

Волинський національний університет імені Лесі Українки
Факультет хімії, екології та фармації
Кафедра органічної хімії та фармації

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ

ЧАСТИНА II

Луцьк – 2022

Рекомендовано до друку науково-методичною радою
Волинського національного університету імені Лесі Українки
(Протокол № 3 від 16 листопада 2022 р.)

Рецензенти:

Піскач Л. В. – кандидат хімічних наук, професор кафедри хімії та технологій Волинського національного університету імені Лесі Українки;
Грозав А. М. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри медичної та фармацевтичної хімії Буковинського державного медичного університету.

Фармацевтична хімія. Конспект лекцій. Частина II / укладачі:
Е. М. Кадикало, Л. М. Салієва, С. М. Голота. Луцьк: П “Зоря–плюс”
ВОО ВОІ СОІУ, 2022. 85 с.

Конспект лекцій містить теоретичний матеріал згідно вимогам освітньо-професійної програми «Фармація, промислова фармація» і призначений для вивчення дисципліни «Фармацевтична хімія». Структура навчально-методичного видання базується на програмі даної навчальної дисципліни.

Конспект лекцій включає в себе зміст лекційних занять окремих вибраних тем навчальної дисципліни, той необхідний мінімум теоретичного матеріалу, який потрібний для вивчення фармацевтичної хімії. Теми ілюстровані схемами, таблицями, які дозволяють глибше зрозуміти і засвоїти матеріал.

Рекомендовано студентам 3-4-го курсу спеціальності «Фармація, промислова фармація».

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЦНС	5
Тема 1.1. Блювотні та протиблювотні засоби.....	5
Тема 1.2. Протикашлеві засоби	8
Тема 1.3. Ноотропні препарати	13
Тема 1.4. Антигістамінні засоби	19
РОЗДІЛ 2. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА НЕРВОВУ, СЕРЦЕВО-СУДИННУ, ВИДІЛЬНУ СИСТЕМИ ТА СИСТЕМУ ЗГОРТАННЯ КРОВІ	25
Тема 2.1. Засоби, що впливають на аферентну нервову систему. Засоби, що стимулюють рецептори аферентних нервових волокон.....	25
Тема 2.2. Засоби, що знижують чутливість аферентних нервових волокон. Засоби для місцевої анестезії.....	28
Тема 2.3. Засоби, що впливають на еферентну нервову систему. Засоби, що діють на холінергічні процеси.....	32
Тема 2.4. Засоби, що діють переважно на адренергічні процеси	36
Тема 2.5. Кардіотонічні засоби.....	42
Тема 2.6. Антиаритмічні засоби	49
Тема 2.7. Засоби, що покращують кровопостачання органів і тканин	55
Тема 2.8. Периферичні вазодилататори	60
Тема 2.9. Антагоністи іонів кальцію. Активатори калієвих каналів.....	61
Тема 2.10. Гіпотензивні та гіпертензивні засоби	68
Тема 2.11. Антиоксиданти	71
Тема 2.12. Гіполіпідемічні засоби.....	73
Тема 2.13. Діуретичні засоби.....	77
Тема 2.14. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання крові.....	80
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	85

ВСТУП

Фармацевтична хімія – наука, що вивчає хімічну будову лікарських речовин, їх фізичні та хімічні властивості; взаємозв'язок між хімічною будовою та дією на організм, методи контролю їх якості, а також методи отримання та очистки лікарських засобів, біологічно активних сполук та їх метаболітів.

Конспект лекцій містить два розділи. У першому розділі «Лікарські засоби, що впливають на ЦНС» висвітлено такі теми, як «Блювотні та протиблювотні засоби», «Протикашлеві засоби», «Ноотропні препарати», «Антигістамінні засоби».

У другому розділі «Лікарські засоби, що впливають на нервову, серцево-судинну, видільну системи та систему згортання крові» наведено детальні пояснення ряду наступних тем: «Засоби, що впливають на аферентну нервову систему. Засоби, що стимулюють рецептори аферентних нервових волокон», «Засоби, що знижують чутливість аферентних нервових волокон. Засоби для місцевої анестезії», «Засоби, що впливають на еферентну нервову систему. Засоби, що діють на холінергічні процеси», «Засоби, що діють переважно на адренергічні процеси», «Кардіотонічні засоби», «Антиаритмічні засоби», «Засоби, що покращують кровопостачання органів і тканин», «Периферичні вазодилататори», «Гіпотензивні та гіпертензивні засоби», «Антагоністи іонів кальцію. Активатори калієвих каналів», «Гіполіпідемічні засоби», «Антиоксиданти», «Діуретичні засоби» і «Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання».

У конспекті лекцій наведено великий фактичний матеріал щодо лікарських засобів, зокрема, що стосується:

- ✓ хімічної назви;
- ✓ структурної формули ЛЗ;
- ✓ схеми синтезу лікарського засобу;
- ✓ реакцій ідентифікації (якісного визначення) лікарських засобів;
- ✓ методів кількісного визначення лікарських засобів;
- ✓ характеристики фармакологічної групи, форми та способів застосування,

а також основних патологічних станів, при яких призначаються описані лікарські засоби.

Бібліографічний список містить перелік основної та рекомендованої літератури для вивчення курсу фармацевтичної хімії.

Конспект лекцій має на меті зорієнтувати в процесі підготовки важливих тем курсу «Фармацевтична хімія», сприяти використанню матеріалу в усіх областях засвоєнню теоретичного матеріалу навчальної дисципліни.

Тематичний конспект допомагає краще інших аналізувати задану тему, розкривати поставлені питання і вивчати їх з різних сторін.

РОЗДІЛ 1

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЦНС

Тема 1.1. Блювотні та протиблювотні засоби

Блювотні засоби

Блювання – складнорефлекторний акт, реалізація якого здійснюється за допомогою багатьох груп м'язів шлунка, тонкої кишки, діафрагми, черевної стінки та ін. Виникає при активації центру блювання різними факторами. Наприклад, зорові, нюхові, смакові подразники, що викликають огиду, можуть бути причиною блювання. Подразнення вестибулярного апарату, інтерорецепторів також може викликати блювання»

Центральною ланкою акту блювання є розташований в довгастому мозку блювотний центр. З ним пов'язана розташована на дні шлуночка спеціальна хеморецепторна зона, що отримала назву пускової (тригерної). Стимуляція хеморецептрів цієї зони спричинює збудження блювотного центру.

Збудження блювотного центру може здійснюватися безпосередньо шляхом дії на хеморецептори пускової зони або рефлекторно.

Блювотні засоби:

- центральної (прямої) дії – *препарати*: **апоморфіну гідрохлорид**;
- рефлекторної (непрямої) дії – *препарати*: **термопсин, іпекакуани, еметин**.

Блювання настає відразу ж після нанесення препарату на пускову зону. Крім того, блювотні рухи виникають при парентеральному введенні апоморфіну навіть при повному видаленні шлунково-кишкового тракту.

Діє апоморфін через 10-15 хв після підшкірного введення, викликаючи 2-3-разове блювання. Ентерально вводити препарат недоцільно внаслідок поганого всмоктування. Коли пригнічується блювотний центр при наркозі, отруєнні снодійними засобами, тяжкій алкогольній інтоксикації, блювотна дія апоморфіну не виявляється.

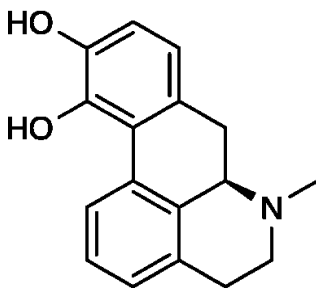
Метаболізм апоморфіну здійснюється в печінці з утворенням глюкуронідів. У кількості 4% виводиться нирками.

Показання: видалення зі шлунка недоброякісних продуктів, отрут, особливо при неможливості провести промивання шлунка зондом (суїцидальні спроби, психічні захворювання, порушення ковтання); гостре отруєння етиловим спиртом, протиблювотних лікарських засобів лікування хронічного алкоголізму для вироблення умовнорефлекторної реакції огиди до алкоголю.

Побічна дія: можливі зорові галюцинації, колапс, неврологічні розлади.

