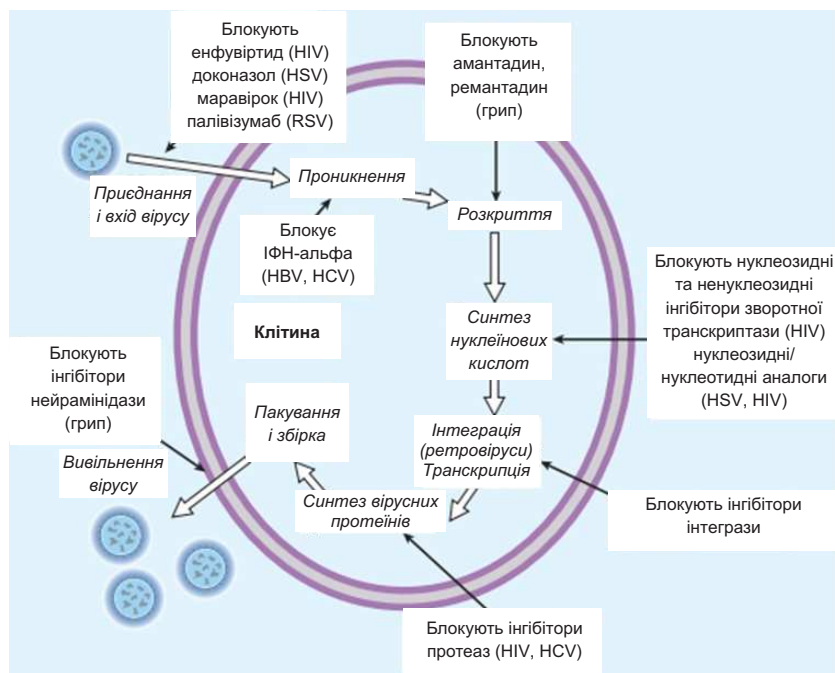


Рис. 24.3. Мішені впливу протівірусних засобів
[за Katzung B. G. Basic & Clinical Pharmacology.
Fourteenth Edition. 2018]

Класифікація, номенклатура

Аномальні нуклеозиди	Похідні адамантану та інших груп*	Аналоги пірофосфату
Анцикловір, фамцикловір, ганцикловір, рибовірін	Ремантадин, оксолін*	Фоскарнет натрію
Інтерферони та імуноглобуліни*	Інгібітори нейрамінідази	Інгібітори ВІЛ-протеази та зворотної транскриптази*
Інтерферон (α -1, α -2 β , β -1 β) Імуноглобулін людини нормальний*	Озелтамівір, занамівір	Саквінавір, нельфінавір, диданозин*, зидовудин*

Індуктори синтезу інтерферонів (інтерферогени)	Препарати для лікування COVID-19	Противірусні засоби для лікування вірусного гепатиту С
Аміксин, інозин пранобекс	Ремдесивір, нірматрелвір (паксловід), молнупінавір	Софосбувір, велпатасвір

Механізми та спектр дії окремих противірусних препаратів мають особливості. Так, *похідні адамантану* блокують M_2 -канали вірусів грипу А, що запобігає проникненню вірусу в клітину.

Інгібітори нейроамінідази (озельтамівір, занамівір) блокують нейроамінідазу – ензим, що забезпечує проникнення вірусу через клітинну мембрану. Активні щодо різних штамів вірусу грипу А та В.

Аналоги нуклеозидів (ацикловір, валацикловір, фамцикловір) у клітинах, уражених вірусами герпесу, перетворюються на активну форму, схожу на вірусні нуклеозиди, але яка не є їх повною копією. Ця аномальна копія вбудовується в кінцеві ділянки нового покоління вірусів герпесу, але в подальшому вона не розпізнається, нові віруси не утворюються, процес розмноження збудників в організмі людини припиняється. Аналоги нуклеозидів активні щодо вірусів герпесу, які розмножуються, але не діють на віруси в латентному стані.

З 2019 року від початку пандемії коронавірусної інфекції з'явилась низка *препаратів для лікування COVID-19*. *Ремдесивір* – це пролікарська форма аденілового нуклеотиду. Застосовують у стаціонарах у перші 5 днів появи перших симптомів коронавірусної інфекції у дорослих пацієнтів із пневмонією, що потребують проведення додаткової кисневої підтримки. Інгібітор головної протеази коронавірусу SARS-CoV-2 *нірматрелвір (паксловід)* застосовують перорально кожні 12 годин протягом 5 днів від моменту визначення діагнозу COVID-19 і впродовж 5 днів після появи симптомів хвороби. *Молнупінавір* має інший механізм дії. Він є проліками, які метаболізуються до аналога рибонуклеозиду N-гідроксицитидину (NHC). NHC розподіляється в клітини та фосфорилується з утворенням фармакологічно активного рибонуклеозид-трифосфату

(ННС-ТР). Вбудовування ННС-ТР у вірусну РНК призводить до накопичення помилок у геномі вірусу, що пригнічує його реплікацію. Терапія молнупіравіром зменшує терміни елімінації вірусу та тривалість захворювання.

Інгібітори ВІЛ-протеази (саквінавір, ритонавір) та зворотної транскриптази (азидотимідин, невірапін) застосовують за ВІЛ-інфекції. Зазвичай комбінують кілька протиретровірусних препаратів різних класів. За комбінованої терапії зменшується резистентність вірусу, зростає ефективність лікування.

Софосбувір – проліки для лікування вірусного гепатиту С. За механізмом дії він інгібує РНК-залежну РНК-полімеразу вірусу. **Велпатасвір** впливає на білок NS5A, важливий для реплікації РНК та збирання віріонів. Часто їх застосовують разом для лікування вірусного гепатиту С у дорослих.

Інтерферони (ІФ) пригнічують розмноження понад 100 видів вірусів. ІФ виробляють лейкоцити та фібробласти за впливу вірусів на ранніх стадіях інфекції, а також інтерфероногенів – ендогенних та екзогенних біологічно активних речовин. ІФ блокують синтез вірус-специфічних білків. ІФ, що утворюється в заражених вірусами клітинах, захищає інші клітини, запобігає або обмежує подальше розмноження вірусів. Препарати ІФ класифікують на природні (людський лейкоцитарний інтерферон, егіферон) та рекомбінантні, або генно-інженерні (бетаферон, інтрон А). Їх застосовують для профілактики та лікування вірусних інфекцій (вірусних гепатитів, герпесвірусних інфекцій тощо). Існує низка препаратів ІФ для лікування злоякісних новоутворень.

Індуктори синтезу інтерферонів, або інтерфероногени (інозин пранобекс, аміксин) – речовини природного або синтетичного походження, що стимулюють продукцію ІФ, чинять протівірусну, імуномодулювальну та протипухлинну дію. Застосовують для лікування і профілактики грипу, герпетичної інфекції, вірусних гепатитів тощо. Властивості індукторів інтерферону також мають мефенамінова кислота, левамизол, дибазол та деякі інші препарати.

24.7. Антипротозойні засоби

Антипротозойні засоби пригнічують життєдіяльність найпростіших (трихомонад, лейшманій, малярійного плазмодія, лямблій, амєб тощо).

Механізм протипротозойної дії полягає в пошкодженні та інгібуванні синтезу нуклеїнових кислот найпростіших, а також у руйнуванні цитоплазматичної мембрани мікроорганізмів, що спричинює їх загибель. Антипротозойні засоби застосовують для лікування малярії (хінін, хлорохін), амєбіазу, лямбліозу, трихомонозу, лейшманіозу (метронідазол, тинідазол). Метронідазол та тинідазол використовують також для лікування бактеріальних інфекцій (наприклад, виразкової хвороби шлунка, бо вони пригнічують пілоричну хелікобактерію). Ці препарати несумісні з алкоголем (виникає сильне блювання). Протизапальну та імунодепресантну дію виявляє хлорохін, що застосовують також за системних хвороб сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит тощо).

24.8. Антигельмінтні препарати

Антигельмінтні препарати поділяють на групи відповідно до їх переважної дії на різні класи гельмінтів (протинематодозні, протицестодозні, протитрематодозні):

I. Антигельмінтні засоби вузького спектра дії:

1) протинематодозні лікарські засоби (левамізол, пірантел памоат, піперазину адипінат);

2) протицестодозні лікарські засоби (ніклозамід);

3) протитрематодозні лікарські засоби (хлоксил).

II. Антигельмінтні засоби широкого спектра дії (альбендазол, мебендазол, празиквантел).

Механізми дії окремих препаратів відрізняються. Левамізол викликає спастичний параліч м'язів гельмінтів. Деякі засоби гальмують енергообмін та синтез АТФ у гельмінтів (левамізол, мебендазол, альбендазол); знижують запаси глікогену (мебендазол); пригнічують синтез білків (мебендазол).

Ці засоби застосовують під наглядом лікаря із ретельним контролем за загальним станом хворого, тому що деякі з них доволі токсичні для людини.

24.9. Антисептики та дезінфектанти

Антисептики – протимікробні препарати невибіркової дії для місцевого застосування на шкірі, слизових оболонках та ранових поверхнях. Механізми дії антисептичних засобів здебільшого пов'язані з гальмуванням ферментних систем, створенням несприятливих умов для розвитку й розмноження мікроорганізмів. З підвищенням концентрації можлива бактерицидна, фунгіцидна, віруліцидна дія. Вимоги до них – широкий спектр антимікробної дії, відсутність резорбтивного ефекту, подразнювального, алергенного та токсичного впливу на макроорганізм.

Дезінфектанти – засоби, що знищують мікроорганізми в довкіллі, випорожненнях пацієнтів, на одязу та предметах догляду за хворими, хірургічних інструментах тощо. Вони викликають необоротні зміни збудників і призводять до їх швидкої загибелі, тобто діють бактерицидно, фунгіцидно, віруліцидно. Вимоги до цих засобів – екологічна безпека, економічна доступність, прийнятна токсичність, відсутність пошкоджувального впливу на оброблювані поверхні.

Деякі засоби можна застосовувати як з антисептичною, так і з дезінфікувальною метою в різних концентраціях (наприклад, етиловий спирт у концентрації 70 % чинить максимальний антимікробний ефект на шкірі, тому в цій концентрації його використовують як антисептик для оброблення місця ін'єкції, операційного поля, а в концентрації 96 % – як дезінфектант для оброблення хірургічних інструментів).

Хлоровмісні препарати (хлорамін Б) чинять окиснювальну дію на мікробну клітину, активні щодо бактерій, вірусів, найпростіших. Резистентні кислотостійкі форми мікобактерій туберкульозу. Використовують переважно для дезінфекції.

Препарати йоду (розчин йоду спиртовий 5 %, повідон-йод) пригнічують життєво важливі ферментні системи, окиснюють функціонально активні білки мікробної клітини. Чинять бактерицидний, віруліцидний, фунгіцидний ефекти. Застосовують для оброблення операційного поля, рук хірурга.

Окисники (перекис водню, калію перманганат) порушують окиснювально-відновні процеси в мікробній клітині, що призводить до загибелі мікроорганізмів.

Перекис водню розкладається каталазою крові з виділенням молекулярного кисню. Чинить антимікробний ефект, рано-очищувальну, кровоспинну дію, має дезодорувальний ефект. Застосовують для оброблення ран, зупинки капілярних кровотеч.

Калію перманганат виділяє атомарний кисень, що чинить виразніший антимікробний ефект, ніж молекулярний кисень.

Кислоти (саліцилова, борна) за рахунок зміни рН середовища викликають денатурацію білка, що призводить до необоротних змін у мікроорганізмі. Застосовують для оброблення ран.

Луги (натрію тетраборат) викликають пухку денатурацію білків, останні легко розчиняються в лужних розчинах. Тому луги проникають у тканини глибше, ніж кислоти, і виявляють антимікробну дію навіть у розчинах, що містять білок. Слабкі луги діють бактеріостатично. Їдкі луги мають бактерицидну дію (знищують вегетативні та спорові форми мікроорганізмів).

Феноли (фенол) у малих концентраціях чинять бактеріостатичну дію, а у великих концентраціях проникають крізь мембрани мікробних клітин та викликають денатурацію білків (бактерицидний ефект). Використовують лише для дезінфекції.

Солі важких металів (срібла нітрат, цинку сульфат) у малих концентраціях мають бактеріостатичний та в'яжучий ефект; у великих концентраціях, денатуруючи білки мікробної клітини, викликають бактерицидний і припікальний ефекти. Застосовують для оброблення шкіри та слизових оболонок.

Барвники (діамантовий зелений) виявляють бактеріостатичну дію здебільшого щодо грампозитивних бактерій, підсушують дрібні подряпини.

Спирт етиловий викликає коагуляцію білка мікробів та їх загибель унаслідок дегідратації (зневоднення). Найбільший протимікробний ефект у 70 % спирту, у вищій концентрації внаслідок утворення щільних геліфікованих плівок його активність знижується. Застосовують для оброблення операційного поля, рук хірурга, місць ін'єкцій. Інгаляцію спиртово-водної суміші через апарат Боброва застосовують як піногасник у разі набряку легень. Наразі етанол вилучено зі списку заборонених речовин ВАДА.

Альдегіди (формальдегід), приєднуючись до аміногруп білків, викликають денатурацію білків мікробної клітини. Застосовують зрідка як дезінфектант, а переважно для консервації біологічного та трупного матеріалу. Має канцерогенні властивості.

Детергенти (декаметоксин, мірамістин) накопичуються на поверхні розділу фаз, знижують поверхневий натяг (проникність) клітинних оболонок бактерій і порушують осмотичну рівновагу мікробних клітин. Ці препарати мають широкий спектр застосування (оброблення ран, ангіна, кон'юнктивіт тощо).

Препарати природного походження (хлорофіліпт, ектерицид) застосовують за інфекційно-запальних захворювань порожнини рота, горла та гортані, пародонтитах.

Фунгіцидну, туберкулоцидну, пролонговану бактерицидну та віруліцидну дію, зокрема щодо вірусів гепатиту В та С, ВІЛ, герпесу, чинить препарат стериліум. Застосовують насамперед для антисептичного оброблення шкіри рук.

Тема 25. Корекція порушень функції імунної системи в спортсменів

Імунітет (лат. *immunitas* – звільнення, позбавлення) – несприйнятливість організму до генетично чужорідних агентів, зокрема збудників інфекційних хвороб, їх токсинів та інших факторів. Якщо до організму потрапляють генетично чужорідні структури (антигени), активується низка спадкових або набутих механізмів і факторів імунної системи, які розпізнають та знешкоджують чужорідні для організму речовини. Імунна система – система органів, тканин і клітин, що забезпечує захисні реакції організму від зовнішньої і внутрішньої біологічної агресії (інфекцій, пухлин тощо) і відіграє важливу роль у підтримці генетичної сталості його внутрішнього середовища. Центральними органами імунної системи є кістковий мозок і тимус, периферійними – селезінка, мигдалики, лімфатичні вузли та інші скупчення лімфоїдних тканин.