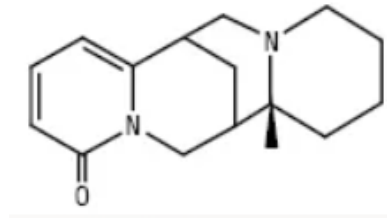
Протипоказання: опіки шлунка кислотами і лугами, тяжкі захворювання серця, атеросклероз; виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки,

захворювання легенів зі схильністю до легеневих кровотеч, органічні захворювання ЦНС, похилий вік.

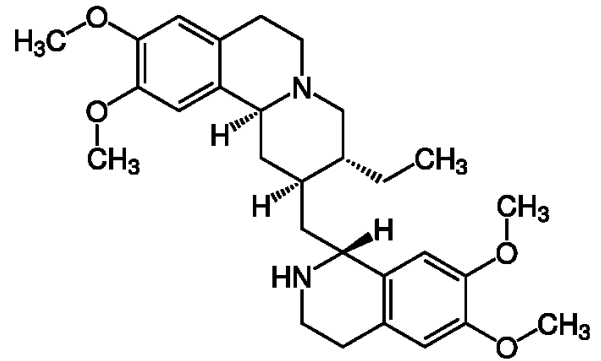


Апоморфін

(6aR)-6-метил-5,6,6a,7-тетрагідро-4Н-дибензо[de,g]хінолін-10,11-діолу гідрохлорид



Термопсин – алкалоїд трави термопсиса



Еметин – алкалоїд кореня іпекакуани

(2S,3R,11bS)-2-[[[1R]-6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl]methyl]-3-ethyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinoline

При ентеральному введенні блювотних засобів рефлекторної дії, стимулюються рецептори шлунка і у великих дозах рефлекторно викликається блювання. Рефлекторний характер блювотної дії лікарських засобів, зокрема еметину, вперше виявлений у лабораторії І.П. Павлова його учнем Н.Н. Токаревим. Він показав, що алкалоїд еметин у собак викликає блювання тільки при введенні в шлунок.

Як блювотний засіб рефлекторної дії призначають розчин аміаку по 5-8 крапель на півсклянки води.

Блювотні засоби мають дуже обмежене застосування. Особливо рідко застосовують блювотні засоби рефлекторної дії у зв'язку з їх подразнювальним впливом на слизову оболонку шлунка і загальнотоксичною дією.

Протиблювотні засоби

Блювотний рефлекс викликається підвищенням тиску в шлунку і різних відділах тонкої і товстої кишки, спазмом порожнистих органів (бронхів, шлунка, кишечника, жовчних проток і сечовивідних шляхів, судин), підвищенням внутрішньочерепного тиску у зв'язку з пухлинами, абсцесами, під впливом психогенних чинників. Блювання може супроводжувати біль різного походження, інтоксикацію багатьма лікарськими засобами (цитостатиками, серцевими глікозидами та ін.).

Залежно від механізму розвитку розрізняють **блювання центрального і периферичного походження**. Відповідно, протиблювотні засоби поділяють на засоби центральної і рефлекторної дії.

Протиблювотні засоби:

- центральної дії – *препарати*: антипсихотичні засоби, блокатори м-холінорецепторів, гістамінових H₁-рецепторів, дофамінових і серотонінових рецепторів;
- рефлекторної дії (при подразненні слизової оболонки шлунка) – *препарати*: анестезин, ментол, м'ятну воду (з льодом).

Антипсихотичні засоби

Ефективними протиблювотними засобами є **похідні фенотіазину (трифтазин) і бутирофенону (галоперидол)**.

Механізм їх дії полягає в блокаді дофамінових рецепторів пускової (тригерної) зони блювотного центру. Тому вони ефективні при блюванні, викликаному речовинами, дія яких спрямована на пускову зону, – глікозиди наперстянки, апоморфін та ін. Ці препарати застосовують також при блюванні в післяопераційному періоді, променевої хворобі, токсикозі вагітності, гикавці. Для профілактики захитування вони неефективні.

Активним протиблювотним засобом центральної дії, який пригнічує пускову зону, є похідний бензаміду **метоклопрамід (церукал)**.

Механізм центральних ефектів препарату полягає в блокаді дофамінових рецепторів, а у великих дозах – також серотонінових рецепторів пускової зони. Метоклопрамід діє вибірково, його протиблювотний ефект не супроводжується загальною загальмованістю. Він посилює моторику шлунка і тонкої кишки, прискорює спорожнення шлунка. Тонус нижнього сфінктера стравоходу підвищує, на товсту кишку не впливає. Підвищує тиск у жовчних протоках і жовчному міхурі. Знижує тонус сфінктера Одді.

Побічні ефекти: сонливість, шум у вухах, сухість у роті, екстрапірамідні розлади.

Протипоказання: з обережністю призначають дітям до 14 років, водіям автотранспорту. Застосовують при блюванні та нудоті, зумовленій подразненням слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, при виразковій хворобі, гастриті, коліті, злякисних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту, при променевої хворобі, уремії, затримці евакуації вмісту зі шлунка та ін. При захитуванні препарат неефективний.

Блокатори м-холінорецепторів та гістамінових H₁-рецепторів

При захитуванні або хворобах руху (морській, повітряній хворобі) блювання викликане надмірним збудженням вестибулярного апарату, звідки імпульси через мозочок (у мозочку виявлено м-холінорецептори і гістамінові H₁-рецептори) надходять до центру блювання.

Людам з підвищеною збудливістю вестибулярного апарату з метою профілактики призначають засоби, що містять м-холіноблокатор скополамін. Одним із використовуваних засобів при захитуванні є таблетки аерон, що містять,

окрім скополаміну, *m*-холіноблокатор гіосціамін камфорнокислий. Застосовують за 30-60 хв до початку подорожі. Тривалість дії близько 6 годин.

При захитуванні ефективні також блокатори гістамінових H₁-рецепторів димедрол і дипразин, що мають до того ж холіноблокуючий і седативний ефект. Можливо, що в механізмі протиблювотної дії *m*-холіноблокаторів і протигістамінних засобів має значення їх прямий вплив на блювотний центр.

Побічні ефекти *m*-холіноблокаторів і протигістамінних засобів: сонливість, сухість у роті, порушення акомодациї.

Блокатори дофамінових і серотонінових рецепторів

Антагоніст дофамінових рецепторів – **домперидон (мотиліум)**. Використовується як протиблювотний і прокінетичний засіб. Погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Може викликати гіперпролактинемію.

Ефективними протиблювотними засобами є також антагоністи серотонінових рецепторів – **гранісетрон (гранітрон), ондасетрон (еметрон), тропісетрон**.

Їх механізм дії пов'язаний з блокадою серотонінових рецепторів пускової зони і закінчень блукаючих нервів, що контактують з блювотним центром. Вважають, що ці препарати, окрім центрального, надають і периферичний пригнічуючий вплив на чутливі закінчення блукаючого нерва в периферичних тканинах. Препарати цієї групи застосовуються в основному для профілактики, усунення блювання при хіміотерапії в онкологічній практиці, при променевої хворобі. Переносяться добре. Інколи можливий головний біль, запаморочення, закріп.

Тема 1.2. Протикашлеві засоби

Кашель – симптом, що турбує пацієнтів не тільки з пульмонологічною патологією, але і при гастроєзофагеальних розладах, синдромі постназального стікання тощо.

Кашель є важливим захисним актом, який необхідний для виведення мокротиння з трахеобронхіального дерева, застосування протикашльових засобів повинно бути виваженим.

Не слід пригнічувати кашель у пацієнтів з бронхіальною гіперсекрецією, ретенція слизу може бути загрозливою у пацієнтів з хронічним бронхітом та бронхоектазами.

Протикашльові засоби показані у випадках, коли нічний кашель порушує сон та відпочинок хворого, або якщо денні напади сухого кашлю виснажують пацієнта, а також як симптоматична терапія у пацієнтів з онкопатологією.

При захворюваннях, що супроводжуються кашлем, також призначають нестероїдні протизапальні та протимікробні лікарські засоби.

Протикашльові лікарські засоби поділяють на:

1. Лікарські засоби центральної дії, що пригнічують кашльовий центр;

1.1. Наркотичні анальгетики;

1.2. Ненаркотичні протикашльові засоби.

2. Лікарські засоби периферичної дії, які блокують чутливі нервові закінчення кашлевих рефлексогенних зон.