Основні види імунітету наведено на рис. 25.1.

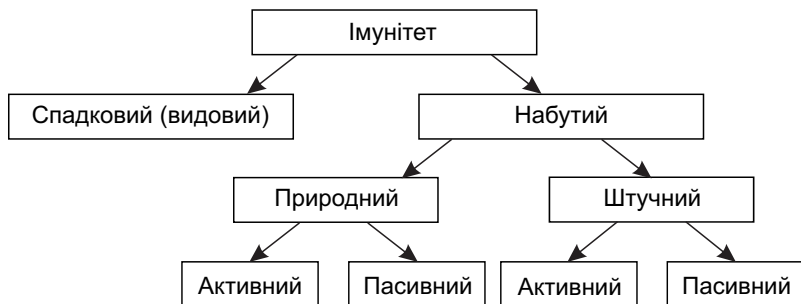


Рис. 25.1. Види імунітету

Спадковий імунітет – найбільш стійка й досконала форма несприйнятливості організму, зумовлена факторами резистентності, що передаються у спадок. Цей вид захисту зумовлює видову несприйнятливість до інфекційних захворювань.

Наприклад, людина не сприйнятлива до чуми собак і рогатої худоби, а тварини не хворіють на такі хвороби людей, як холера та дифтерія.

Набутий імунітет формується протягом життя людини, не успадковується, має здебільшого специфічну спрямованість. Природний активний імунітет формується внаслідок перенесеного захворювання. Найчастіше він зберігається довго (після кору, вітряної віспи). Після деяких захворювань тривалість імунітету не перевищує одного року (грип, дизентерія). Природний пасивний імунітет передається внутрішньоутробно крізь плаценту або з молоком матері. Триває він недовго, зазвичай зникає до 6-8 місяців життя новонародженого. Активний штучний імунітет виникає в результаті імунізації (щеплень) після введення в організм вакцин, що містять ослаблені або вбиті збудники захворювань (віруси, бактерії), бактеріальні токсини. Цей вид імунітету формується повільно протягом 3-4 тижнів і зберігається до 3-5 років. Пасивний штучний імунітет створюють введенням в організм антитіл (сироватки, імуноглобуліни), зберігається він протягом 15-20 діб.

Імунітет зумовлює сумісна дія неспецифічних і специфічних факторів захисту організму. Шкіра та слизові оболонки органів є одним із бар'єрів на шляху проникнення носіїв чужорідної інформації до організму. Неспецифічний захист здійснюється через згубну дію на мікроорганізми хімічних речовин секретів екзогенних залоз шкіри та слизових оболонок органів. Нормальна мікрофлора шкіри та слизових оболонок як фактор біологічного захисту антагоністично діє на патогенні мікроорганізми.

Захисною реакцією організму на чужорідні фактори є запалення, що полягає в комплексі складних тканинно-судинних змін, скерованих на ізоляцію та усунення пошкоджувальних агентів. Запалення характеризується порушенням циркуляції крові та лімфи у вогнищі запалення, що супроводжується підвищенням температури, набряком, почервонінням і больовим відчуттям. Одним із факторів неспецифічного імунітету за запалення є фагоцитоз – процес, що охоплює розпізнавання, активне поглинання та перетравлення мікроорганізмів, пошкоджених клітин і сторонніх частинок спеціалізованими

клітинами (лейкоцитами, ендотеліальними клітинами кровоносних судин).

До гуморальних факторів неспецифічного захисту належать хімічні речовини: нормальні (природні) антитіла, комплімент, інтерферони, пропердин, бета-лізин, х-лізин, еритрин, лейкоїни, плакіни, лізоцим тощо.

Інтерферони – сигнальні глікопротеїни, які беруть участь у посиленні імунної відповіді організму на вірусну, антигенну або мітогенну дію. Відомо три типи інтерферонів: α -інтерферон (лейкоцитарний), вироблюваний лейкоцитами, β -інтерферон (фібробластний), продукований фібробластами, та γ -інтерферон (імунний), що його виробляють Т-лімфоцити. Інтерферони важливі в боротьбі з вірусними інфекціями. Вони індукують неспецифічну резистентність організму до вірусної інфекції шляхом інгібування синтезу білка, інактивації вірусної РНК, посилення фагоцитарних і цитотоксичних механізмів. Противірусна та антибактеріальна дія характерна переважно для α - і β -інтерферону. Крім того, інтерферони, особливо γ -інтерферон, чинять значний імуномодулювальний ефект. У лікуванні інфекційних, онкологічних та інших захворювань застосовують лікарські препарати природних і рекомбінантних інтерферонів.

Назва «лізоцим» об'єднує родину гідролітичних ферментів, наявних у рідинах організму (сироватка крові, слина, шлунковий сік, слюзова рідина, грудне молоко та секрет залоз дихальних шляхів). Лізоцим відіграє важливу роль у неспецифічному захисті організму від бактерій, вірусів і грибів. Найбільш відомою дією лізоциму є здатність інактивувати бактерії шляхом гідролізу глікозидних зв'язків у пептидогліканах стінок бактеріальних клітин. На основі лізоциму створено лікарський засіб протимікробної та імуностимулювальної дії.

До специфічних факторів імунітету належать специфічні антитіла – імуноглобуліни крові, вироблювані у відповідь на введення в організм антигенів. Антигени – генетично чужорідні до організму речовини (білки, нуклеїнові кислоти, полісахариди тощо), на введення яких організм відповідає розвитком специфічних імунологічних реакцій, одною з яких є утворення антитіл. Антигени, що мають дві основні властивості: здатність викликати утворення антитіл та імунних лімфоцитів,

а також взаємодіяти з ними (реакції імунітету), називають повноцінними. Існують неповноцінні антигени – гаптени, які набувають властивостей повноцінних антигенів після зв'язування з високомолекулярними сполуками (білками, полісахаридами). Характерною особливістю антигенів є їхня специфічність – здатність з'єднуватися тільки з тими антитілами, які утворилися у відповідь на активацію ними імунної системи. Через це імунна система забезпечує сталість внутрішнього середовища організму.

Лімфоцити виконують основну функцію в розвитку специфічного імунітету. Існує три типи лімфоцитів: Т-хелпери, цитотоксичні Т-клітини та В-клітини. Основна функція Т-хелперів – продукція цитокінів, що скеровують і підсилюють решту імунної відповіді. Цитотоксичні Т-клітини розпізнають антиген, що його експресують клітини, інфіковані вірусами або пошкоджені іншими способами, та лізують ці клітини. В-клітини здатні перетворюватися на плазматичні клітини, що виробляють антитіла.

Можлива реакція імунної системи на власні антигени організму (автоантигени) з виробленням проти них антитіл (автоантитіл). Внаслідок появи автоантитіл можуть виникати автоімунні захворювання: розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, хвороба Крона, системний червоний вовчак тощо.

Інколи інфекційні збудники (коронавірус тощо), автоімунні захворювання та злоякісні пухлини, генетичні розлади та імуномодулювальна терапія можуть призвести до небезпечного для життя системного запального синдрому, що характеризується гіперпродукцією цитокінів через надмірну активацію імунних клітин. Таку потенційно летальну реакцію імунної системи, що не несе захисної функції, називають синдромом вивільнення цитокінів, або цитокіновим штормом. Аби запобігти пошкодженню органів у випадку цитокінового шторму, використовують імуносупресивну терапію. Цитокіновий шторм – одна з можливих причин смерті пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19.

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) вражає імунну систему. З розвитком інфекції виникає розлад імунної відповіді, організм втрачає здатність боротися з інфекційними захворюваннями.

Кінцевою стадією ВІЛ-інфекції є синдром набутого імунodefіциту людини (СНІД). Щоб зупинити розвиток СНІДу, застосовують комбіновану антиретровірусну терапію ВІЛ-інфікованих (див. розділ 24).

Як відомо, помірні нетривалі фізичні навантаження підвищують імунологічну реактивність організму і зміцнюють фізичне здоров'я, тоді як тривалі інтенсивні спортивні тренування, що часто повторюються, призводять до зниження здатності імунної системи реагувати на стимуляцію. Під дією стресу відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, підвищується рівень норадреналіну й дофаміну у відповідних ядрах гіпоталамуса. Це стимулює виділення глюкокортикостероїдів і катехоламінів, що впливають на стан імунної системи. Сильний тривалий стресорний фактор пригнічує або порушує регуляцію вроджених та адаптивних імунних реакцій, що може призвести до імуносупресії та аж до розвитку імунодефіцитного стану. Стресогенними факторами, що чинять сильний вплив на організм спортсменів, є інтенсивні фізичні й психоемоційні навантаження, зміна кліматичних умов і десинхроноз. Все це часто призводить до порушення адаптаційних механізмів імунної системи в спортсменів і розвитку імунозалежних патологічних станів: запальних, інфекційних, автоімунних та онкологічних захворювань. Імунодефіцити в спортсменів характеризуються ушкодженнями кількох ланок імунної системи, що спричиняє пригнічення фагоцитарної активності моноцитів і нейтрофілів, зниження кількості та функціональної активності Т- та В-лімфоцитів, макрофагів; порушення імунорегуляторного індексу; зміни концентрації різних класів імуноглобулінів. Найчастішими проявами імунодефіциту в спортсменів є хронічні інфекційні захворювання ЛОР-органів, дихальної, сечовидільної системи, мікози шкіри та слизових оболонок, часті гострі респіраторні вірусні інфекції. Тому в спорті існує потреба в імунореабілітації.

Лікарські препарати, що застосовують в імунології і які впливають на імунну систему, називають імуотропними. З-поміж них виокремлюють три групи: імуностимулятори, що відновлюють функції клітинної та гуморальної ланок імунітету; імуномодулятори, що в терапевтичних дозах відновлюють нормальне

функціонування імунної системи (ефективний імунний захист);
імуносупресанти, що пригнічують імунітет.

Імуностимулятори за походженням бувають екзогенні, ендогенні та синтетичні.

Класифікація та номенклатура імуностимулювальних засобів

Препарати екзогенного походження	
<i>Бактеріальні:</i>	
Вакцини	БЦЖ
Лізати бактерій	Бронхомунал, імудон, ІРС-19
Рибосоми бактерій	Рибомуніл
Ліпополісахариди	Пірогенал, продигіозан
Фрагменти клітинної стінки лактобактерій	Ліастен, лікопід
<i>Дріжджові полісахариди</i>	Нуклеїнат натрію
<i>Рослинні</i>	Імунал, ехінацеї настойка, протекфлазид, синупрет, тонзилгон, адаптогени
<i>Вітаміни</i>	А, В ₁ , В ₆ , С, Е
Препарати ендогенного походження	
<i>Імунорегуляторні пептиди</i>	
Тимічні	Т-активін, тималін, тимоген, вілозен
Кістковомозкові	Мієлопід
<i>Інтерлейкіни (ІІ):</i>	
<i>ІІ-1</i>	Беталейкін
<i>ІІ-2</i>	Рондолейкін, ронколейкін
<i>Імуноглобуліни</i>	Імуноглобулін людини нормальний
<i>Інтерферони</i>	Природний інтерферон альфа Інтерферон альфа-2а Інтерферон альфа-2b Інтерферон бета-1b Інтерферон гамма Пегінтерферон альфа-2а Пегінтерферон альфа-2b
<i>Індуктори інтерферону</i>	Інозин пранобекс, полудан, алоферон, тилорон
<i>Колонієстимулювальні фактори</i>	Філграстим, ленограстим, молграмостим

Синтетичні препарати	
<i>Низькомолекулярні</i>	Левамізол, бендазол, бемітил, метилурацил, пентоксил, кислота оротова, кислота мефенамінова
<i>Високомолекулярні</i>	Поліоксидоній

Препарати мікробного походження завдяки вмісту фрагментів антигенних детермінант патогенних бактерій, потрапляючи в організм, стимулюють імунні захисні реакції, подібні до тих, що їх викликають живі збудники інфекцій. Вони активують як гуморальну, так і клітинну ланки імунітету. Підсилення функціональної активності моноцитів і макрофагів стимулює фагоцитоз, синтез інтерлейкнів, фактора некрозу пухлин- α , колонієстимулювального фактора, γ -інтерферону. Препарати збільшують концентрацію лізоциму в слині, секреторного IgA на слизових оболонках порожнини рота та дихальних шляхів. Ліастен та лікопід стимулюють лейкопоез.

Бактеріальні імуномодулятори чинять системну (бронхомунал, рибомуніл, лікопід) або переважно місцеву (IPC-19, імудон) дію.

Для сезонної профілактики ОРВІ, а також рецидивних інфекційно-запальних захворювань порожнини рота, носоглотки, трахеї та бронхів у спортсменів застосовують бронхомунал, рибомуніл, БЦЖ, пірогенал, продигіозан, IPC-19. У перші дні вживання цих препаратів можливі прояви таких побічних реакцій, як гіпертермія, озноб, головний, м'язовий, суглобовий біль, підвищена втомлюваності, слабкість, анорексія та нудота. Тому такі засоби не застосовують у періоді змагань.

Рослинні препарати стимулюють неспецифічний імунітет, підвищують фагоцитарну активність гранулоцитів і макрофагів, вивільнення прозапальних цитокінів, які стимулюють інші клітини імунної системи. Препарати застосовують для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій, для профілактики перетренованості та перевтоми в спортсменів. **Рослинні імуномодулятори** протипоказано за підвищеної чутливості до компонентів препарату або тяжких захворювань (туберкульоз, лейкоз, колагенози, розсіяний склероз, ВІЛ/СНІД), наявності яких передбачає усунення

спортсмена від тренувального процесу. Широта терапевтичної дії рослинних біологічно активних речовин створює можливості для їх безпечного та тривалого застосування.

З метою стимуляції адаптивних можливостей організму спортсмена нерідко тренувальні збори проводять в умовах середньогір'я. Гіпоксія, що виникає за нестачі кисню в повітрі, чинить пригнічувальну дію на імунну систему, що виявляється зниженням кількості В- та Т-лімфоцитів (Т-хелперів), а також рівня захисних імуноглобулінів класу А, М та G. Тому за 10-12 днів до переміщення в нові кліматичні умови та до початку змагань застосовують рослинні імуностимулятори (препарати ехінацеї, елеутерококу, женьшеню).