3. Комбіновані протикашльові препарати, крім протикашльового компоненту можуть містити бронхолітики, деконгестанти, антигістамінні, протикашльові, жарознижуючі, антисептичні компоненти рослинного, мінерального або хімічного походження.

Наркотичні засоби пригнічують кашльовий центр, вони досить ефективні, але мають обмежене застосування через здатність пригнічувати дихальний центр, ризик розвитку медикаментозної залежності, порушення функції тазових органів та інших небажаних ефектів.

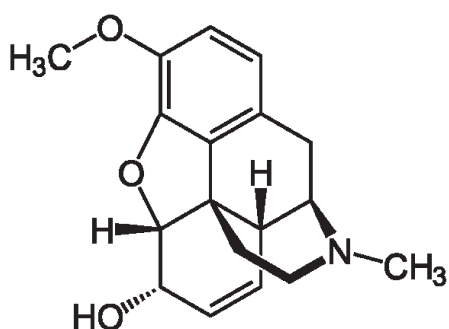
Найвідоміший представник групи – кодеїн – в Україні зареєстрований у складі комбінованих препаратів **кодотерп, кодтерпін, таблетки від кашлю**.

Кодеїн, або **3-метилморфін** (природний ізомер метильованого морфіну, інший напівсинтетичний – б-метилморфін) – природний опійний наркотик (опіат), алкалоїд опіуму, використовується як лікарський засіб проти кашлю центральної дії, зазвичай у поєднанні з іншими речовинами. Має слабкий наркотичний і болезаспокійливий ефект, у зв'язку з чим використовується також як компонент болезаспокійливих ліків (наприклад, пенталгіну).

Показання для застосування ЛЗ: кашель різної етіології (бронхіт, емфізема).

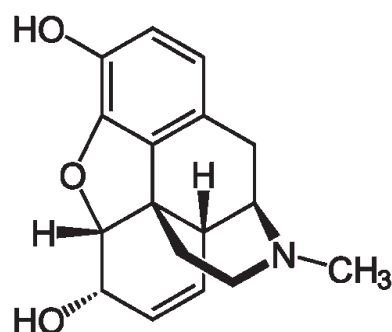
Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: сонливість і шлунково-кишкові розлади (біль у надчеревній ділянці, нудота, блювання, запор), брадикардія, аритмії, гіпотензія, алергічні реакції.

Протипоказання до застосування ЛЗ: підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, легенева недостатність, пневмонія, алкоголізм, виражена гіпотензія, аритмії, епілепсія, ЧМТ, тяжкі захворювання печінки і нирок; не рекомендується застосовувати препарат вагітним, у період годування груддю, дітям до 2 років.



Кодеїн

(5 α , 6 α)-7,8-дидегідро-4,5-епокси-3-метокси-17-метилморфінан-6-ол



Морфін

(5 α ,6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorphinan-3,6-diol

Морфін – один з головних алкалоїдів опію, міститься в маку снодійному (*Papaver somniferum*). В опійному маці міститься тільки один стереоізомер, (–)-морфін. (+)-Морфін був отриманий в результаті синтезу і не має фармакологічних властивостей (–)-морфіну.

Морфіну гідрохлорид застосовують як протикашльове при дисемінованому туберкульозі легень, пораненнях грудної клітки.

Ненаркотичні протикашльові засоби здійснюють протикашльову дію через вибірковий вплив на рівні кашльових нервових центрів, не пригнічують дихального центру, не чинять снодійного впливу, не спричиняють медикаментозне звикання. Також ці препарати виявляють місцевоанестезуючу дію: знижують збудливість периферичних сенсорних рецепторів.

Бутамірат – синтетичний препарат, що належить до групи протикашлевих препаратів. Механізм дії препарату полягає у дії на дихальний центр у центральній нервовій системі, що спричинює бронхолітичний та антихолінергічний ефект без пригнічення діяльності центральної нервової системи.

Бутамірат зареєстрований у складі препаратів: **панатус форте, синекод.**

Показання для застосування ЛЗ: симптоматичне лікування кашлю різного походження.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: рідко можливі сонливість, нудота, діарея, висипання на шкірі.

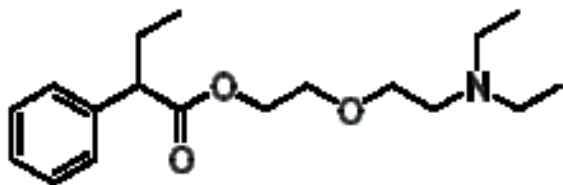
Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до активної або допоміжних речовин препарату.

Декстрометорфан – синтетичний препарат, що є похідним леворфанолу, є стимулятором опіатних рецепторів та правообертаючим ізомером опійного наркотику морфіану та належить до групи протикашлевих препаратів.

Показання для застосування ЛЗ: симптоматичне лікування сухого виснажливого кашлю. Декстрометорфан застосовується як протикашльовий препарат рідше як самостійний лікарський засіб, частіше в комбінації з іншими протизапальними та протикашльовими препаратами.

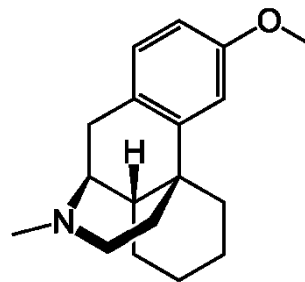
Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: в'ялість, сонливість, нудота, запаморочення, кропив'янка, м'язовий тремор, тахікардія, дуже рідко – АР (набряк Квінке), задишка, пітливість, зниження АТ).

Протипоказання до застосування ЛЗ: бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, пневмонія, емфізема легень, дихальна недостатність або пригнічення дихання, підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність та годування грудьми, епілепсія, вік молодше 14 років.



Бутамірат

2-(2-diethylaminoethoxy)ethyl-2-phenylbutanoate



Декстрометорфан

(4bS,8aR,9S)-3-Methoxy-11-methyl-6,7,8,8a,9,10-hexahydro-5H-9,4b-(epiminoethano)phenanthrene

В Україні продаються болгарські ліки у вигляді сиропу, до складу яких входить глауцин (лауцину гідробромід): **бронхолітин, бронхотон, бронхоцин, бронхолітин нео.**

Показання для застосування ЛЗ: при сухому кашлі різної етіології: інфекційно-запальних захворюваннях ВДШ, деяких захворюваннях легенів (бронхіт, пневмонія, силікоз, туберкульоз), інфекційних захворюваннях (коклюш, грип).

Побічна дія ЛЗ та ускладнення при застосуванні ЛЗ: зрідка при застосуванні високих разових доз може виникнути запаморочення, нудота, слабкість, зниження АТ; АР у вигляді свербіжів або висипань.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до препарату; артеріальна гіпотензія і інфаркт міокарда; діти до 4-річного віку.

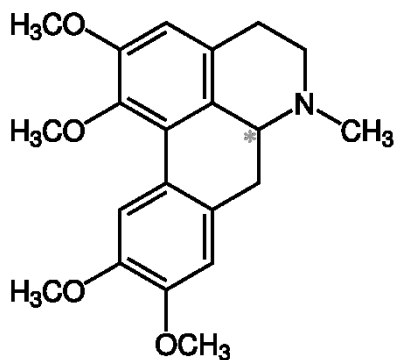
Леводропропізин – синтетичний препарат, що належить до групи протикашлевих препаратів. Механізм дії препарату відрізняється від інших протикашлевих препаратів, які є похідними опіоїдів, та діють на центральну нервову систему, і полягає у сповільненні передачі нервових імпульсів у периферичних нервових волокнах у дихальній системі, при чому пригнічується вивільнення сенсорних нейропептидів у дихальних шляхах. Леводропропізин не пригнічує дихальний центр у головному мозку, та не спричинює звикання.

Леводропропізин входить до складу препаратів **левопронт, рапітус.**

Показання для застосування ЛЗ: симптоматичне лікування сухого кашлю при таких захворюваннях і станах, як фарингіт, ларингіт і трахеїт, грип, бронхопневмонія, хронічний обструктивний бронхіт, бронхіальна астма, емфізема легень.

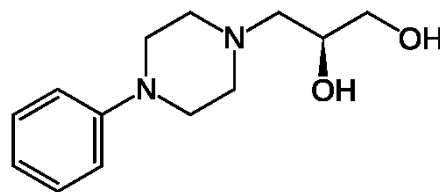
Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: ШКТ – нудота, блювання, печія, відчуття дискомфорту у шлунку, діарея; ЦНС – втомлюваність, сонливість, запаморочення, головний біль; серцево-судинна система – прискорене серцебиття.

Протипоказання до застосування ЛЗ: чутливість до препарату, надмірне виділення мокротиння, зниження мукоциліарної функції (с-м Картагенера, циліарна дискінезія), виражені порушення функції печінки, періоди вагітності та лактації, діти до 2 років.



Глауцин

(S)-5,6,6a,7-tetrahydro-1,2,9,10-tetramethoxy-6-methyl-4H-dibenzo[de,g]quinoline



Леводропризин

(2S)-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propane-1,2-diol

Окселадин – синтетичний препарат, що належить до групи протикашлевих препаратів. Механізм дії препарату полягає у дії на дихальний центр у центральній нервовій системі, що спричинює бронхолітичний ефект без пригнічення діяльності центральної нервової системи.

Окселадин цитрат входить до складу препарату **пакселадину**.

Показання для застосування ЛЗ: кашель під час грипу, ринофарингітів, трахеїтів, бронхопневмоній, коклюшу та кору; спазматичний та рефлексорний кашель; кашель при подразненні слизової оболонки.

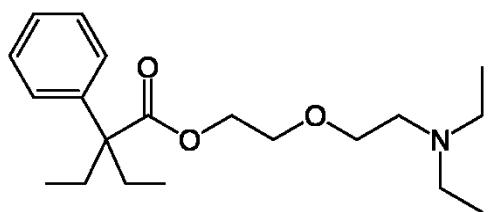
Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: не виявлена.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до препарату.

Преноксдіазин діюча речовина препарату **лібексин** – синтетичний препарат периферичної дії з місцевоанестезуючими і спазмолітичними властивостями.

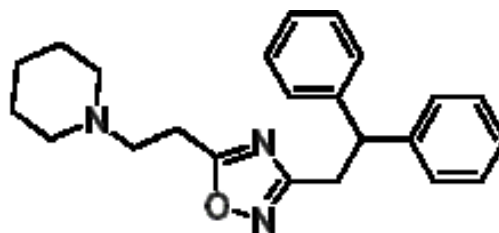
Преноксдіазин – синтетичний препарат, що належить до групи протикашлевих препаратів. Механізм дії препарату полягає у дії на дихальний центр у центральній нервовій системі, що спричинює бронхолітичний ефект без пригнічення діяльності центральної нервової системи, а також спричинює місцевий анестезуючий ефект у бронхах, наслідком чого є зниження збудливості кашльових рецепторів. Препарат також полегшує дихання та відходження мокротиння.

За протикашльовим ефектом не поступається кодеїну фосфату, проте не пригнічує дихання і не викликає залежності. Протикашльовий ефект спостерігається через 3-4 години.



Окселадин

2-(2-diethylaminoethoxy)ethyl 2-ethyl-2-phenylbutanoate



Преноксдіазин

1-[2-[3-(2,2-diphenylethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]ethyl]piperidine

Показання для застосування ЛЗ: гострий або хронічний непродуктивний кашель, будь-якого походження; гострий або хронічний бронхіт, грип, пневмонія, емфізема, нічний кашель у пацієнтів з серцевою недостатністю, підготовка пацієнтів до бронхоскопічних або бронхографічних досліджень.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: сухість у роті та горлі, АР (шкірний висип і ангіоневротичний набряк); ШКТ – біль у шлунку, схильність до запорів; при застосуванні доз, вище максимальних рекомендованих, можуть спостерігатися легкий седативний ефект і стомлюваність.

Протипоказання до застосування ЛЗ: захворювання, що супроводжуються підвищеною бронхіальною секрецією, післяопераційні стани, діти молодші 6 років.

Тема 1.3. Ноотропні препарати

Ноотропні засоби завдяки сприятливому впливу на метаболічні процеси мозку поліпшують психічну і розумову діяльність, яка при патологічних станах порушена. Термін «ноотропні засоби» запропоновано у 1972 р. К. Журжеа, автором ноотропного засобу *пірацетаму*.

На здоровий організм ці засоби не впливають, не змінюють умовні рефлексії поведінку, біоелектричну та рухову активність.

Ноотропні засоби поділяють на такі групи:

1. Похідні піролідону (рацетами): пірацетам, фенотропіл, прамірацетам, тіоцетам та ін.
2. Похідні ГАМК: аміналон, натрію оксибутират, пікамилон та ін.
3. Похідні інших амінокислот: кислота глутамінова, гліцисед та ін.
4. Нейропептиди та їх аналоги: семакс, ноопепт та ін.
5. Церебральні вазодилататори: вінпоцетин, ніцерголін, вінкамін (оксибрал), пентоксифілін та ін.
6. Антиоксиданти прямої та непрямой дії: мексидол, церебролізин, актовегін, солкосерил, мелатонін, гінкго білоба та ін.
7. Холінергічні засоби:
8. Антихолінестеразні: галантаміну гідробромід та ін.
9. Антагоністи кальцію: німодипін, цинаризин та ін.
10. Препарати різних груп: ксантинолу нікотинат та ін.

Механізм дії ноотропів:

1. Збудження рецепторів глутамінової кислоти, які сприймають сигнали від пептидів пам'яті.
2. Підвищення синтезу, обороту АТФ, фосфатидилхоліну.
3. Активізація синтезу протеїнів та РНК.
4. Поліпшення утилізації глюкози.
5. Стимуляція аденілатциклази, накопичення цАМФ.

6. Активізація гліколізу, аеробного дихання.
7. Підвищення активності фосфоліпази А, пригнічення $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-ази}$.
8. Пригнічення вільнорадикальних процесів, перекисного окислення ліпідів, стабілізація мембран.
9. Посилення активності холінергічної системи.
10. Розширення мозкових судин, поліпшення мозкового кровообігу, реологічних показників.

Властивості препаратів:

- 1) мають мнестичну дію, покращують пам'ять, здатність до навчання;
- 2) підвищують стійкість мозку до екстремальних впливів;
- 3) можуть мати психостимулюючу (кислота глутамінова) або седативну (транквілізуючу) дію (гліцин);
- 4) проявляють антиастенічну дію;
- 5) деякі препарати можуть мати антидепресивну, протиепілептичну, антипаркінсонічну, вазовегетативну, адаптогенну, стреспротекторну, кардіопротекторну дію, поліпшувати реологічні властивості крові.

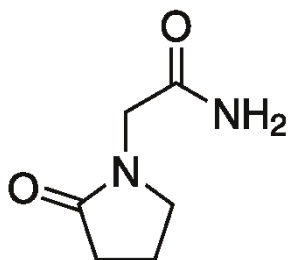
Головним представником ноотропних засобів є **пірацетам (ноотропіл)**. За хімічною будовою він є циклічною сполукою ГАМК.

Показання: зниження розумової функції, пов'язане з хронічними дегенеративними ураженнями головного мозку (старечий вік, алкоголізм, геміплегія, інсульт, травми черепа астенічний синдром), корекція побічної дії транквілізаторів при підготовці до операцій та інших маніпуляцій осіб з астенічним синдромом, осіб похилого віку, дітей.

Побічна дія: диспепсія, дратівливість, порушення сну.

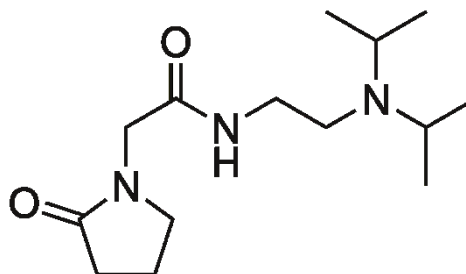
Прамірацетам (прамістар) на відміну від пірацетама має високу спорідненість до холіну і діє в холінергічних структурах головного мозку, не має седативного впливу, але має виражену антидепресивну дію.

Побічна дія: нудота, біль у животі, сухість у роті, диспепсія, зниження апетиту, головокружіння, збудження, сплутаність свідомості, безсоння.