Вплив фітопрепаратів на імунні процеси здійснюється досить м'яко і не викликає різких зрушень у функціонуванні імунної системи, тому можливе їх застосування без попереднього імунологічного обстеження. Призначаючи будь-які імуномодулятори, важливо пам'ятати, що неадекватне втручання в імунну систему може призвести до тяжких і непередбачуваних наслідків. Також треба зважати на те, що галенові рослинні препарати можуть містити етиловий спирт, застосування якого заборонено в періоді змагань з певних видів спорту: стрільба з лука, водномоторний та автоспорт, карате тощо.

Головними мішенями препаратів тимічного походження є Т-лімфоцити. Ці препарати сприяють дозріванню, диференціюванню, посиленню функціональної активності Т-лімфоцитів, що забезпечують клітинний імунітет, посилюють фагоцитоз, стимулюють процеси регенерації та кровотворення, покращують клітинний метаболізм. Цю групу імунокоригувальних засобів не застосовують у повсякденній спортивній практиці. Їх показано за імунодефіцитних станів з порушеннями Т-системи імунітету в лікуванні тяжких вірусних захворювань, післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у спортсменів. Лікування препаратами тимуса потребує контролю імунограми.

Основу мієлопідів складають мієлопептиди з культури клітин кісткового мозку тварин і людини. Мієлопід застосовують у разі вторинних імунодефіцитних станів із переважним ураженням гуморальної ланки імунітету для профілактики

інфекційних ускладнень після хірургічних операцій, травм, за загострення хронічних інфекційних захворювань.

Інтерлейкіни й інтерферони як лікарські засоби є природними факторами імунітету, що відповідають за передання сигналів між клітинами та регулюють ріст, дозрівання та активність імунних клітин. У спортсменів застосовують рекомбінантний інтерлейкін ронколейкін, що активує цитотоксичність Т-лімфоцитів, унаслідок чого вони набувають здатності знищувати патогенні мікроорганізми та малігнізовані клітини. Ронколейкін підсилює утворення імуноглобулінів В-лімфоцитами, активує функцію моноцитів і тканинних макрофагів. Показано спортсменам за вторинних імунодефіцитів, зокрема післяопераційного, за стрес-індукованої імунної недостатності. Його застосування доцільне безпосередньо перед змаганнями для зниження перенапруги, зменшення втомлюваності, підвищення працездатності, поліпшення спортивних результатів.

Ефекти інтерферонів не обмежуються противірусною дією. Вони модулюють імунітет через активацію цитотоксичних Т-лімфоцитів, натуральних кілерів, макрофагів, гранулоцитів, пригнічення пухлинних клітин.

Інтерферони в дозах до 2 млн МО мають імуностимулювальний ефект, а у високих (10 млн МО) – імуносупресивний. Препарати інтерферонів можуть викликати грипоподібний синдром, що характеризується підвищенням температури тіла, ознобом, головним, суглобовим і м'язовим болем, млявістю. Ці побічні ефекти бувають тільки в перші дні вживання препарату, потім слабшають і минають. Для лікування та профілактики інфекцій, переважно вірусної природи, у спортсменів, крім препаратів інтерферонів, застосовують індуктори інтерферонів, що здатні стимулювати вироблення ендогенних інтерферонів (див. розділ 24). Крім того, індуктори інтерферону посилюють дію антибіотиків та антисептиків, що дає підставу використовувати їх у комплексній терапії гострих і хронічних бактеріальних інфекцій (бронхіт, пневмонія).

Застосування **імуноглобулінів** у спортивній травматології та хірургії за післяопераційного імунодефіцитного синдрому зумовлено їхньою здатністю активувати фагоцити й різні

субпопуляції Т-лімфоцитів, що важливо для відновлення захисних функцій імунітету й загоєння ран.

Відомості про використання синтетичних імуномодуляторів у спорті нечисленні. Є досвід застосування левамізолу, піримідинів.

Механізм імуномодулювальної дії антигельмінтного препарату левамізолу (розділ 24) пов'язаний зі стимулювальним впливом на макрофаги та Т-лімфоцити.

Похідні піримідину є структурними елементами нуклеїнових кислот. Їхні імуностимулювальні властивості пов'язані з впливом на всі ланки імунітету: гуморальні, клітинні та фактори неспецифічного захисту. Крім того, препарати чинять антиоксидантний, анаболічний та антикатаболічний, кардіотонічний і гепатопротекторний ефекти, значущі для виразної імунопротективної дії. Важливо, що піримідини малотоксичні, практично не кумують в організмі, досить швидко виводяться. Як імунокоректори ці засоби застосовують на передзмагальному етапі підготовки спортсменів.

У спортивній медицині застосовують **поліоксидоній** – високомолекулярний синтетичний засіб з імуномодулювальною, дезінтоксикаційною, антиоксидантною та мембраностабілізуювальною дією. Препарат активує фагоцити та природні клітини-кілери, стимулює утворення антитіл, підвищує продукцію цитокінів, за рахунок чого підвищує резистентність організму до інфекцій, нормалізує імунний статус за імунодефіцитних станів. Застосовують для лікування післяопераційних інфекцій, хронічних інфекцій уrogenітального, шлунково-кишкового та бронхолегеневого трактів. Це один з небагатьох імуномодуляторів, рекомендований для профілактики гострих і лікування хронічних інфекцій у змагальному періоді річного макроциклу підготовки спортсменів.

Застосовувати імуномодулятори рекомендують у другій половині відновного періоду та на першому етапі загальнопідготовчого періоду. Спортсменам ігрових видів спорту препарати призначають і під час змагального періоду.

Важливу роль у підтримці адекватного імунного статусу, крім класичних імуномодуляторів, відіграють і речовини опосередкованої імуотропної дії, які покращують загальний стан

організму, регулюють обмін речовин, усуваючи причини, що викликали дисфункцію імунітету. До них належать вітаміни (А, С, Е, В₁, В₂), мікроелементи (цинк, залізо, магній, селен), продукти бджільництва та пробіотики.

Імуносупресанти призначають для пригнічення патологічної активності імунної системи.

Класифікація і номенклатура імуносупресантів

Великі імуносупресанти				
Цито-статика	Моно-клональні антитіла	Імуно-глобуліни	Анти-біотики	Глюко-кортико-стероїди
Азатиоприн, метотрексат, меркаптопурин, циклофосфамід	Базиліксимаб, даклізумаб, інфліксимаб, лефлунамід, еверолімус, такролімус	Антимоно-цитарний Ig	Циклоспорин	Гідрокортизон, дексаметазон, метилпреднізолон

Малі імуносупресанти	
Похідні 4-амінохінолону	Препарати золота
Хлорохін	Ауротіопрол, ауранофін

Багато з них розроблено для використання в онкології або трансплантології. Цілеспрямовану імуносупресію зазвичай застосовують, щоб запобігти відторгненню трансплантованого органа або для лікування онкологічних і аутоімунних захворювань, як-от: ревматоїдний артрит, хвороба Крона, міастенія, системний червоний вовчак, виразковий коліт тощо. Імуносупресанти використовують у лікуванні деяких неавтоімунних захворювань (тривалий контроль алергічної астми, atopічного дерматиту).

Розрізняють великі імуносупресанти, що виразно пригнічують всі види імунітету, та малі імуносупресанти, що характеризуються вибірковістю щодо трансплантаційного та аутоімунітету.

Цитостатика пригнічують процеси росту, розвитку та механізми поділу всіх клітин організму. Із цим вражаються переважно клітини, що мають високу мітотичну активність. Імунодепресивна дія цитостатиків пов'язана здебільшого з гальмівним

впливом на поділ імуніцитів, що пригнічує проліферацію як Т-, так і В-клітин. Цитостатичні засоби застосовують для запобігання відторгненню трансплантата, у лікуванні автоімунних та онкологічних захворювань. В імунотерапії їх використовують у менших дозах, ніж за злоякісних пухлин. Токсичність препаратів значна, вони пригнічують кровотворення, викликають виразкове ураження слизової оболонки ШТК, нудоту, блювання, діарею тощо.

Моноклональні антитіла – це імуноглобуліни, що імітують природні антитіла, які організм виробляє для боротьби з хворобами. Дія моноклональних антитіл скерована на точно визначені антигени, тому вони викликають менше побічних ефектів. Антитіла використовують як швидкий і потужний метод імуносупресії для запобігання гострій реакції відторгнення трансплантованого органа. Дедалі частіше моноклональні антитіла використовують для лікування автоімунних та онкологічних захворювань. Моноклональні антитіла змінюють нормальне функціонування імунної системи, що може підвищити ризик інфекцій.

Пептидний антибіотик циклоспорин діє більш вибірково, пригнічує переважно клітинний імунітет, що відіграє головну роль у відторгненні трансплантата. Гальмує індуковану антигеном ранню стадію диференціювання Т-лімфоцитів, виразно зменшує здатність Т-хелперів продукувати інтерлейкіни (особливо інтерлейкін-2), γ -інтерферон. Циклоспорин застосовують за пересадки органів та тканин, а також за автоімунних захворювань. Його основні побічні ефекти – гепато- та нефротоксичність.

Глюокортикостероїди – гормональні препарати надниркових залоз та їх аналоги, входять до більшості схем комплексної імуносупресивної терапії. У високих дозах препарати чинять пряму лімфотоксичну дію, у менших дозах – імуносупресивну й протизапальну дію, пригнічуючи вироблення цитокінів. Доза й тривалість лікування зазвичай залежать від захворювання. У відносно високих дозах, що створюють у крові концентрації вище фізіологічних, глюкокортикоїди використовують для патогенетичної фармакотерапії – пригнічення алергічних, запальних та автоімунних розладів. Як імуносупресанти

їх також застосовують для запобігання гострому відторгненню трансплантата та реакції «трансплантат проти господаря». Докладно ці препарати розглянуто в розділі 23.

Поширеним побічним ефектом багатьох великих імуносупресантів є імунодефіцит, що призводить до підвищеної сприйнятливості організму до інфекцій, зниження імунного контролю за пухлинними клітинами та пригнічення здатності виробляти антитіла після вакцинації.

Хлорохін – антипротозойний, неспецифічний протизапальний та імунодепресивний засіб. Викликає загибель еритроцитарних форм усіх видів малярійних плазмодіїв. Шляхом пригнічення синтезу нуклеїнових кислот чинить помірну імунодепресивну та неспецифічну протизапальну дію. Застосовують хлорохін у лікуванні ревматоїдного артриту.

Препарати золота ауранофін, ауротіопрол чинять специфічний протизапальний та імуносупресивний ефекти. Їх застосовують за автоімунних захворювань.

Тема 26. Фармакокоректори алергії

Алергія (грец. ἄλλος – інший, чужий + ἔργον – вплив) – незвична реакція імунної системи на деякі фактори навколишнього середовища (алергени) за їх повторного потрапляння в організм. Це стан підвищеної чутливості, змінена відповідь організму на вплив певних речовин – алергенів. Цей вплив може бути причиною розвитку алергічних захворювань, що відрізняються між собою симптомами та ступенем тяжкості. Термін «алергія» запровадив австрійський педіатр К. Пірке в 1906 р.

Алергени – це різноманітні хімічні сполуки, що викликають підвищену чутливість організму (стан сенсibilізації). Вони бувають двох видів: екзогенні (шерсть тварин, пилок рослин, укуси комах, лікарські препарати, продукти харчування) та ендогенні (утворюються в самому організмі).

Алергічні реакції мають 3 стадії. *Імунологічна стадія* триває від моменту первинного контакту імунної системи з алергеном до розвитку сенсibilізації (підвищена чутливість організму до впливу подразників, що викликають алергічну реакцію). *Патохімічна стадія* відбувається за повторного контакту імунної системи зі специфічним алергеном та характеризується вивільненням великої кількості біологічно активних речовин – медіаторів алергії (гістаміну, серотоніну, брадикініну). *Патофізіологічна стадія* характеризується порушенням функціонування клітин і тканин організму аж до їх ушкодження під впливом біологічно активних речовин, виділених під час патохімічної стадії. На цій стадії виявляються клінічні симптоми алергії.

Алергічні реакції варто відрізняти від псевдоалергії. *Псевдоалергія* (параалергія) – це патологічний процес, ідентичний алергічній реакції за клінічними проявами, але без імунологічної стадії (речовина, що викликала реакцію, не є алергеном, а реакція відбувається без синтезу антитіл, за рахунок біохімічних механізмів). Псевдоалергічна реакція починається

відразу з виділення клітинами запальних медіаторів. Найчастіше симптоми виникають на продукти харчування, харчові добавки, лікарські препарати (морфін, ампіцилін, кислота нікотина тощо).

Алергічні реакції бувають двох типів – негайного та уповільненого. *Алергічні реакції негайного типу (АРНТ)* бувають здебільшого за участі механізмів гуморального імунітету, виникають дуже швидко (від кількох секунд до кількох годин після контакту з алергеном). У розвитку АРНТ бере участь імуноглобулін (Ig), а саме IgE. За повторного контакту з алергеном взаємодія IgE та антигену відбувається на поверхні базофілів і опасистих клітин (багатих на гістамін), що призводить до їх дегрануляції, вивільнення вазоактивних факторів (гістаміну, серотоніну та ін.) і розвитку клінічних проявів алергії. До АРНТ належить низка патологій. Найтяжча з них *анафілаксія* (від грец. *ana* – знову + *aphylaxia* – беззахисність) – гостра, загальна, загрозна для життя реакція в людини, раніше сенсibilізованої певним алергеном, що виникає за повторного контакту з ним. Також можливі бронхіальна астма, полінози (алергія на пилок рослин), кропив'янка (висипання на шкірі як після опіку кропивою), набряк Квінке (рис. 26.1).



Кропив'янка



Набряк Квінке

Рис. 26.1. Кропив'янка та набряк Квінке [А – <https://vnl1.kiev.ua/disease/kropivyanka-foto-simptomi-i-likuvannya-u-doroslix-ditej-yak-viglyadaye-alergichna-idiopaticzna-gostra-xronichna-xolodova-preparati-diyeta-mazi/>; Б – <https://www.docsity.com/ru/nabryak-kvinke-gigantska-kropiv-yanka-angionevrotichniy-nabryak-gostra-alergichna-reakciya/10618867/>]

Алергічні реакції уповільненого типу (АРУТ) виникають через декілька годин і навіть днів після впливу алергену, розвиваються за механізмами клітинного імунітету за участі сенсibilізованих Т-лімфоцитів. До АРУТ належать бактеріальна алергія, контактний дерматит, автоалергічні реакції (енцефаліт, тиреоїдит, орхіт, міокардит тощо), реакції відторгнення трансплантата.

Основними медіаторами алергії є гістамін і серотонін. Серотонін виділяється з тромбоцитів і провокує короткочасний спазм бронхів. Його участь в АРНТ малозначна. Гістамін перебуває в неактивному (зв'язаному) стані в опасистих клітинах, розташованих по ходу дрібних судин, у легенях, кишківнику, базофілах, лейкоцитах; інактивується ензимом гістаміназою. За алергічних реакцій кількість вільного гістаміну різко збільшується, що призводить до стимуляції гістамінових рецепторів. Гістамін є природним стимулятором гістамінових рецепторів.