Пірацетам

2-oxo-1-pyrrolidineacetamide



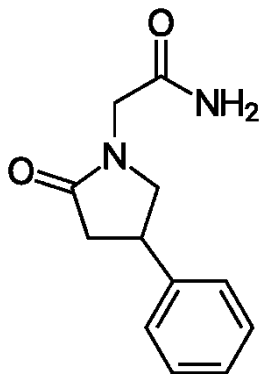
Прамірацетам

N-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamide

Фенотропіл підвищує вміст норадреналіну, серотоніну, дофаміну в мозковій тканині, не впливає на вміст ГАМК, не зв'язується з ГАМК_A та ГАМК_B-

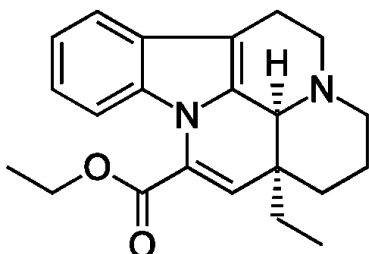
рецепторами, стимулює окисно-відновні процеси, підвищує енергетичний потенціал за рахунок утилізації глюкози, підвищує регіональний кровоток в ішемізованих ділянках мозку.

Фенотропіл має помірний вплив на посилення фізичної працездатності, володіє антагонізмом до каталептичної дії нейролептиків.



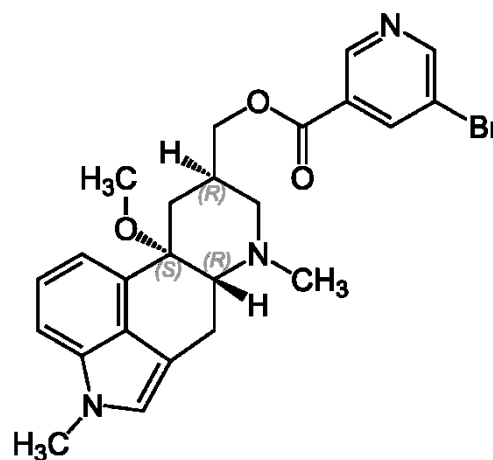
Фенотропіл

(*RS*)-2-(2-оксо-4-фенілпіролідин-1-іл)-ацетамід



Вінпоцетин

(3α,16α)-Ебурнаменін-14-карбоксиліоївої кислоти етилоївий ефір



Ніцерголін

1,6-Диметил-8b-(5-бромнікотиніоїл-оксиметил)-10a-метоксиерголін

Аміналон є γ -аміномасляною кислотою. На відміну від попередніх препаратів, не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр, але поліпшує енергетичні процеси, утилізацію глюкози, споживання кисню, поліпшує кровообіг, динаміку нервових процесів. Може викликати брадикардію та гіпотензію.

Показання: зниження пам'яті після травм, інсульту, інфекційних захворювань, артеріальна гіпертензія, паралічі, ускладнення атеросклерозу судин головного мозку, порушення мозкового кровообігу, головний біль, інсомнія, запаморочення, поліневрит, затримка розумового розвитку у дітей.

Побічна дія: диспепсія, розлади сну, відчуття жару, гіпотензія, брадикардія.

Вінпоцетин (кавінтон) – етилоївий ефір кислоти аповінкамінової є напівсинтетичною похідною сполукою алкалоїду девінкану – алкалоїду барвінку білого.

Показання: неврологічні захворювання, пов'язані з порушеннями мозкового кровообігу, порушення пам'яті, афазія, клімактеричний синдром, захворювання очей; зниження слуху судинного або токсичного походження; запаморочення.

Побічна дія: незначна артеріальна гіпотензія, екстрасистолія.

Ніцерголін (серміон) – належить до групи α -адреноблокаторів.

Показання: атеросклероз мозкових судин, тромбоз і емболія судин головного мозку, транзиторні порушення мозкового кровообігу, облітеруючий ендартеріт, синдром Рейно, мігрень, гіпертензивний криз.

Побічна дія: запаморочення, сонливість, інсомнія, жар, приплив крові до лиця.

Пентоксифілін (трентал) є спазмолітичним засобом.

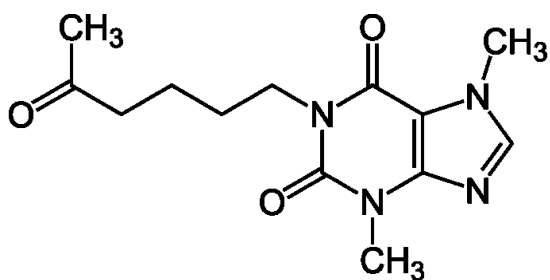
Показання: захворювання мозку, в тому числі атеросклероз мозкових судин, ішемічна хвороба серця, стан після інфаркту міокарда, діабетична міопатія, нефроангіопатія; порушення периферичного кровообігу, судинна патологія очей, функціональні порушення слуху.

Побічна дія: нудота, блювання, гастралгія, запаморочення, гіперемія шкіри обличчя, зниження артеріального тиску при парентеральному введенні, свербіж шкіри, кропив'янка.

Тіоцетам, який містить тіотриазолін і пірацетам, має ноотропні, протиішемічні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі властивості. Препарат окислює глюкозу в реакціях аеробного та анаеробного окислення, нормалізує біоенергетичні процеси, рівень АТФ, стабілізує інші види метаболізму, має антиоксидантну дію при ішемії, поліпшує реологічні властивості крові за рахунок активації фібринолітичної системи. Тіоцетам підвищує інтенсивність роботи метаболічного ГАМК-шунта та концентрацію ГАМК в ішемізованих тканинах. Препарат поліпшує інтегративну та когнітивну діяльність мозку, сприяє процесу навчання, усуває амнезію та наслідки стресу.

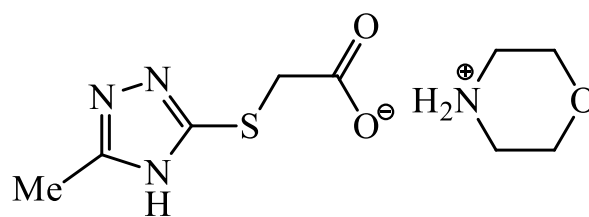
Показання: порушення мозкового кровообігу, які зумовлені атеросклерозом мозкових судин, порушенням обмінних процесів внаслідок черепно-мозкової травми, інтоксикації, діабетичної енцефалопатії.

Побічна дія: загальна слабкість, головний біль, неспокій, запаморочення, галюцинації, нудота, блювання, біль в животі і підвищення маси тіла, алергічні реакції.



Пентоксифілін

3,7-Dimethyl-1-(5-oxohexyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



Тіотриазолін

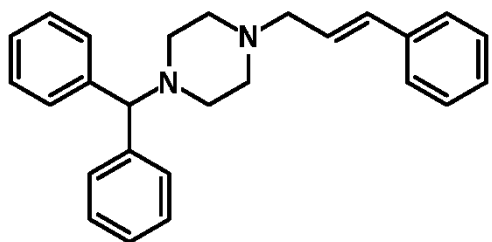
Morpholine 5-methyl-1,2,4-triazoline-5-thioacetate

Фезам (омарон) містить пірацетам та цинаризин, поліпшує кровообіг, метаболізм нейронів зорового і слухового аналізаторів, відновлює їх функцію.

Олатропіл – сполука γ -аміномасляної кислоти та пірацетаму, сприяє регуляції між процесами збудження і гальмування завдяки вмісту ГАМК, регулює кровообіг, метаболізм.

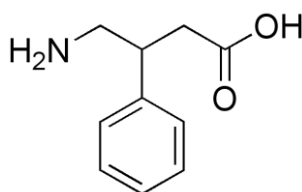
Ноофен (фенібут) – похідна ГАМК та фенілетиламіну. Головними ефектами є антигіпоксична та антианамнестична дія. Препарат володіє транквілізуючою дією, але стимулює пам'ять та процес навчання, усуває психоемоційну напругу, страх, неспокій.

Пікамілон (нікотиноїл γ -аміномасляна кислота), який є сполученням ГАМК з кислотою нікотиною, добре проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Препарат має значну вазодилатуючу дію, поліпшує мозковий кровообіг і завдяки кислоті нікотиновій володіє гіполіпідемічним ефектом, що може бути корисним при атеросклерозі судин мозку. Разом з тим пікамілон призначають з пересторогою особам, у яких підвищена чутливість до кислоти нікотинової.