Алергічні реакції переважно пов'язані зі збудженням H_1 -рецепторів, що розташовані в гладких м'язах бронхів, кишківника, жовчо- та сечовивідних шляхів, у кровоносних судинах та міокарді. H_2 -гістамінові рецептори розташовані в слизовій оболонці шлунка, де беруть участь у синтезі HCl; вони не причетні до алергії. Збудження H_1 -гістамінових рецепторів призводить до бронхоспазму, зниження АТ, набряку тканин, згущення крові та зменшення об'єму циркулюючої крові. Подразнюючи чутливі рецептори шкіри, гістамін викликає почуття печіння, свербіж та біль. В алергічних реакціях також бере участь серотонін, що збуджує серотонінові рецептори, викликаючи спазм бронхів, звуження судин, підвищення агрегації тромбоцитів.

Для лікування та профілактики алергічних захворювань використовують антиалергічні препарати.

Класифікація та номенклатура

Блокатори H_1 -гістамінових рецепторів	Блокатори серотонінових рецепторів*, комбіновані**
Дифенгідраміні ¹ , диметиндену малеат ¹ , прометазин ¹ , лоратадин ² , клемастин ¹ , дезлоратадин ³ , хлоропіраміні ¹	Ципрогептадин*, клариназе**

Мембрано-стабілізатори	Глюкокортикоїди	Селективні антагоністи лейкотрієнових рецепторів
Кромогліцинова кислота, кетотифен	Преднізолон, дексаметазон, будесонід, мометазон	Зафірлукаст, монтелукаст

Примітка: ¹ – I покоління, ² – II покоління, ³ – III покоління.

Антигістамінні препарати за типом конкурентного антагонізму блокують гістамінові рецептори і цим усувають підвищену чутливість клітинних мембран гладеньких м'язів до гістаміну. До антигістамінних протиалергічних препаратів належать препарати трьох поколінь, що блокують H₁-гістамінорецептори. До I покоління – дифенгідрамін (димедрол), клемастин (тавігіл), хлоропірамін (супрастин) тощо. Вони мають найбільш потужні протиалергічні властивості, тому їх показано за найнебезпечніших проявів АРНТ (анафілактичний шок, набряк Квінке – ін'єкційно). Проте їх вплив на H₁-гістамінорецептори не є вибіркоvim: деякі з цих препаратів чинять також атропіноподібний, седативний та снодійний ефекти, посилюють ефекти депресантів ЦНС (тому не сумісні з алкоголем, а дифенгідрамін показано для потенціювання дії анальгетиків і премедикації наркозу). Їх використовують 3 рази на добу. За повторного застосування засобів I покоління можлива тахіфілаксія (тривалість призначення – 10-14 днів).

Препарати II покоління – проліки (лоратадин), III покоління – їх активні метаболіти (дезлоратадин). Ці препарати блокують H₁-гістамінорецептори більш вибірково, діють триваліше, не викликають тахіфілаксії, не проникають крізь ГЕБ у терапевтичних дозах. Вони не чинять седативної і снодійної дії, тому їх показано пацієнтам, робота яких вимагає швидкої реакції. Застосовують їх 1 раз на добу всередину. Через те що для таких препаратів передбачено саме цей шлях введення, а також через повільний початок їх дії, за анафілактичного шоку ці засоби не показано. У H₁-гістаміноблокаторів III покоління менше побічних ефектів, ніж у препаратів II покоління.

Антигістамінні засоби показано за алергічних дерматитів, ринітів, кон'юктивітів, набряку Квінке тощо. Диметиндену малеат

(Феністил гель) за місцевого застосування у формі гелю не лише чинить протиалергічну та протисвербіжну дію, а і виявляє місцево анестезувальні властивості й охолоджує шкіру після нанесення. Ефективний за укусів комах, невеликих сонячних опіків та алергічних подразнень обмежених ділянок шкіри.

Механізм дії **ципрогептадину** пов'язаний з блокадою як гістамінових H_1 - і H_2 -рецепторів, так і серотонінових та М-холінорецепторів. На ЦНС впливає седативно. Показання до застосування – як у H_1 -гістаміноблокаторів. Цей препарат підвищує апетит, тому його застосовують у хворих із втратою апетиту з різних причин (нервова анорексія, ідіопатична анорексія, стани після інфекційних захворювань, хронічні захворювання, період реконвалесценції, виснаження).

З метою профілактики алергічних реакцій використовують **мембраностабілізатори** (кромогліциєва кислота, кетотифен), що гальмують дегрануляцію опасистих клітин і запобігають вивільненню медіаторів алергії та запалення: гістаміну, брадікініну, серотоніну тощо. Їх застосовують для профілактики нападів бронхіальної астми (див. розділ 21), алергічного риніту, алергодерматозів.

Для лікування алергічних захворювань, пов'язаних з активацією ліпоксигенази та підвищеною кількістю лейкотрієнів, використовують селективні антагоністи лейкотрієнових рецепторів – зафірлукаст (сингуляр) і монтелукаст. Вони пригнічують скоротливу активність непосмугованої мускулатури дихальних шляхів, призначені для комплексної терапії бронхіальної астми (зокрема й аспіринової). Препарати мають також протизапальний ефект (див. розділ 21).

Глюкокортикостероїдні гормональні препарати (преднізолон, дексаметазон тощо) докладно схарактеризовано в розділі 23. Їхня протиалергічна дія сполучається з імунодепресивною, протизапальною та протишоковою. Вони інгібують фосфоліпазу A_2 , знижуючи вивільнення арахідонової кислоти та утворення її прозапальних метаболітів – простагландинів і лейкотрієнів. Крім того, вони пригнічують синтез антитіл, перешкоджають взаємодії IgE з рецепторами на поверхні опасистих клітин і базофілів, знижують синтез гістаміну, серотоніну та інших медіаторів алергії, що й зумовлює потужну протиалергічну дію.

Ці препарати ефективні за всіх видів алергічних реакцій. Але через виразну побічну дію (стероїдне ожиріння, цукровий діабет, виразки шлунка тощо) їх застосовують тільки за тяжких і середньотяжких алергічних реакцій (анафілактичний шок, сироваткова хвороба, набряк Квінке), токсикоалергічних шкірних реакцій, а також для профілактики реакцій відторгнення трансплантата. Глюкокортикостероїди мають багато заборон у спорті (див. розділ 23).

Тема 27. Особливості використання лікарських засобів у спортсменів на різних етапах тренувань та змагань.

Фармакологія відновлення

Для досягнення максимальної результативності спортсмена необхідний ефективний комплексний системний підхід до підготовки. Баланс між тренувальними і змагальними навантаженнями та відновленням важливий для досягнення максимальної продуктивності спортсмена. Якщо принципи інтегрованого системного підходу застосовано неправильно, результатом часто є хронічний стрес, перенапруження/перетренованість, хвороба чи травма, що призводить до низької продуктивності, яка прогресує. Розвиток працездатності є продуктом адаптаційних змін в організмі, тому управління тренувальним процесом означає управління адаптаційними змінами в організмі спортсмена.

Відновлення спортсменів відбувається залежно від циклу тренувального та змагального процесів. Річний цикл спортивного тренування зазвичай починається з фази відновлення після змагань. Далі йде період базисної фізичної підготовки, під час якої спортсмен має збільшити загальну фізичну силу, швидкість, витривалість. Тоді починається спеціальна фізична підготовка, яка передбачає удосконалення навичок, необхідних у певному виді спорту. У передзмагальному періоді закріплюють, відпрацьовують набуті уміння. У період змагань рівень фізичних і емоційних навантажень досягає максимуму, коли все підпорядковане єдиній меті – виконанню певного завдання. У цьому періоді також може знадобитися термінове відновлення, якщо старту йдуть один за одним через короткі інтервали часу. Рік може складатися з декількох таких циклів, тоді всі фази підготовки спортсменів скорочуються в часі.

Плануючи заходи надкороткого відновлення спортсмена, обов'язково враховують динаміку нормалізації біохімічних процесів після фізичного навантаження: ресинтез запасів глікогену в м'язах і печінці, підсилення синтезу ензимів і структурних білків.

За надмірних фізичних навантажень переважають катаболічні процеси, маса тіла спортсмена починає зменшуватися, знижується працездатність. Для активізації анаболічної фази обміну речовин застосовують анаболічні недопінгові препарати або препарати пластичної дії, що прискорюють біосинтетичні процеси в організмі, насамперед синтез нуклеїнових кислот і білка, відновлюють клітинні структури, поліпшують перебіг біохімічних процесів. Препарати цієї групи запобігають фізичним перенапруженням, сприяють збереженню високої працездатності в періодах інтенсивних навантажень. З цією метою використовують препарати, наведені в таблиці, а також добавки, збагачені білками.

Фармакологічні засоби відновлення та підвищення спортивної працездатності

Групи	Лікарські препарати та дієтичні добавки
Препарати пластичної дії	Калію оротат, рибоксин, інозит
Препарати енергетичної дії	Неотон, креатин, L-карнітин аспаркам, панангін, кальцію гліцерофосфат, кальцію глюконат, глутамінова кислота, метіонін, натрію аденозинтрифосфат, АТФ-лонг, аденозинмонофосфат, ліпоева кислота, натрію сукцинат, кокарбоксілаза, кобамамід
Антигіпоксанти	Цитохром С, мексидол, бемітил, реамберин, бурштинова кислота, супероксиддисмутаза, дибунол
Антиоксиданти	Вітаміни С, Е, А, каротиноїди, кверцетин, рутин, ресвератрол, куркумін, α-ліпоева кислота, убіхінон, багаті на фенольні сполуки екстракт червоного винограду та екстракт зеленого чаю
Адаптогени	Женьшень, лимонник китайський, родіола рожева, левзея сафлороподібна, елеутерокок колючий, аралія маньчжурська, ехінопанакс високий, пантокрин

Групи	Лікарські препарати та дієтичні добавки
Біогенні стимулятори	Апілак, екстракт алое рідкий, ФІБС, торфот, екстракт плаценти, церебролізин, солкосерил, актовегін, мумійо, олія обліпихи, олія шипшини
Ноотропи	Пірацетам, аміналон, пантогам, пікамилон, актовегін, піритинол, фенібут, гліцин, глутамінова кислота, гінкго білоба
Імуномодулятори	Пролейкін, інтерферон, левамізол, імунал, рибомуніл, вобензим, препарати ехінацеї
Гепатопротектори	Ессенціале, силібінін, екстракт артишоку, гепабене, метіонін, бетаїн, мористерол, плоди росторопші плямистої, галстена (гомеопатичний препарат)

Препарати енергетичної дії сприяють відновленню та створенню енергетичних депо, підвищують запаси глікогену, поліпшують транспорт жирних кислот із цитоплазми в мітохондрії (L-карнітин), активують ферментні системи окиснення, що підвищує стійкість до гіпоксії. Препаратами енергетичної дії також можуть бути речовини, що є енергетичними продуктами (АТФ, глюкоза, креатин-фосфат).

Адаптогени підвищують синтез нуклеїнових кислот і білка, стабілізують м'язову масу, сприяють утилізації глікогену в міоцитах та гепатоцитах, підвищують стан неспецифічної резистентності організму до несприятливих умов, працездатність та здатність до концентрації уваги. За регулярного профілактичного вживання адаптогени впливають на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь, нормалізуючи рівень гормонів стресу, чинять імуностимулювальну дію.

За інтенсивних фізичних тренувань настає так звана гіпоксія навантаження, через що розвивається різка втома. З одного боку, гіпоксія навантаження є потужним стимулом адаптаційного потенціалу організму. З іншого боку, посилення гіпоксії може призвести до необоротних ішемічних станів. Антигіпоксанти підвищують стійкість організму до дефіциту кисню, допомагають подолати ішемію та прискорити відновлення після значних фізичних навантажень.

Ноотропні препарати активізують інтегративну функцію головного мозку, відновлюють порушення пам'яті та розумової діяльності, підвищують резистентність організму до екстремальних

впливів, поліпшують мозковий кровообіг. Для профілактики травм головного мозку застосовують у спортсменів-єдиноборців.

За нетривалих та інтенсивних видів діяльності, що характерні для швидко-силових дисциплін, у крові та клітинах накопичуються вільні радикали, через що порушується синтез енергетичних молекул (АТФ, креатин). Антиоксиданти здатні усувати або гальмувати вільнорадикальне окиснення органічних речовин, що виявляється у відновленні порушених функцій клітин, скорочувальної здатності м'язів та працездатності організму. Рослинні адаптогени також містять фенольні антиоксиданти.

Заспокійливі препарати та анксіолітики використовують у таких видах спорту, як стрільба з лука, що потребують стійкості рук і точного прицілювання, а також для подолання надмірної нервозності або дискомфорту для більш небезпечних видів спорту.

Розрізняють планове й термінове відновлення. Фармакологічна підтримка в цих схемах неоднакова. Під час планового відновлення, розтягнутого в часі, заходи спрямовано насамперед на звільнення організму спортсмена від баластних продуктів метаболізму. Для відновлення роботи гепатобіліарної системи можна використовувати гепатопротектори есенціалє, силібінін, гепабене, екстракт артишоку, лецитин тощо. У відновному періоді, коли фізичні навантаження невеликі, достатні для підтримання спортивної форми, здійснюється компенсація витрачених енергетичних ресурсів, антиоксидантів, вітамінів та мінеральних речовин. За показаннями призначають імуномодулятори й інші препарати. Під час загальної фізичної підготовки навантаження залишаються низькими або стають помірними, тому рекомендують застосовувати рослинні адаптогени, продукти бджільництва, ноотропи та вітаміни. У цьому періоді застосування інших препаратів не рекомендовано. У періоді формування спеціальної працездатності навантаження зростає, що потребує адекватного відновлення та компенсації витрачених енергетичних ресурсів, застосування вітамінів, мінералів, антиоксидантів та антигіпоксантів, а також корекції харчування. У передзмагальному періоді навантаження наближаються до максимальних і потребують створення

енергетичних депо, вуглеводного насичення, застосування креатинфосфату, анаболічних засобів, антиоксидантів, імунomodуляторів. Стероїдні анаболічні засоби заборонено.