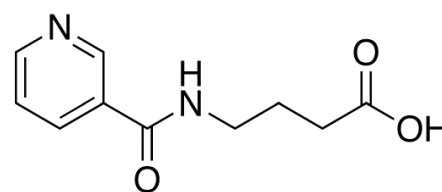
Цинаризин

(E)-1-(Diphenylmethyl)-4-(3-phenylprop-2-enyl)piperazine



Фенібут

(\pm)-4-Аміно-3-фенілбутанова кислота



Пікамілон

Нікотиноїл гамма-аміномасляна кислота

Танакан (рідкий екстракт рослини гінкго білоба) – вазодилататор, вазорегулятор, нейропротектор, антигіпоксикант, антиагрегант.

Показання: енцефалопатія, черепно-мозкова травма, зниження інтелекту.

Побічна дія: диспепсія, головний біль, алергічні реакції.

Актовегін – гемодериват з крові телят депротейнізований, який містить фізіологічно активні речовини з молекулярною масою менше 5000 Да. Препарат сприяє зниженню утилізації кисню і глюкози мозковою тканиною, активує енергетичний метаболізм і тому підвищує стійкість нейронів, а також інших тканин, до гіпоксії та ішемії.

Показання: метаболічні і циркуляторні порушення ЦНС – ішемічний інсульт, залишкові явища після геморагічного інсульту, черепно-мозкові травми, енцефалопатія, порушення периферичного кровообігу, опіки I–III ступеня, радіаційні пошкодження шкіри, слизових оболонок, радіаційна нейропатія.

Побічні ефекти: явища гіперчутливості (кропив'янка, приливи крові, підвищення температури тіла, анафілактичний шок).

Солкосерил – стандартизований депротейнізований діалізат з крові молочних телят. Препарат активізує обмін речовин у тканинах, поліпшує трофіку, прискорює регенерацію. Солкосерил впливає на аеробні процеси і окислювальне фосфорилування, активує синтез колагену, проліферацію і міграцію клітин.

Показання: порушення метаболізму і кровообігу головного мозку (ішемічний та геморагічний інсульт, черепно-мозкові травми). Препарат можна призначати при хронічній венозній недостатності з трофічними порушеннями у випадку їх тривалого перебігу.

Побічна дія: кропив'янка, підвищення температури тіла, гіперемія, набряк у місці введення.

Церебролізін – протеолітична фракція з мозку свиней, стимулює диференціацію, поліпшує функцію нейронів, активує метаболічні процеси, зменшує об'єм інфаркту мозкової тканини, набряк, стабілізує мікроциркуляцію, поліпшує когнітивні функції.

Показання: органічні, метаболічні порушення і нейродегенеративні захворювання головного мозку, судинна деменція та хвороба Альцгеймера, травми головного мозку, стан після оперативного нейрохірургічного втручання, інсульту, ускладнення після інсульту, затримка розумового розвитку.

Побічна дія: явища гіперчутливості, рідко безсоння, депресія, збудження, запаморочення, тремор, головний біль, судомні напади, коливання артеріального тиску, гіпертензія, гіпервентиляція, втрата апетиту, диспепсія, нудота, блювання.

Цереброкурин – пептидний регулятор ЦНС, містить амінокислоти, пептиди і низькомолекулярні продукти протеолізу білків головного мозку ембріонів рогатої худоби. Препарат активує білок-активуючу функцію нервових клітин, підвищує функціональну активність синаптичного апарату нейронів, підвищує діаметр та площу мітохондрій, відновлює мієлінові оболонки, поліпшує артеріальний та венозний мозковий кровообіг, володіє вазоактивним, нейропротекторним, гепатопротекторним, анаболічним впливом, стабілізує ноотропний ефект.

Показання: захворювання ЦНС, вегетосудинна дисфункція, хронічні, ішемічні, дисциркуляторні і післятравматичні енцефалопатії, залишкові явища після інсульту.

Побічна дія: явища підвищеної чутливості до компонентів препарату.

Гліцисед (гліцин) – амінокислота, що є гальмівним нейромедіатором, має седативний ефект, поліпшує метаболічні процеси в тканинах мозку.

Показання: у складі комплексної фармакотерапії при порушеннях мозкового кровообігу, зниження схильності до алкоголю, депресія, підвищена дратівливість.

Побічна дія: явища гіперчутливості.

Нейрорубін (В₁; В₆; В₁₂) – полівітамінний препарат, що містить вітаміни групи В, регулює білковий, ліпідний, вуглеводний метаболізм, підтримує життєво важливі функції.

Показання: токсичні реакції при отруєнні алкоголем, гострий і хронічний неврити, поліневропатія, токсичні ураження ЦНС, невротичний біль при невритах і поліневритах, діабетична полінейропатія.

Побічна дія: явища гіперчутливості, можливий ангіоневротичний набряк.

Нафтидрофурил – вазодилататор, знижує загальний периферичний судинний опір, активує тканинний обмін, постачання тканини киснем, сприяє утилізації глюкози, підвищує утворення АТФ.

Показання: ішемічний інсульт, пресенільні порушення, відновний період після інсульту, травми, хвороба Мен'єра, ішемічні ураження сітківки, порушення кровопостачання внутрішнього вуха, біль у кінцівках, парестезії, діабетична нейропатія, порушення загоєння ран тощо.

Побічна дія: безсоння, висип, неспокій, запаморочення, головний біль, гіпотензія, ортостатичний колапс, порушення ритму серця, гепатит.

Мексидол – похідна оксипіридину та сукцинової кислоти. Має антиоксидантну, антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, ноотропну, анксиолітичну дію, володіє стреспротективним, протисудомним, гіполіпідемічним ефектом, попереджає порушення навчання і пам'яті. Препарат стабілізує мембрани тромбоцитів, еритроцитів, поліпшує реологічні властивості крові, кровопостачання головного мозку, мікроциркуляцію, активізує метаболізм. Препарат посилює активацію аеробного гліколізу, окислювальні процеси в циклі Кребса при гіпоксії, підвищує рівень АТФ, креатинфосфату, енергетичну функцію мітохондрій, пригнічує перекисне окислення ліпідів, модулює активність мембранозв'язаних ферментів (аденілатциклази та ін.), рецепторних комплексів (бензодіазепінових та ін.), посилює зв'язок з лігандами, поліпшує транспорт медіаторів, підвищує вміст дофаміну, понижує – холестерину, ліпопротеїнів низької щільності. Підвищує резистентність організму до пошкоджуючих факторів (інтоксикація алкоголем, нейролептиками), до гіпоксії, зменшує прояви токсемії, ендогенної інтоксикації при гострому панкреатиті.

Показання: гострі порушення мозкового кровообігу, дисциркуляторна енцефалопатія, вегетосудинна дисфункція, когнітивні розлади атеросклеротичного генезу, розлади неспокою при невротичних станах, абстинентний синдром при алкоголізмі, гостра інтоксикація антипсихотичними засобами, гострий панкреатит, перитоніт (у комплексній терапії).

Побічна дія: нудота, сухість у ротовій порожнині, сонливість.

Тема 1.4. Антигістамінні засоби

Мексидол – похідна оксипіридину та сукцинової кислоти. Має антиоксидантну, антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, ноотропну, анксиолітичну дію, володіє стреспротективним, протисудомним, гіполіпідемічним ефектом, попереджає порушення навчання і пам'яті. Препарат стабілізує мембрани тромбоцитів, еритроцитів, поліпшує реологічні властивості крові, кровопостачання головного мозку, мікроциркуляцію, активізує метаболізм. Препарат посилює активацію аеробного гліколізу, окислювальні процеси в циклі

Кребса при гіпоксії, підвищує рівень АТФ, креатинфосфату, енергетичну функцію мітохондрій, пригнічує перекисне окислення ліпідів, модулює активність мембранозв'язаних ферментів (аденілатциклази та ін.), рецепторних комплексів (бензодіазепінових та ін.), посилює зв'язок з лігандами, поліпшує транспорт медіаторів, підвищує вміст дофаміну, понижує – холестерину, ліпопротеїнів низької щільності. Підвищує резистентність організму до пошкоджуючих факторів (інтоксикація алкоголем, нейролептиками), до гіпоксії, зменшує прояви токсемії, ендогенної інтоксикації при гострому панкреатиті.

Показання: гострі порушення мозкового кровообігу, дисциркуляторна енцефалопатія, вегетосудинна дисфункція, когнітивні розлади атеросклеротичного генезу, розлади неспокою при невротичних станах, абстинентний синдром при алкоголізмі, гостра інтоксикація антипсихотичними засобами, гострий панкреатит, перитоніт (у комплексній терапії).