Під час змагань термінове відновлення здійснюється зазвичай протягом доби або навіть декількох годин. У цей час можна застосовувати вуглеводно-білково-ліпідні суміші для парентерального харчування, вітаміни, мікроелементи, L-карнітин, АТФ, неотон. За показаннями лікар може призначити імунomodулятори. Мінерально-вітамінні комплекси сприяють насамперед створенню оптимальних умов мобілізації та утилізації енергетичного субстрату, компенсації втрат солей. АТФ застосовують для усунення перевтоми, що супроводжується порушеннями роботи серця та зниженням скорочувальної функції скелетної мускулатури. Для профілактики синдрому перенапруги та стимуляції адаптації до підвищених навантажень також призначають метаболічний засіб неотон. Діючою речовиною препарату є макроергічна сполука фосфокреатин, що відіграє важливу роль в енергетичному механізмі м'язового скорочення та використовується для ресинтезу АТФ.

Варто також зазначити, що рівень психічних і фізичних навантажень залежить від рівня спортивної кваліфікації спортсмена та виду спорту, яким він займається. За ступенем інтенсивності навантажень види фізичної діяльності бувають: дуже високі, високі, середні та низькі. Приблизно таку ж градацію можна запропонувати для нервово-психічних навантажень. Фармакологічна підтримка спортсменів суттєво відрізняється залежно від інтенсивності навантажень. Загалом у спортивних дисциплінах на витривалість зазвичай використовують більше препаратів, ніж у командних видах спорту. Спортсмени часто піддаються надзвичайному стресу саме під час змагань, що може призвести до збільшення використання лікарських препаратів. Спортсмени вживають болезаспокійливі засоби перед змаганнями, щоб уникнути можливого болю від травм, снодійні, щоб впоратися з програмою напружених матчів або коли перетинали часові пояси. Циклічні види спорту (біг, плавання, лижний, велосипедний, ковзанярський спорт, веслування), що передбачають багаторазове повторення одного і того самого руху, вимагають від спортсмена передусім витривалості

у виконанні роботи високої інтенсивності з витратою великої кількості енергії. Ці дисципліни потребують підтримки метаболізму спортсмена відповідним спеціалізованим раціоном харчування та застосуванням вітамінів, препаратів енергетичної дії, адаптогенів, антиоксидантів. Швидкісно-силові дисципліни (спринтерські дистанції, метання, важка атлетика) вимагають вибухової та інтенсивної діяльності. Для цього застосовують вітаміни, препарати енергетичної дії адаптогени. У спортивних єдиноборствах важливо враховувати їх високу травматичність, що може стати причиною порушень мікроциркуляції та обмінних процесів у ЦНС. Тому фармакологічна підтримка полягає в застосуванні ноотропних препаратів. Тривалість та інтенсивність навантажень потребують застосування вітамінів, препаратів енергетичної дії, адаптогенів. В ігрових видах спорту (футбол, хокей тощо), окрім витривалості, велике значення має координація рухів та психічна стійкість спортсменів. Завдання фармакологічної допомоги пов'язані з корекцією процесів відновлення, компенсації енерговитрат, поліпшенням обмінних процесів у ЦНС за допомогою вітамінних комплексів, ноотропів, антиоксидантів та адаптогенів. У складнокоординаційних видах спорту (фігурне катання, гімнастика, стрільба, біатлон, стрибки у воду) велике значення має підвищення психічної витривалості заспокоїливими неспиртовмісними рослинними препаратами валеріани, глоду, ноотропами, вітамінними комплексами, енергетичними харчовими продуктами. Складнотехнічні види спорту (автогонки, бобслей, стрибки з парашутом, вітрильний спорт тощо) потребують підвищення психічної стійкості. Важливо враховувати те, що тривале та часте використання таких препаратів, як транквілізатори, гіпнотики може частково або повністю знищити закріплені в ЦНС навички, набуті під час тренувань у цих спортсменів.

Усі заходи, пов'язані з фармакологічною підтримкою спортсмена, харчуванням та іншими відновними процедурами (масаж, сауна, психотерапевтичні заходи), треба віддзеркалювати в карті фармакологічного забезпечення, що є юридичним звітним документом.

Тема 28. Невідкладні стани та лікарські засоби в їх корекції. Отруєння, антидоти

Невідкладні стани – це сукупність патологічних змін в організмі, що викликають стрімке погіршення стану потерпілого і вимагають надання першої допомоги, невідкладної медичної допомоги або госпіталізації постраждалого. За несвоєчасно наданої медичної допомоги вони можуть завдати серйозної шкоди здоров'ю пацієнта або закінчитися летально.

Екстреність невідкладних станів залежить від швидкості наростання основного симптому того чи іншого патологічного процесу. Наприклад, за кровотечі екстреність стану визначається обсягом і швидкістю крововтрати; за гіпертонічного кризу необхідно враховувати як абсолютні значення артеріального тиску (АТ), так і його приріст проти звичайного для пацієнта рівня та швидкість цього приросту. Крім того, треба враховувати ризик тяжких уражень органів-мішеней (за гострого інфаркту міокарда – тяжка аритмія, за отруєння барбітуратами – поглиблення коми тощо).

Оцінку стану пацієнта як невідкладного визначає низка факторів. Насамперед це ступінь і швидкість порушень функції життєво важливих органів і систем (серцево-судинної, ЦНС, дихальної). До того ж, має значення прогноз. Наприклад, за гіпертонічного кризу наслідком може бути порушення мозкового кровообігу (інсульт) або інфаркт міокарда.

Невідкладні стани можна розподілити за певними категоріями:

- загрозові для життя (шок, кома, асфіксія, кровотечі з магістральних судин та ін.);
- ті, що безпосередньо в конкретний момент не загрожують життю, але за яких така загроза може стати реальною найближчим часом (гіпертонічний криз тощо);

- невідкладні стани, за яких у мінімальний термін необхідно полегшити страждання пацієнта (опіки, відмороження та ін.);
- стани, що вимагають термінового медичного втручання на користь оточення у зв'язку з небезпечною (агресивною) поведінкою хворого.

28.1. Характеристика поширених невідкладних станів та заходи допомоги

Гостра судинна недостатність характеризується раптовим зниженням АТ, різкою загальною слабкістю, пригніченням ЦНС та периферичного кровообігу (блідість шкірних покривів, охолодження кінцівок, слабкий частий пульс тощо). Прояви – непритомність, колапс, шок.

Непритомність – це короткочасна втрата свідомості від декількох секунд до декількох хвилин. Часто супроводжується короткочасним зниженням АТ. У легких випадках треба забезпечити доступ свіжого повітря, дати подихати парами нашатирного спирту.

Колапс – гостра судинна недостатність, що характеризується різким зменшенням судинного тону, об'єму циркулюючої крові та зниженням АТ. Типові блідість, слабкість, можлива втрата свідомості. Треба виміряти АТ, покласти постраждалого так, щоб голова була дещо опущена, а ноги підняті (це забезпечує більший приток крові до головного мозку), дати подихати парами нашатирного спирту.

Шок – загрозливий для життя стан, що викликає порушення регуляції життєво важливих процесів гемодинаміки, дихання, обміну речовин унаслідок соматичних захворювань (наприклад, інфаркт міокарда), анафілаксії, тяжких травм, опіків тощо. За ненадання своєчасної медичної допомоги шок може закінчитися летально.

Необхідно оцінити стан пацієнта (притомність, стан дихання та кровообігу, наявність травм і кровотеч). За наявності порушень перейти до надання першої домедичної допомоги та викликати екстрену медичну допомогу (ЕМД) за телефоном «103».

Гравітаційний шок – це короткочасна непритомність у спортсменів, що розвивається за раптової зупинки після інтенсивного бігу, їзди на велосипеді, бігу на ковзанах чи лижах тощо. Факторами ризику є недостатня тренованість або реабілітація після перенесених хвороб, змагання в умовах дії високих або низьких температур, сильна перевтома. В основі цієї патології лежить різке зменшення венозного повернення крові до серця з подальшим падінням серцевого викиду та гіпоксією головного мозку. Для профілактики гравітаційного шоку потрібно не різко зупинятись на фініші, а продовжувати рухатися ще декілька хвилин, зменшуючи інтенсивність і швидкість. Невідкладна допомога за гравітаційного шоку: спортсмену надають горизонтального положення з піднятими догори ногами, дають понюхати ватку, змочену 10 % розчином нашатирного спирту. Якщо впродовж 1 хв стан не поліпшується, свідомість не відновлюється, треба викликати ЕМД.

Напад стенокардії. Стабільна стенокардія напруги характеризується появою больових нападів під час фізичного та емоційного навантаження. Біль локалізується за грудиною або в ділянці серця, має стискальний характер, може супроводжуватися порушенням серцевого ритму, страхом смерті. Напад триває до 10 хв. Допомога – застосування нітрогліцерину (0,5 мг під язик; якщо він не подіяв протягом 2-5 хв або ефект слабкий, треба дати його повторно). Якщо біль після двох доз нітрогліцерину не зменшується, біль зберігається 30 хв і більше, варто запідозрити розвиток *інфаркту міокарда*. Треба дати розжувати пацієнту таблетку ацетилсаліцилової кислоти в дозі 100-325 мг та/або клопідогрелу в дозі 75 мг. Під контролем АТ дати таблетку нітрогліцерину під язик (0,5 мг) з інтервалом 5 хв (до 3 таб. протягом 15 хв, орієнтуючись на ефект) або аналогічну кількість доз аерозолю нітрогліцерину (Нітромінт спрей) під язик. Вища добова доза нітрогліцерину – 6 таблеток (або доз спрею). Нітрогліцерин протипоказано за систолічного АТ нижче 100 мм рт.ст., діастолічного – нижче 60 мм рт.ст., за черепно-мозкової травми, підозри на крововилив у головний мозок. Обов'язково викликати ЕМД.

Гіпертонічний (гіпертензивний) криз – це раптове значне підвищення АТ від базового рівня. Без корекції може призвести

до ураження органів-мішеней – інсульту, інфаркту міокарда, набряку легень, відшарування сітківки тощо. Типові прояви: головний біль (частіше в зоні потилиці), що наростає; нудота, блювання; млявість; парестезії (відчуття мурах на тілі, за-терплість тощо). Допомога: якщо постраждалий притомний, необхідно покласти його з піднятою злегка головою та опущеними ногами; під язик (за відсутності протипоказань) фарма-дипін (3-5 крапель на грудочку цукру або шматочок сухаря; для осіб літнього віку – не більше 3 крапель, якомога довше тримати в роті) або фенігідин (1 таб.); каптоприл (1 таб.). Якщо тиск не знижується або виникли ураження органів-мішеней, обов'язково викликати ЕМД.

Гіпоглікемічна кома – вкрай небезпечне гостре ускладнення цукрового діабету, зумовлене різким зниженням вмісту глюкози в крові з подальшим розвитком гіпоксії головного мозку. На початку гіпоглікемії з'являється почуття голоду, неспокою, загальної слабкості, тремор кінцівок, виникає рухове та психічне збудження, надмірне потовиділення, тахікардія. З поглибленням гіпоглікемії психомоторне збудження змінюється непритомністю, судомами й поглибленням коми. Допомога: за перших ознак гіпоглікемії, якщо постраждалий притомний, необхідно негайно дати йому випити теплого солодкого чаю (можна випити 40 % розчин глюкози, з'їсти грудочку або ложку цукру). Треба обов'язково викликати ЕМД.

28.2. Спортивні травми

Спортивні травми – це пошкодження, що виникають у результаті занять фізичними вправами та спортом. Деяких з них можна уникнути або мінімізувати ризик шляхом ретельного добору спортивного взуття з підошвою та устілкою, що амортизуватимуть навантаження під час тренування; застосування необхідних засобів захисту (рукавички, налокітники, наколінники, щитки тощо); розминки перед початком тренування тощо.

До найбільш поширених спортивних травм належать ушкодження м'яких тканин: забої, вивихи, розтягнення.

Забій (забиття) – це закрите пошкодження м'яких тканин і органів без видного порушення їхньої анатомічної цілості.

Травмоване місце стає болісним, набряклим, можливе обмеження рухливості кінцівок. Через розрив судин під шкірою накопичується кров та з'являються синці й гематоми. Забій внутрішніх органів загрожує кровотечею внаслідок розриву паренхіматозних органів або їх капсул (селезінка, печінка, нирки), больовим шоком та навіть смертю. Допомога за забою полягає в забезпеченні спокою пошкодженої ділянки тіла, на яку треба накласти тугу пов'язку та за можливості підвести вгору. Для зменшення болю і запалення треба прикласти до травмованого місця холод – шматочки льоду або заморожених продуктів, обов'язково в упакованні (поліетилен, тканина). Якщо на місці забою є подряпини, їх необхідно обробити антисептиком (див. розділ 24). У разі забою внутрішніх органів треба негайно звернутися до лікаря.

Розтягнення – це ушкодження зв'язок, сухожилів і м'язів без порушення їхньої анатомічної цілості під впливом сили, що перевищує межі еластичності тканин. За пошкодження з порушенням анатомічної цілості зв'язок, м'язів, сухожилів виникає їх *розрив*. Для цих травм характерні поява локального болю, порушення рухової функції суглоба, крововилив у навколишні тканини.

Вивих – стійке зміщення суглобних кінців кісток, що порушує функції суглоба. Виявляється різким болем під час спроби рухів у суглобі, деформацією суглоба, обмеженістю рухів, набряком у зоні пошкодженого суглоба.

Першу допомогу за зазначених травм надають відповідно до правила «RICE». «R» (*rest – спокій*) – забезпечення нерухомості ушкодженої ділянки тіла. «I» (*ice – лід*) – до місця ушкодження прикладають холод на 15 хв кожні 4 год впродовж 48 год. За рахунок локального охолодження судини звужуються, зменшується набряк, біль, запалення. Проте не можна класти холод на оголену шкіру. Можна застосовувати охолоджувальні гелеві пакети (зазвичай залишаються холодним до 2 год). Також під час спортивних змагань застосовують так звані «заморозки», до складу яких входить ізобутан, пропан, бутан, ментол (засоби Medisport, Ice Mix, Cryos тощо). Ці засоби не є лікарськими препаратами, на відміну від хлоретилу, що також спричиняє «заморозку» на місці нанесення. Хлоретил застосовують і з метою

короткочасного місцевого знеболення за невеликих хірургічних втручань на шкірних покривах, бешихи, міозиту тощо. З метою анестезії шкіри та слизових оболонок, якщо є потреба в малих хірургічних втручаннях, застосовують 10 % спрей лідокаїну (див. розділ 13). «С» (*compression – стиснення*) – треба зафіксувати уражену ділянку еластичним бинтом або тугою пов'язкою. «Е» (*elevation – підняття*) – надати пошкодженій ділянці тіла підведене положення протягом перших 72 год.

Всі ці травми супроводжуються болем, набряком, порушенням функцій уражених кінцівок та ін., що вимагає адекватного знеболення, зменшення набряку та запалення.