Побічна дія: нудота, сухість у ротовій порожнині, сонливість.

Блокатори H₁-рецепторів поділяють за часом створення та хімічною будовою на:

1) **препарати I покоління** (40-ві роки ХХ ст.) – неселективні блокатори гістамінових рецепторів, дія триває протягом 4-8 год (дифенгідрамін (димедрол), прометазин (дипразин, піпольфен), хлоропірамін (супрастин), мебгідролін (діазолін), клемастин (тавегіл), секвіфенадин (фенкарол), ципрофентадин (перитол), кетотифен (задітен); диметинден і клемастин – до 12 год, мебгідролін – до 24 год).

2) **препарати II покоління** (80-ві роки ХХ ст.) – терфенадин (трексил), астемізол (гісманол), лоратадин (клоритин), астемізол, акривастин, цетиризин, ебастин. Зв'язування з рецепторами – тривале та неконкурентне. Усі антигістамінні препарати II покоління (за винятком цетиризину та акривастину) є проліками, дія яких зумовлена активними метаболітами, що утворюються в печінці за допомогою ізоферменту СYP 3A4 системи цитохрому P450.

3) **препарати III покоління** є активними метаболітами препаратів II покоління (фексофенадин – активний метаболіт терфенадину, норастемізол – астемізолу, дезлоратадин – лоратадину), забезпечують підвищений рівень профілю безпеки. Застосування препаратів найбільш раціональне при проведенні тривалої терапії алергічних захворювань (цілорічний алергічний риніт, сезонний алергічний риніт або ринокон'юнктивіт із тривалістю загострень більше 2 тиж., хронічна кропив'янка, атопічний та алергічний контактний дерматити).

Димедрол (дифенінгідрамін) – антигістамінний препарат, що виявляє виражену протиалергійну, седативну, снодійну, протиблювотну, місцевоанестезійну дію; посилює дію засобів, що пригнічують ЦНС.

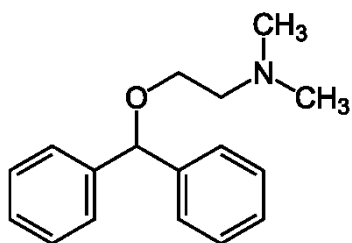
Показання до застосування: анафілактичний шок, кропив'янка, алергійний дерматит, риніт, поліноз, для посилення дії снодійних, анальгетичних та засобів для наркозу тощо.

Побічні ефекти: сухість у роті, порушення координації, запаморочення, головний біль, сонливість, зниження працездатності.

Супрастин (хлоропірамін) – високоактивний антигістамінний препарат, що виявляє менш виражену протиалергійну дію, ніж димедрол, меншою мірою пригнічує ЦНС. Попереджує і полегшує прояви алергійних реакцій, виявляє протисвербіжну, заспокійливу та снодійну дію.

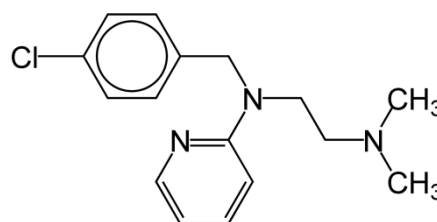
Показання до застосування: анафілактичний шок, набряк Квінке, кропив'янка, свербіж, шкірні хвороби, алергійний дерматит, риніт, у складі комплексного лікування хворих на бронхіальну астму тощо.

Побічні ефекти: сонливість, запаморочення, порушення координації, сухість у роті, нудота.



Дифенінгідрамін

2-(diphenylmethoxy)-N,N-dimethylethanamine



Хлоропірамін

N-[(4-chlorophenyl)methyl]-N-[2-(dimethylamino)ethyl]pyridin-2-amine

Діазолін (мебгідролін) – антигістамінний препарат для прийому всередину. Виявляє слабку протиалергійну, спазмолітичну дію, не проявляє заспокійливого ефекту.

Показання до застосування: при алергії на ліки, продукти (кропив'янка, свербіння, алергійний дерматит).

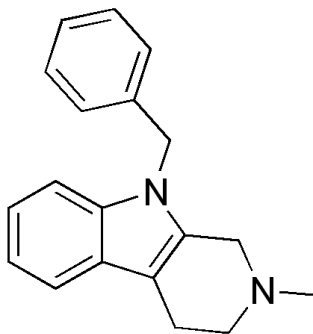
Побічні ефекти: подразнення слизової оболонки шлунка, нудота, блювання, сонливість, уповільнення реакції.

Протипоказання: пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, запальні захворювання травного каналу.

Лоратадин (кларитин, кларотадин, ломіран, еролін) – антигістамінний засіб II покоління, вибірково діє на периферичні гістамінові H₁-рецептори. Виводиться у вигляді метаболітів із сечею та калом у рівних співвідношеннях.

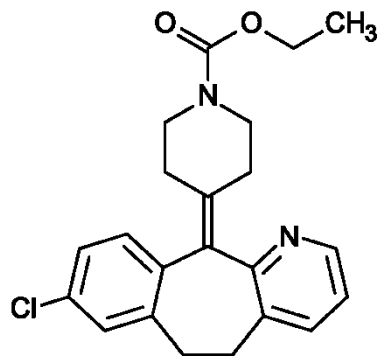
Показання до застосування: сезонний та цілорічний риніт, шкірні хвороби алергійного походження, набряк Квінке, алергійні реакції на укуси комах.

Побічні ефекти: сонливість, втомлюваність, сухість у роті, нудота.



Мєбгїдролїн

9-Бєнзил-2-мєтил-2,3,4,9-тєтрагїдрол-1Н-β-карболїн



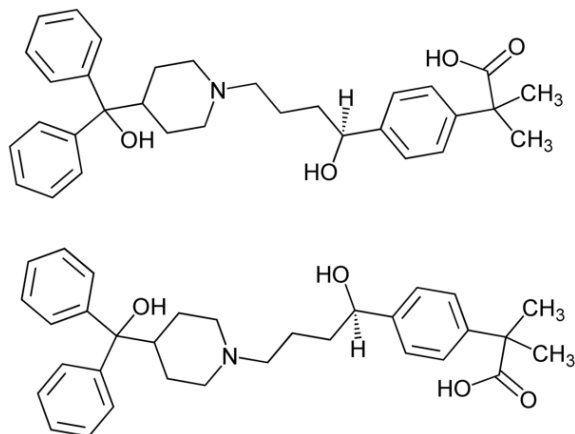
Лоратадин

Ethyl 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]hepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)-1-piperidinecarboxylate

Фєксофєнадин (тєлфаст, фєксадин) – антїгїстамїнний засїб III поколїння, щол є вїсокоактївним метаболїтом тєрфєнадїну і вїявлє вїсоку сєлєктївнїсть (вїбїрковїсть) до гїстамїновїх рєцєпторїв. Прєпарат нє прїгнїчує ЦНС. Нє метаболїзуєтьсє у печїнцї, вїводїтьсє прєвєажно їз жовчю.

Показання до застосування: сєзонний алєргїйний рїнїт, хронїчна їдїопатїчна кропїв'янка.

Побїчні ефекти: проявляютьсє дужє рїдко.



Фєксофєнадин

(рацємїчна сумїш 1:1)

(±)-4-[1 hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl]-butyl]-α, α-dimethyl benzeneacetic acid

Блокатори H₂-рєцєпторїв (цїметїдїн, ранїтїдїн, фамотїдїн, нїзатїдїн) є конкुरєнтними антїгонїстами гїстамїну. З хїмїчної точки зору їх можна розглядати як похїднї гїстамїну. H₂-рєцєптори зв'язанї з адєнїлатциклазою.

Дїючи на H₂-рєцєптори парїєтальних клїтин, вони змєншують сєкрєцїю кислоти хлороводнєвої. Мєншою мїрою прїгнїчують сєкрєцїю пєпсїну і гастромукопротєїду (внутрїшнього фактора Касла). Цї прєпарати мають нїзьку лїпофїльнїсть, тому погано долають гематоєнцєфалїчний бар'єр.