Із лікарських препаратів за розтягнення зв'язок, забоїв, вивихів місцево застосовують НПЗЗ у формі мазей, кремів, гелів (метилсаліцилат, диклофенак-гель, німесил, фламідез гель тощо), зокрема в комбінаціях з іншими засобами (евкаліптова олія, ментол, троксерутин тощо) для досягнення більш швидкого протизапального ефекту та зменшення напруження м'язів. Також використовують диметилсульфоксид як пенетрант, зокрема в складі гелю «Долобене» (див. розділ 13). Всі зазначені засоби треба наносити лише на неушкоджену шкіру.

У випадках, коли травма супроводжується підвищенням температури тіла, задишкою, болем у ділянці ший, плечового пояса, грудної клітки та іншими загрозливими ознаками, постраждалого треба негайно скерувати до лікаря.

28.3. Отруєння. Антидоти

У сучасному житті досить часто виникають отруєння. Пацієнти з гострими отруєннями становлять пересічно 15-20 % від загальної кількості хворих, яких госпіталізують щорічно за невідкладними показаннями.

За клінічним перебігом отруєння класифікують на гострі, підгострі та хронічні, а за ступенем тяжкості – на легкі, середньої тяжкості, тяжкі, вкрай тяжкі й летальні отруєння. Шляхи надходження отрути до організму: пероральний, парентеральний, інгаляційний, перкутанний (крізь шкіру).

Отруєння солями важких металів має специфічні прояви. Наприклад, отруєння сполуками міді виявляється синьо-зеленим кольором блювотних мас. За інгаляційного надходження

міді та цинку виникає різке підвищення температури тіла, озноб, головний біль, порушення функцій дихальної системи та ШКТ. У разі отруєння сполуками ртуті з'являються червоно-мідний колір слизових оболонок, іноді й шкіри, та темна пігментна смужка на яснах. За передозування препаратів вісмуту та отруєння солями останнього також виникає темна пігментна смужка на яснах («вісмутова смужка»).

Отруєння свинцем (тетраетилсвинцем – антидетонатором автомобільного палива) виявляється свинцевими кольками шлунково-кишкового тракту, слабкістю м'язів передпліч, поліневритами, паралічами скелетних м'язів.

Отруєння сполуками миш'яку виявляється запахом часнику з рота, випорожненнями у вигляді рисового відвару, сильним болем у животі та блюванням (блювотні маси зеленого кольору).

За отруєнь фосфорорганічними сполуками, мухоморами типовими є брадикардія, міоз, бронхоспазм і гіперсалівація, а за отруєнь блекотою, атропіном та іншими М-холінолітиками – тахікардія, мідріаз, сухість у роті, сухість шкіри та підвищення температури тіла внаслідок припинення потовиділення, психомоторне збудження, галюцинації.

Міоз, галюцинації, пригнічення дихального центру характерні для отруєння наркотичними речовинами та психодислептиками (галюциногенами). За отруєння чадним газом (CO) виникає чхання, головний біль, блювання, з'являються зорові та слухові галюцинації, клонічні й тонічні судоми, непритомність, іноді рожева піна на губах (набряк легенів).

28.4. Алгоритм надання допомоги за гострих отруєнь

I. Зупинити чи обмежити надходження отрути до організму, нейтралізувати отруту на шляхах всмоктування. За потрапляння токсичної речовини всередину промити шлунок (промивні води зберегти для хімічного аналізу, що може знадобитися). За перкутанного (черезшкірного) проникнення отрут зазвичай застосовують промивання струменем холодної води. Проте за контакту з інсектицидами, нітробензолом,

аніліном, фенолом та іншими ліпофільними речовинами обробляють шкіру поліетиленгліколем.

II. Якнайшвидше видалити отруту, що не всмокталася (активоване вугілля, інші сорбенти), та видалити отруту, що всмокталася (активна детоксикація). Для активної детоксикації застосовують препарати, що сприяють виведенню отруйних речовин та їх метаболітів (наприклад, діуретик фуросемід для форсованого діурезу, застосовують водне навантаження до 60 мл/кг маси, зазвичай використовують 5 % розчин глюкози та/або ізотонічні сольові розчини натрію хлориду). За отруєння слабкими кислотами (саліцилати, індометацин, барбітурати, клофібрат, сульфаніламід, кислота налідиксова, непрямі антикоагулянти тощо) для створення лужної реакції рідин організму та сечі вводять внутрішньовенно розчин NaHCO_3 , а за отруєння слабкими основами (кофеїн, теофілін, хінін, амітриптилін, новокаїн) необхідний зсув рН у кислий бік за допомогою введення аскорбінової кислоти або застосування діуретика хлориду амонію. Сольові проносні препарати (сіль карловарська тощо) використовують для швидкого виділення водорозчинних отрут з кишківника.

III. Використання антидотів. Особливо важливе місце в детоксикаційних заходах посідають *антидоти* – лікарські препарати, що мають здатність усувати або послаблювати специфічні ефекти отруйної речовини за рахунок її хімічного зв'язування, зменшення концентрації внаслідок сорбції, функціональної протидії на рівні фізіологічних систем (функціональні антагоністи).

Існують декілька груп антидотів.

1. Фізичні – сорбенти. Дія ґрунтується на фізичних процесах (сорбція, діаліз): активоване вугілля, карболонг, ентеросгель, атоксил. Активоване вугілля є універсальним антагоністом фізичної дії. Наприклад, 1 г активованого вугілля сорбує до 800 мг морфіну, 700 мг атропіну.

2. Хімічні, що знешкоджують отруту в результаті хімічної реакції (окислювачі, відновники, хелатоутворювачі):

– препарати, що містять тіолові групи та ін. сірковмісні засоби: унітіол, натрію тіосульфат. Застосовують за отруєнь серцевими глікозидами, солями важких металів. З метою стимуляції

процесів біотрансформації та виведення отрут застосовують донатори SH-груп: кислота тіоктова або ацетилцистеїн. Останній запобігає утворенню гепатотоксичного метаболіту парацетамолу за тривалого застосування або передозування;

- комплексоутворювальні сполуки (комплексони): дефероксамін. Механізм дії ґрунтується на утворенні стабільних комплексів або хелатних сполук з металами (із залізом, алюмінієм);

- окиснювачі, відновники. Перманганат калію – окиснювач, у вигляді профільтрованого блідо-рожевого розчину (0,1-0,25 %) застосовують для промивання шлунка за отруєння морфіном, ніотином, стрихніном, сульфаніламидами, фенолом. Міді сульфат – за ентеральних отруєнь білим фосфором (0,1-0,3 % розчини для промивання шлунка, всередину);

- речовини, що нейтралізують токсичні сполуки. Слабкі кислоти (оцтова, борна) – за отруєнь лугами. Натрію бікарбонат – за отруєння сірчанокислим залізом. Солі кальцію – за отруєнь щавлевою кислотою, у разі передозування препаратів магнію та гліколів. Крохмаль – за отруєння йодом. Йод (10-15 крапель на 100 мл води) осаджує стрихнін, хінін, а також солі важких металів – срібла, свинцю, ртуті;

- речовини, що прискорюють виведення токсичних сполук. Натрію хлорид – за отруєння бромідами.

3. Антидоти, що перетворюють (відновлюють) метгемоглобін на гемоглобін. Застосовують за отруєнь метгемоглобіноутворювачами (ціанідами, окисом вуглецю, сірководнем, нітратами, аніліном).

4. Біохімічні (метаболічні, токсикокінетичні), що мають здатність модифікувати метаболізм отрути: етанол, фенобарбітал тощо. Етанол, вступаючи в швидку взаємодію з алкогольдегідрогеназою, перешкоджає перетворенню метанолу й етиленгліколю та утворенню їх токсичних метаболітів. Застосовують етанол за отруєнь метиловим спиртом, гліколями (антифриз, гальмівна рідина). Фенобарбітал викликає індукцію мікрсомальних ферментів печінки, стимулює реакції глюкуронізації та підвищує швидкість метаболізму ксенобіотиків у 10-12 разів. Протамін сульфат застосовують за передозування гепарину (протамін має позитивний заряд і нейтралізує негативно

заряджені молекули гепарину). Глюкагон застосовують у разі передозування β -адреноблокаторів. Жирові емульсії (інтра-ліпід тощо) застосовують за передозування місцевих анестетиків (бупівакаїн тощо), бо вони зменшують концентрацію вільного бупівакаїну.

5. Імунологічні антидоти. Антитоксична імунотерапія має найбільше значення за отруєнь тваринними отрутами змій, комах, павуків. Передбачає використання антитоксичних сироваток (протизміїна, протикаракуртова). Ефективні за раннього призначення. Антидигоксину сироватку застосовують за передозування серцевих глікозидів групи дигіталісу.

Функціональні антагоністи. За отруєнь використовують функціональні антагоністи – препарати, що діють на органи й системи організму протилежно дії отрути та усувають її ефекти шляхом змін функціонування певних рецепторів, ензимів та інших систем організму.

Оборотні інгібітори ацетилхолінестерази (фізостигмін, неостигмін тощо) є антагоністами М-холіноблокаторів (атропін, екстракти красавки тощо), а також курареподібних міорелаксантів (тубокурарин тощо). М-холіноблокатор **атропін** є антагоністом М-холіноміметика пілокарпіну.

Налоксон блокує опіюїдні рецептори, його використовують за передозування наркотичних анальгетиків, що збуджують зазначені рецептори.

Флумазеніл – антагоніст бензодіазепінів, його застосовують за передозування анксиолітиків бензодіазепінового ряду (діазепам, гідазепам тощо).

Дипіроксим, ізонітрозин – реактиватори холінестерази, застосовують протягом перших 12-24 год за отруєння фосфорорганічними сполуками (ФОС).

Атропіну сульфат разом із дипіроксимом застосовують як антидот у разі отруєння ФОС та М-холіноміметиками.

Есмолол (селективний β_1 -адреноблокатор швидкої та короткої дії для внутрішньовенного введення) – антагоніст β -адреноміметиків.

Бемегрид – антагоніст похідних барбітурової кислоти, також застосовують за отруєння чадним газом.

IV. Останній етап лікування отруєнь – підтримання основних функцій організму. Для підтримання дихання застосовують штучну вентиляцію легень, для поліпшення реологічних властивостей крові – інфузійну терапію (реосорбілакт, реополіглюкін тощо).

Під час воєнних дій, терористичних актів трапляються отруєння *бойовими отруйними речовинами*. За характером дії на організм людини вони бувають:

- бойові отруйні речовини летального призначення (загальноотруйної, нервово-паралітичної, задушливої, шкірно-наривної дії);
- такі, що тимчасово виводять з ладу (психодислептичної дії);
- подразнювальної дії («поліцейські»): лакриматори (сльозогінні) та стерніти (чихальні).

За отруєння засобами *пдрознювальної дії* треба застосувати спеціальну протидимну суміш (розчавити кінець ампули та помістити під лицеву частину протигазу), фіцилін – інгаляційно; в очі та ніс – розчини місцевих анестетиків; інгаляції β_2 -адреноміметиків (сальбутамол) або перорально/ін'єкційно інші бронхолітики (теофілін, еуфілін).

Речовини *загальноотруйної дії*: хлорціан, бромціан, синільна кислота, циклон В – мають характерний запах гіркого мигдалю. Шкіра постраждалих червоного кольору. Антидотами на групу ціанідів є амлінітрит (розчавити ампулу, помістити під лицеву частину протигазу), глюкоза, метиленовий синій, натрію тіосульфат.

Бойові отрути *задушливої дії* – фосген, дифосген, трифосген – мають характерний запах гнилих яблук, прілого сіна. Шкіра постраждалих фіолетового кольору, характерна задишка, набряк легень. Допомога – аналогічно вищенаведених, оксигенація через апарат Боброва 10 % етанолом (як піногасник за набряку легень).

Нервово-паралітичної дії (ФОС) – зарин, зоман, табун, «новачок». Характерна задишка, брадикардія, діарея, набряк легень. Антидоти: атропін, реактиватори ацетилхолінерастери.

Отрути шкірнонаривної дії – іприт (запах гірчиці або часнику), люїзит (запах герані) – діють не лише на шкіру з появою

почервоніння, пухирів та виразок, але і вражають ШКТ та дихальну систему. Люїзит чинить резорбтивну дію та спричиняє гемоліз (руйнування еритроцитів). Допомога: обробляння шкіри розчинами питної соди, хлораміну, дихлораміну, хлорного вапна, перманганату калію, фолієва кислота. Люїзит містить миш'як, тож антидотами також є всі донатори SH-груп та специфічний антидот – британський антилюїзит.

Психотодислептики: BZ-гази. Характерні спочатку сонливість, потім делірій, безладна поведінка, посилена рухова активність, афективні розлади. Допомога: діазепам, інші психоседативні засоби.

Тема 29. Поняття про допінг. Класифікація допінгів. Заборонений список ВАДА

У спорті «допінг» (англ. *doping*, від *dope* – давати наркотики) означає використання заборонених біологічно активних речовин або методів для штучного підвищення фізичної та розумової працездатності, досягнення завдяки цьому високих спортивних результатів.

Починаючи з кінця ХХ століття застосування допінгу в спортивній діяльності стало масовим і систематичним. Майже в усіх олімпійських видах спорту було зареєстровано випадки вживання заборонених препаратів. Наразі допінг є ключовою і досить складною проблемою у світі спорту. Залежно від виду спорту та фізичних якостей, що він вимагає, спортсмени шукатимуть одну або декілька переваг допінгу: швидшого відновлення після травми, підвищення здатності організму до відновлення після тренування, збільшення м'язової маси та сили, зменшення жирових відкладень, збільшення витривалості.

Термін «допінг» використовують організації, що регулюють спортивні змагання. Як зазначено у Всесвітньому антидопінговому кодексі Всесвітнього антидопінгового агентства (ВАДА, англ. World Anti-Doping Agency – WADA), допінг визначають як наявність одного або кількох порушень антидопінгових правил, викладених у статтях 2.1-2.11 Кодексу.

Відповідно до Кодексу ВАДА, допінг охоплює такі поняття: наявність забороненої речовини (або її метаболітів) чи заборонених маркерів; володіння, використання або спроба використання заборонених речовин або методів; відмова або неспроможність без переконливих причин надати зразки проб; порушення чинних вимог щодо доступності спортсмена до позазмагального тестування; втручання або спроба підробити будь-яку частину допінг-контролю; торгівля або спроба торгівлі будь-якими забороненими речовинами або методами;

введення або спроба введення будь-якому спортсмену будь-яких заборонених речовин або застосування будь-яких заборонених методів; сприяння, заохочення, пособництво, підбурювання, приховування або будь-який інший тип співучасті, що передбачає порушення антидопінгових правил або будь-які спроби порушення антидопінгових правил.

Зазвичай речовини та методи, використовувані для штучного зміцнення організму, становлять ризик для здоров'я. Поряд зі стимулювальною дією, допінги чинять різні побічні ефекти (токсична дія на життєво важливі органи й системи, психічні та інші порушення). Негативні наслідки вживання допінгу можуть проявитися і відстрочено, через 15-20 років. Використання допінгових продуктів і методів має негативні наслідки й для іміджу спорту. Крім того, не тільки безпосереднє застосування спортсменами допінгу, а й заходів, щоб уникнути виявлення вживання допінгу, є явним обманом і шахрайством, що стосується порушень етичних спортивних норм. Отже, допінг у спорті заборонено як з медичних, так і з етичних причин.

З метою координації боротьби з допінгом у спорті 10 листопада 1999 року було створено ВАДА. 2004 року Всесвітній антидопінговий кодекс вперше гармонізував правила та норми, що регулюють антидопінгові заходи в усіх видах спорту та в усіх країнах. ВАДА відповідає за ведення і щорічне оновлення списку, який окреслює використання речовин і методів, заборонених для спортсменів як під час змагань, так і поза ними, а також речовин, заборонених в окремих видах спорту. Список заборонених препаратів і методів щорічно оновлюють, він набирає чинності з 1 січня кожного року. ВАДА може вносити зміни до цього списку більше одного разу на рік, але зобов'язане повідомляти про будь-які зміни за три місяці до набуття ними чинності. Певний вплив на формування списку заборонених препаратів чинять міжнародні спортивні федерації, які рекомендують вносити окремі речовини, здатні поліпшити результат у конкретному виді спорту. Перелік заборонених речовин та/або дозу заборонених речовин постійно змінюють, деякі з них з часом вилучають, а інші додають. Наприклад, псевдоефедрин було вилучено зі списку 2003 року,

але 2013 року знову введено в іншому дозуванні. Виконавчий комітет схвалив рекомендацію Консультативної групи експертів ВАДА щодо заборони використання на змаганнях наркотичного анальгетика трамадолу з 1 січня 2024 року.

На 2024 р. ВАДА ідентифікувало понад двісті заборонених у спорті речовин. Крім того, жодну з речовин, яка належать до забороненого класу, не можна використовувати, навіть якщо її не зазначено в списку, через ідентичність її фармакологічної дії із забороненими речовинами. Жодні претензії з приводу того, що спортсмени вживали речовини, не внесені до списку, антидопінгові служби не приймають.

- Наразі список має такі розділи (таблиця):
- ✓ заборонені завжди речовини (10 класів – S0-S9);
 - ✓ заборонені завжди методи;
 - ✓ речовини, заборонені лише в період змагань (часто це період, що починається об 23:59 напередодні змагань і триває до їх завершення, а також під час будь-якого процесу відбору проб);
 - ✓ речовини, заборонені лише в окремих видах спорту.

Заборонені препарати та методи (Список ВАДА, 2024 р.)

Групи препаратів	Приклади препаратів та пояснення
Речовини та методи, заборонені завжди (у змагальний та позазмагальний періоди)	
S0 Незатверджені речовини	Будь-які фармакологічні речовини, не внесені до жодного з наступних розділів Списку і зараз не затверджені жодним органом державного регулювання в галузі охорони здоров'я для терапевтичного використання людьми: ВРС-157; 2,4-динітрофенол; активатори тропоніну (наприклад, релдесемтив, тирасемтив)
S1 Анаболічні агенти	S1.1. <i>Анаболічні андрогенні стероїди</i> : андростендіол, андростендіон, андростанолон, квінболон, клостебол, метенолон, нандролон, станозолол, стенболон, тиболон, тестостерон, флуоксиместерон, формеболон та ін. S1.2. <i>Інші анаболічні агенти</i> : кленбутерол, осилдростат, рактопамін, селективні модулятори рецепторів андрогенів (андарин, енобосарм, лігандрол тощо)

Групи препаратів	Приклади препаратів та пояснення
S2 Пептидні гормони, фактори росту, споріднені речовини та міметики	S2.1. <i>Еритропоетини та агенти, що впливають на еритропоєз</i>: наприклад, дарбепоетини, еритропоетини, кобальт тощо. S2.2. <i>Пептидні гормони та їх рилізінг-фактори</i>: тестостеронстимулювальні пептиди в чоловіків (хоріонічний гонадотропін, лютеїнізувальний гормон, гонадорелін) та його аналоги-агоністи; кортикотропіни та їх рилізінг-фактори; гормон росту; фактори вивільнення гормону росту. S2.3. <i>Фактори росту та модулятори фактора росту</i>: фактори росту фібробластів, гепатоцитарний фактор росту, інсуліноподібний фактор росту-1 тощо
S3 Бета-2 агоністи	Вілантерол, сальбутамол, сальметерол, тербуталін, фенотерол, формотерол тощо. Винятки: інгаляційно сальбутамол, формотерол, сальметерол, вілантерол у певних дозах
S4 Гормони та модулятори метаболізму	S4.1. <i>Інгібітори ароматази</i>: 2-андростенол, аміноглютетимід, анастрозол, екземестан, летрозол, тестолактон, форместан. S4.2. <i>Антиестрогенні речовини</i>: кломіфен, тамоксифен тощо. S4.3. Агенти, що запобігають активації рецептора активіну ІІВ. S4.4. <i>Модулятори метаболізму</i>: інсуліни та інсулін-міметики, мельдоній, триметазидин
S5 Діуретики та маскувальні агенти	Заборонено всі діуретики та маскувальні агенти. Винятки: дроспіренон, памабром та офтальмологічне використання інгібіторів карбоангідрази (наприклад, бринзоламід та дорзоламід), місцеве введення феліпресину в дентальній анестезії
M1 – M2 – M3 Заборонені методи	M1. Маніпуляції з кров'ю та її компонентами M2. Хімічна та фізична маніпуляція M3. Генний та клітинний допінг
Речовини та методи, заборонені в змагальний період	
S6 Стимулятори	S6.A <i>Неособливі стимулятори</i>: амфетамін, кокаїн, мезокарб тощо. S6.B <i>Особливі стимулятори</i>: селегілін, сибутрамін, стрихнін, епінефрин тощо. Винятки: клонідин, похідні імідазоліну для дерматологічного, назального, офтальмологічного

Групи препаратів	Приклади препаратів та пояснення
	чи вушного застосування (наприклад, ксилометазолін, нафазолін, оксиметазолін, тетризолін), бупропіон, кофеїн, нікотин, піпадрол, синефрин, фенілефрин, фенілпропаноламін. Епінефрин (адреналін) не заборонено за місцевого застосування, ефедрин, метилефедрин, псевдоефедрин, катин – в обмежених дозах не заборонено
S7 Наркотики	Бупренорфін, гідроморфон, метадон, оксиморфон, декстроморамід, нікоморфін, морфін, петидин, трамадол, діаморфін (героїн), оксикодон, пентазоцин, фентаніл та його похідні
S8 Канабіноїди	Заборонено всі природні та синтетичні канабіноїди: канабіс (гашиш та марихуана) і продукти канабісу; природні та синтетичні тетрагідроканабіноли, синтетичні канабіноїди, що імітують ефект тетрагідроканабінолів. Вияток: канабідіол
S9 Глюкокортикоїди	Усі глюкокортикоїди заборонено, якщо їх застосовують ін'єкційно, перорально (зокрема букальний, ясенний, сублінгвальний шляхи введення) або ректально. Виятки: інші шляхи введення (зокрема інгаляційний та місцевий) у межах дозволених виробником доз та терапевтичних показань
Речовини, заборонені в окремих видах спорту	
P1 Бета-блокатори	У змагальному періоді: автоспорт, більярдний спорт (всі дисципліни), гольф, дартс, лижний спорт/сноубординг, мінігольф, підводні види спорту, стрільба з лука. У змагальному та позазмагальному періодах: стрільба

Речовини списку належать до двох категорій: особливі та неособливі. Особливі речовини – це речовини, наявність яких у пробі спортсмена може мати інше пояснення, не пов'язане з допінгом. Неособливі речовини – це речовини, наявність яких в організмі спортсмена не має іншого пояснення, крім допінгу.

Заборонені методи охоплюють різні варіанти кров'яного допінгу (введення крові, еритроцитів і споріднених продуктів

крові в організм спортсмена) або будь-яку форму внутрішньосудинної маніпуляції з кров'ю та її компонентами фізичними або хімічними методами. Фармакологічна, хімічна та фізична маніпуляція передбачає використання препаратів і методів, які змінюють або вірогідно можуть змінити справжність проб сечі, використовуваних у допінгових перевірках, зокрема заміну та/або підробку сечі, гальмування ниркової екскреції такими засобами, як пробенецид і споріднені сполуки, а також вплив на показник співвідношення тестостерону та епітестостерону за допомогою застосування таких препаратів, як епітестостерон або бромантан.

Офіційний список заборонених речовин і методів, затверджений МОК, турбує своїми розмірами, він охоплює велику частину препаратів, що їх випускає світова фармацевтична промисловість. Це створює складнощі у лікуванні спортсменів, особливо в критичних клінічних випадках. Спортсмени часто позбавлені можливості застосовувати ефективні лікарські засоби. Із цим вся відповідальність за застосування препаратів і навіть спеціальних харчових продуктів, у складі яких можуть бути заборонені речовини, повністю лягає на спортсмена. Спортсмени, які мають законну медичну підставу для використання забороненої речовини або методу, можуть подати заявку на дозвіл на терапевтичне використання (ДТВ, англ. Therapeutic Use Exemptions – TUE), щоб визначити, чи відповідають вони критеріям, викладеним у Міжнародному стандарті з терапевтичного використання (англ. International Standard for Therapeutic Use Exemptions – ISTUE).

Хоча антидопінговий контроль стає суворішим, допінг та методи маскування допінгу також прогресують, і вони зазвичай ідуть на крок попереду методів виявлення допінгу. На жаль, часто нові наукові відкриття спортсмени використовують спотворено.

Тема 30. Фармаконутрієнти в спорті

Ретельно дібране за складом, адаптоване за частотою і тривалістю застосування індивідуалізоване харчування створює метаболічні умови для прояву максимальних фізичних і психічних можливостей організму, запобігає розвитку відносної енергетичної та субстратної недостатності. Як спеціальні харчові продукти дієтичні добавки (ДД) відіграють дуже важливу роль у харчуванні та підтриманні гомеостазу спортсменів. ДД підвищують фізичну готовність і загальне здоров'я організму, запобігають виникненню травм, прискорюють відновлення. Біологічно активні речовини (БАР), що входять до складу ДД, дозволяють спортсмену швидко відновитися після виснажливого фізичного й психічного навантаження, підтримувати м'язову масу, спортивну форму та бажання тренуватися, що є передумовою для подальшого підвищення спортивного результату.

Фармаконутрієнти – окрема група ДД, до якої належать природні метаболіти організму або їх похідні, що, вступаючи в біохімічні процеси, сприяють засвоєнню джерел енергії та пластичних матеріалів за їх дефіциту й покращують нутритивний статус, призначені для безпосереднього вживання з їжею або введення до складу харчових продуктів. Це вузькоспеціалізовані компоненти спортивного харчування, вплив яких спрямовано на мобілізацію фізіологічних і енергетичних можливостей організму. Вони покращують спортивну форму, збільшують фізичну силу, витривалість, концентрацію уваги та працездатність. Фармаконутрієнти займають проміжне положення між лікарськими препаратами та ергогенною дієтетикою, їх використовують з метою підвищити засвоєння макронутрієнтів, коли раціональне харчування або функціональна їжа не можуть забезпечити дедалі більших потреб організму в енергії та пластичних матеріалах.

До фармаконутрієнтів, застосовуваних у спортивній медицині, можна віднести: креатин, β -гідрокси- β -метилбутират, β -аланін, протеолітичні ферменти, аденозинтрифосфорну кислоту, а також нейропротектори та нейростимулятори, як-от похідні холіну та його метаболіти (цитиколін, α -гліцерил-фосфори́лхолін), фосфатидил-серин, кофеїн, поліфеноли (ресвератро́л, екстракти гінкго білоба та ін.), L-теанін, хуперцин А.

Найбільш ефективною добавкою для збільшення витривалості до високоінтенсивних навантажень та підвищення м'язової маси в спортсменів вважають креатин. **Креатин (метилгуанідо-оцтова кислота)** синтезується в організмі людини з трьох амінокислот: гліцину, аргініну та метіоніну. Майже 95 % креатину міститься в скелетних м'язах, де близько 60-70 % зберігається у вигляді фосфорильованої форми, відомої як фосфокреатин (PCr). Запаси креатину поповнюються з надходженням їжі (насамперед м'яса та риби) та за рахунок ендогенного синтезу. Креатин, з одного боку, є інгібітором позаклітинного цитокину міостатину, що в скелетних м'язах відіграє значну роль у негативній регуляції м'язової маси. З іншого боку, креатин є протектором функції мітохондрій, бо енергетичне забезпечення рефосфорильовання АДФ до АТФ залежить від запасів PCr. Додавання креатину може прискорювати швидкість ресинтезу АТФ під час та після інтенсивних фізичних навантажень.

Креатин рекомендують як ергогенну речовину для швидкого зростання м'язової маси, збільшення сили й потужності рухів, витривалості, а також для зменшення мікроушкоджень м'язів, що виникають під час навантажень, прискорення процесів відновлення та реабілітації після травм. Вживання креатину рекомендують спортсменами, що займаються такими силовими видами спорту, як важка атлетика, а також ігровими видами спорту (футбол, американський футбол, баскетбол, теніс та ін.).

Ефективна доза креатину з метою підвищення його м'язових запасів становить приблизно 5 г моногідрату креатину 4 рази на добу протягом 5-7 днів. Сумісне вжиття креатину з вуглеводами та протеїнами прискорює поповнення запасів м'язового креатину та фосфокреатину.

β -Гідрокси- β -метилбутират (НМВ), специфічний метаболіт амінокислоти лейцину, застосовують у вільній кислотній формі (НМВ-FA) та у формі кальцієвої солі (НМВ-Са). Механізми дії НМВ за навантажень тісно пов'язані з амінокислотою з розгалуженим ланцюгом (BCAA), лейцином, і передбачають гальмування протеолізу та активацію синтезу протеїнів. Додавання до раціону 1,5-3 г на добу НМВ-Са збільшує м'язову масу та силу, особливо в нетренованих осіб, що починають тренування, та людей похилого віку. Є також докази того, що НМВ може зменшити катаболічні ефекти за тривалих фізичних вправ.

НМВ можна застосовувати для поліпшення відновлювальних процесів завдяки зниженню м'язових ушкоджень під час тренувань як у тренуваних, так і нетренованих осіб. Крім того, вживання НМВ у поєднанні зі структурованими тренувальними програмами може суттєво знизити жирову масу тіла. Ефективність НМВ виявляється винятково під час тренувального циклу, зазвичай його вживають за 2 тижні до закінчення тренувань у добовій дозі близько 3 г за два рази.

Добавки **β -аланіну** стали звичайною практикою серед спортсменів, що займаються різними видами спорту. β -Аланін (3-амінопропіонова кислота) – непотеїногенна амінокислота, що утворюється в печінці унаслідок розпаду піримідинових нуклеотидів або в процесі життєдіяльності кишкової мікрофлори. У скелетних м'язах β -аланін бере участь в утворенні карнозину (β -аланіл-L-гістидину), тому біологічні ефекти β -аланіну значною мірою реалізуються через карнозин. Карнозин є внутрішньоклітинним протонним буфером у м'язовій тканині, тому його дефіцит призводить до швидкого розвитку втоми та ацидозу. Введення карнозину не ефективно, бо він руйнується ферментом карнозіназою, яка є в крові та деяких тканинах, крім м'язової. Вживання бета-аланіну значно підвищує концентрацію карнозину в м'язах, що сприяє збільшенню їхньої буферної ємності, затримує настання м'язової втоми, а також полегшує відновлення під час повторних вправ високої інтенсивності. Добавки β -аланіну найбільш ефективні для спортсменів, що стикаються з анаеробними навантаженнями, зокрема для бодибілдерів. Через збільшення витривалості

β -аланін опосередковано сприяє збільшенню інтенсивності тренувань. Рекомендована добова доза β -аланіну становить 2-5 г.

Ергогенна дія **протеолітичних ферментів** має опосередкований характер. Їх використання у спорті зумовлено необхідністю посилити та прискорити перетравлення в ШКТ зазвичай великих обсягів білка. Кінцевим ефектом оптимального вжиття протеїнів та протеолітичних ензимів у поєднанні з силовими тренуваннями є збільшення синтезу білка в скелетних м'язах, збільшення розмірів м'язових волокон, підвищення сили й потужності м'язів. Також ферменти чинять системну дію, що виражається у зниженні запалення, зменшенні індукованих фізичними навантаженнями м'язових ушкоджень та проявів відстроченої м'язової болючості. Найчастіше до складу комбінованих протеолітичних препаратів входять рослинні протеази бромелайн (обов'язковий компонент) та папаїн, а також протеази тваринного походження – трипсин та хімотрипсин. Таким протеолітичним ферментним комплексом є вобензим, який рекомендують вживати по 4 таблетки тричі на день за 30 хвилин до їди протягом 72 годин до і 72 годин після виснажливих вправ.

Внутрішньоклітинна роль аденозинтрифосфату (АТФ) як джерела енергії давно відома. АТФ має важливе значення для спортсменів, бо постачає енергію, необхідну для скорочення м'язів, відновлення після тренувань. Проте наявні й позаклітинні метаболічні функції АТФ, зокрема сигнальна – здатність активувати пуринергічні рецептори. Завдяки цьому АТФ відіграє роль у регуляції болю, розширенні судин, нейромедіаторних та нейромодуляторних процесах у центральній і периферичній нервовій системі.

Зручною формою АТФ для спортсменів є сублінгвальні таблетки **АТФ-лонг**, унікальна молекула якого складається з АТФ, амінокислоти гістидину, солей калію і магнію. АТФ-лонг чинить виразну кардіопротекторну, енергозберігальну, мембраностабілізуювальну, метаболічну дію в разі перенапруження та дисфункції серцево-судинної системи в спортсменів.

Фармаконутрієнти, потенційно здатні покращувати функціонування нервової системи в осіб, що тренуються, мають дуже різну доказову базу.

Цитиколін – ендogenous нуклеозид, механізм дії якого полягає в стимуляції біосинтезу структурних фосфоліпідів мембран нейронів, інгібуванні фосфоліпаз, зменшенні утворення вільних радикалів, а також в інгібуванні апоптозу клітин нервової системи. Цитиколін є також джерелом холіну для синтезу нейромедіатора ацетилхоліну та фосфатидилхоліну. На сьогодні не доведено здатність терапевтичних доз цитиколіну поліпшувати когнітивні функції у здорових осіб без ознак порушення функціонального стану мозку. Водночас цитиколін прискорює відновлення мозкових функцій після травматичних ушкоджень, завдяки чому скорочуються терміни реабілітації спортсменів, відновлення пам'яті й здатності до навчання, мовленнєвої та рухової активності.

Альфа-гліцерил-фосфорил-холін (А-GPC) може потенційно підвищити фізичну підготовленість спортсмена завдяки центральним і периферичним стимулювальним ефектам. В організмі А-GPC перетворюється на фосфатидилхолін – потужне джерело холіну, завдяки чому в спортсменів запобігає зниженню рівня холіну, спричиненому фізичними навантаженнями, підвищує показники витривалості та секрецію гормону росту.

Кофеїн має високу доказову базу ергогенного ефекту, що полягає в його глікогензберігальній дії, збільшенні мобілізації жирних кислот, вивільненні катехоламінів, прямому впливі на м'язові клітини. Кофеїн покращує когнітивні функції, особливо концентрацію та увагу, однак може сприяти розвитку знервованості або тривожності. Ефективні добові дози кофеїну становлять 200-600 мг за можливості вживання 3 рази на день як одноразово, так і курсами протягом 7 днів. Вживання повторних доз кофеїну протягом дня сприяє розвитку толерантності. Дози, що впливають на когнітивні функції (100-200 мг на день), зазвичай нижчі за дози, що мають ергогенний вплив (400-600 мг на день). Ефективність низьких та середніх доз кофеїну більшою мірою виявляється за аеробних навантажень.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Всесвітній антидопінговий кодекс. Міжнародний стандарт [Електронний ресурс]. Заборонений список 2024. – Режим доступу: https://nadc.org.ua/wp-content/uploads/2023/12/Zaboronenyj-spysook-2024_UKR-novyj (дата звернення: 30.04.2024). – Назва з екрана.
2. Всесвітній антидопінговий кодекс. Міжнародний стандарт з дозволів на терапевтичні виключення. – Монреаль : Всесвітнє антидопінгове агентство, 2023. – 26 с.
3. Лук'янчук В. Д. Актопротектори: фармакологія та фармакотерапія / В. Д. Лук'янчук, І. В. Сімонова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 2. – С. 14-26.
4. Спортивна фармакологія : навч. посіб. / І. Ф. Беленічев [та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2023. – Т. 1. – 328 с.
5. Спортивна фармакологія : навч. посіб. / І. Ф. Беленічев [та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2023. – Т. 2. – 632 с.
6. Фармацевтична опіка при використанні засобів контрацепції : навч. посіб. / Ю. П. Вдовиченко [та ін.]. – Київ : Книга плюс, 2010. – 176 с.
7. Чхайло М. Б. Перспективи використання дієтичних добавок у спортивній практиці / М. Б. Чхайло // Олімпійський та паралімпійський спорт. – 2023. Вип. 1. – С. 33-37.
8. Bellinger P. M. β -Alanine supplementation for athletic performance: an update / P. M. Bellinger // J. Strength Cond Res. – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 1751-1770.
9. Doping in sports, a never-ending story? / R. A. Vlad [et al.] // Adv. Pharm. Bull. 2018. – Vol. 8, № 4. – P. 529–534.
10. Effects of creatine monohydrate on endurance performance in a trained population: a systematic review and meta-analysis / J. Fernández-Landa [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 10. – P. 1-16.
11. ISSN exercise sport nutrition review: research recommendations / R. B. Kreider [et al.] // Sports Nutrition Review Journal. – 2004. – Vol. 1, № 1. – P. 1-44.

12. Katzung B. G. Basic Clinical Pharmacology. – Fourteenth Edition. – New York ; Chicago : McGraw-Hill Education, 2018. – 1250 p.

13. The effects of alpha-glycerolphosphorylcholine, caffeine or placebo on markers of mood, cognitive function, power, speed, and agility / A. G. Parker [et al.] // J. Int. Soc. Sports Nutr. – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 1-2.

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	3
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ.....	4
Тема 1. Введення у фармакологію (основні поняття). Особливості спортивної фармакології	4
Тема 2. Фармакодинаміка. Механізми та види дії ліків. Побічна дія.....	6
Тема 3. Фактори, що впливають на ефективність ліків	12
Тема 4. Основи фармакокінетики	18
Тема 5. Шляхи введення ліків.....	25
Тема 6. Взаємодія ліків	30
Тема 7. Ефекти за повторного (курсowego) введення лікарських засобів.....	35
Тема 8. Види фармакотерапії.....	38
Тема 9. Загальна класифікація ліків.....	39
Тема 10. Номенклатура ліків	41
РОЗДІЛ 2. СПЕЦІАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ	43
Тема 11. Засоби, що впливають на аферентний відділ ЦНС. Місцеві анестетики. Роль зігрівальних та подразнювальних засобів для місцевого лікування травм.....	43
11.1. Місцевоанестезувальні препарати.....	44
11.2. В'язучі засоби	46
11.3. Обволікальні та адсорбувальні засоби.....	47
11.4. Подразнювальні засоби.....	48

Тема 12. Препарати, що впливають на еферентний відділ нервової системи. Вегетотропні засоби. Міорелаксанти	50
12.1. Холінотропні препарати.....	56
12.2. Адренотропні засоби	63
Тема 13. Протизапальні засоби для системного та місцевого застосування в спортивній медицині. Протинабрякові засоби в місцевому лікуванні спортивної травми	72
Тема 14. Коректори метаболізму кісткової та хрящової тканини	79
Тема 15. Основи психофармакології. Поняття про актопротектори.....	86
15.1. Антипсихотичні засоби (антипсихотики), або нейролептики	89
15.2. Анксіолітики	91
15.3. Седативні засоби.....	93
15.4. Снодійні засоби	95
15.5. Протипаркінсонічні засоби.....	97
15.6. Протисудомні засоби	99
15.7. Антидепресанти	101
15.8. Психостимулятори	103
15.9. Ноотропні препарати.....	105
15.10. Адаптогени	110
15.11. Актопротектори	113
Тема 16. Роль вітамінних препаратів та мікроелементів у підготовці спортсменів	116
16.1. Авітаміноз, гіповітаміноз та гіпервітаміноз.....	116
16.2. Препарати вітамінів	117
16.3. Макро- та мікроелементи	122
16.4. Особливості застосування препаратів вітамінів, макро- та мікроелементів у спорті.....	129
Тема 17. Антиоксиданти, антигіпоксанти та метаболітотропні засоби в спортивній медицині	131

Тема 18. Препарати для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань. Діуретики	137
18.1. Антиатеросклеротичні засоби	137
18.2. Кардіотонічні засоби	140
18.3. Антигіпертензивні засоби	143
18.4. Антиангінальні засоби	150
18.5. Антиаритмічні засоби	153
18.6. Сечогінні засоби	156
Тема 19. Антианемічні засоби, еритропоетини. Регулятори гемостазу	159
19.1. Засоби, що впливають на гемопоез	160
19.2. Засоби, що впливають на гемостаз	166
Тема 20. Засоби для корекції лімфатичної та венозної недостатності	173
Тема 21. Препарати, що впливають на респіраторну систему	180
21.1. Деконгестанти	180
21.2. Протикашльові, відхаркувальні, муколітичні засоби	183
21.3. Препарати сурфактанту	186
21.4. Бронхолітичні засоби	186
Тема 22. Препарати, що впливають на шлунково-кишковий тракт	189
22.1. Найпоширеніші захворювання шлунка та їх характеристика	191
22.2. Антациди	193
22.3. Антисекреторні препарати	194
22.4. Гастропротектори	195
22.5. Антихелікобактерні засоби	195
22.6. Засоби замісної терапії за секреторної недостатності шлунка	195
22.7. Прокінетики та протиблювотні засоби	196
22.8. Панкреатичні ферментні препарати	196
22.9. Спазмолітики	196
22.10. Захворювання печінки та засоби для їх лікування. Гепатопротектори, жовчогінні засоби	197
22.11. Засоби для лікування метеоризму, закрепів, діареї	198
22.12. Засоби для корекції дисбіозу кишківника	202

Тема 23. Засоби, що впливають на ендокринну систему.	
Анаболічні стероїди. Контрацептиви	203
23.1. Ендокринна система	203
23.2. Поняття про гормони.....	203
23.3. Види гормонотерапії	205
23.4. Препарати гормонів гіпоталамо-гіпофізарно- епіфізарної системи	206
23.5. Препарати гормонів щитоподібної залози. Антитиреоїдні засоби	211
23.6. Препарат гормону паращитоподібних залоз	213
23.7. Препарати для лікування цукрового діабету.....	213
23.8. Препарати гормонів кори наднирників та їх антагоністи	219
23.9. Препарати естрогенів, гестагенів та їх антагоністи. Контрацептиви	221
23.10. Препарати андрогенів та їх антагоністи	227
23.11. Анаболічні стероїди	228
Тема 24. Основи раціонального використання протимікробних та протипаразитарних засобів.	
Антисептики та дезінфектанти.....	230
24.1. Сульфаніламідні препарати	238
24.2. Фторхінолони.....	239
24.3. Антибіотики	241
24.4. Протитуберкульозні препарати	247
24.5. Протигрибкові засоби.....	248
24.6. Протівірусні засоби.....	249
24.7. Антипротозойні засоби.....	253
24.8. Антигельмінтні препарати	253
24.9. Антисептики та дезінфектанти	254
Тема 25. Корекція порушень функції імунної системи в спортсменів.....	257
Тема 26. Фармакокоректори алергії.....	270
Тема 27. Особливості використання лікарських засобів у спортсменів на різних етапах тренувань та змагань. Фармакологія відновлення	276

Тема 28. Невідкладні стани та лікарські засоби в їх корекції.	
Отруєння, антидоти.....	282
28.1. Характеристика поширених невідкладних станів та заходи допомоги.....	283
28.2. Спортивні травми	285
28.3. Отруєння. Антидоти	287
28.4. Алгоритм надання допомоги за гострих отруєнь	288
Тема 29. Поняття про допінг. Класифікація допінгів.	
Заборонений список ВАДА.....	294
Тема 30. Фармаконутрієнти в спорті.....	300
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ.....	305

Самостійне електронне навчальне видання

Штриголь Сергій Юрійович
Деримедвідь Людмила Віталіївна
Степанова Світлана Іванівна
Белік Галина Володимирівна

ОСНОВИ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЇ ТА СПОРТИВНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

**Підручник
для здобувачів вищої освіти**

За редакцією професора С. Ю. Штриголя

Редакторка *Л. І. Дубовик*
Комп'ютерне верстання *О. М. Білинської*

Формат 60 × 90/16. Ум. друк. арк. 19,5.

Національний фармацевтичний університет
вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, 61002
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи серії ДК № 3420 від 11.03.2009.