Застосовують блокатори H₂-рєцєпторїв як антїсєкрєторнї прєпарати при вїразковїй хворобї дванадцятїпалої кишкї та шлунка, гїпєргастрїнємїї,

пептичному (рефлюкс) езофагіті, ерозивному гастриті, дуоденіті. На відміну від ранітидину, фамотидин і нізатидин активніші, діють триваліше (призначають 1 раз на добу) та дають менше побічних ефектів.

До блокаторів H₂-рецепторів належать ципроксифан, клобенпропіт, тіоперамід, клозапін.

Антимедіаторні препарати і мембраностабілізатори перешкоджають виділенню медіаторів алергії (кромолін-натрій (інтал), кетотифен (задитен), ГКС).

Глюкокортикостероїди – гормони кіркової речовини надниркових залоз. Виявляють виражену протиалергійну дію, впливають на всі стадії розвитку алергійних реакцій. Препарати застосовують при будь-яких алергійних реакціях тяжкого і середнього ступеня вираженості (анафілактичний шок, набряк Квінке, сироваткова хвороба), прогресуючих тяжких захворюваннях алергійної природи – бронхіальній астмі, колагенозах, поліартриті, ревматизмі. При застосуванні глюкокортикостероїдів слід пам'ятати про їхні виражені побічні ефекти.

Кромолін-натрій (інтал) – стабілізатор лаброцитів, який запобігає їх руйнуванню і виділенню медіаторів алергії. Застосовують інгаляційно за допомогою спеціального турбоінгалятора. Системне введення – профілактика нападів бронхіальної астми. Під час нападу неефективний.

Протипоказання: вік до 5 років; I триместр вагітності.

Препарати, що усувають прояви алергійних реакцій, – адреноміметики (адреналіну гідрохлорид, ефедрину гідрохлорид), бронхолітики, препарати кальцію, зменшують проникність судин, звужують судини і підвищують АТ, виявляють бронхорозширювальну дію.

Анафілактичний шок – найтяжчий прояв алергії.

Невідкладна допомога при анафілактичному шоку:

- у дошкоковий період необхідно вводити антигістамінні препарати – супрастин, дипразин (піпольфен), димедрол, тавегіл;
- при зниженні АТ і бронхоспазмі призначити адреналіну гідрохлорид (підшкірно по 0,5 мл 0,1 % розчину через кожні 5-10 хв; за відсутності ефекту – внутрішньовенно, розвівши в 10 разів), ефедрину гідрохлорид. Ефективним є внутрішньовенне крапельне (40-50 за 1 хв) введення протишокової суміші – 5 мл 0,1 % розчину адреналіну гідрохлориду і 0,06 г преднізолону (2 ампули), розчинених у 500 мл ізотонічного натрію хлориду;
- при бронхоспазмі слід вводити також інші бронхолітики (сальбутамол, вентолін, теопек, теотард);
- у разі пригнічення дихання – застосовувати оксигенотерапію, вводити стимулятори дихання (аналептики-кордіамін, камфора, кофеїн-бензоат натрію);
- при гострому набряку легень – вводити сечогінні засоби – фуросемід, маніт;

– корекція гемодинамічних розладів (сольові розчини, плазмозамінники тощо).

Особливості роботи з препаратами:

- антигістамінні препарати несумісні з промедолом, стрептоміцином, канаміцином, неоміцином, трициклічними антидепресантами;
- димедрол і дипразин (піпольфен) при підшкірному введенні зумовлюють подразнення, тому їх слід вводити парентерально – внутрішньом'язово або внутрішньовенно;
- димедрол несумісний з аскорбіною кислотою, натрію бромідом, гентаміцином;
- усі антигістамінні препарати, що пригнічують ЦНС (димедрол, дипразин, супрастин, тавегіл), не рекомендовано призначати хворим, робота яких потребує точної психічної реакції (водіям, операторам тощо);
- діазолін доцільно призначати всередину після їди;
- кромолін-натрій не можна вводити інгаляційно разом з бромгексином і амброксолом.

РОЗДІЛ 2

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА НЕРВОВУ, СЕРЦЕВО-СУДИННУ, ВИДІЛЬНУ СИСТЕМИ ТА СИСТЕМУ ЗГОРТАННЯ КРОВІ

Тема 2.1. Засоби, що впливають на аферентну нервову систему. Засоби, що стимулюють рецептори аферентних нервових волокон

Аферентними, або чутливими, називають нервові волокна, які проводять збудження від органів і тканин до ЦНС.

До групи лікарських засобів, що впливають на аферентну нервову систему відносять сполуки, які стимулюють або пригнічують збудженість аферентних нервових закінчень, а також захищають рецептори від подразнень.

Засоби, що стимулюють нервові закінчення:

- відхаркувальні
- подразнювальні

Засоби, що пригнічують нервові закінчення:

- місцеві анестетики
- антацидні
- обволікаючі
- в'язучі
- адсорбуючі
- протикашлеві

До групи **подразнювальних** належать засоби, що збуджують закінчення чутливих нервів. При цьому змінюється функція різних відділів нервової системи – як сегментарного апарату, так і центрів довгастого мозку (дихального, судинорухового). Можливо також, що подразнювальні засоби стимулюють біологічно активні точки шкіри і рефлекторно впливають на гіпоталамус, де починають утворюватися енкефаліни, які знижують інтенсивність больового відчуття. Подразнювальні властивості мають різні речовини рослинного походження. **Ментол** (спирт терпенового ряду), який вибірково подразнює холодкові рецептори, що викликає місцевий судинозвужувальний рефлекс і зниження збудливості больових рецепторів. Використовують місцево (при невральгії, міальгії, артральгії), а також під язик (у складі валідолу: дія ментолу на слизову оболонку порожнини рота рефлекторно сприяє усуненню спазму вільцевих судин).

Відхаркувальні засоби полегшують відходження мокротиння з дихальних шляхів.

Відхаркувальні лікарські засоби за механізмом дії ділять на такі групи:

1. Бронхосекреторні, або секретомоторні засоби (регідранти), які сприяють видаленню рідкого харкотиння:

1.1. Лікарські засоби рефлекторної дії (трава термопсису, коріння алтеї).

1.2. Лікарські засоби резорбтивної дії (калію йодид, натрію гідрокарбонат та ін.).

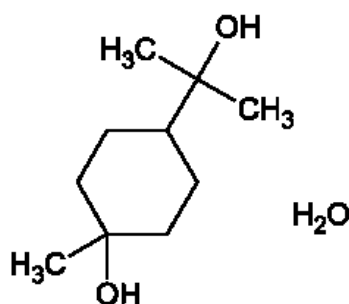
2. Відхаркувальні лікарські засоби прямої дії (муколітики), що сприяють розріджуванню харкотиння:

2.1. Препарати протеолітичних ферментів (трипсин кристалічний, хімотрипсин), а також нуклеази (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза).

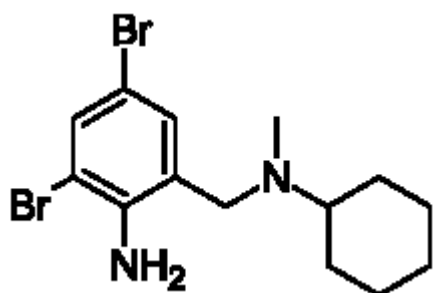
2.2. Синтетичні муколітики (ацетилцистеїн, карбоцистеїн).

2.3. Стимулятори синтезу сурфактанту (бромгексин, амброксол – лазолван).

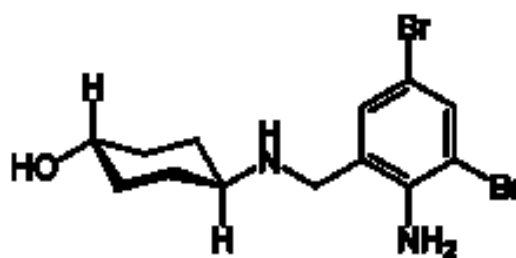
2.4. Замінники сурфактанту (альвеофакт та ін.) – призначають немовлятам при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання, рідко дорослим.



Терпінгідрат (*Terpinum hydratum*) –
n-ментандіол-1,8-гідрат



Бромгексин
2,4-dibromo-6-
[[cyclohexyl(methyl)amino]methyl]aniline



Амброксол
trans-4-(2-Amino-3,5-dibrombenzylamino)-
cyclohexanol

Бромгексин (англ. *Bromhexine*, лат. *bromhexinum*) – синтетичний препарат, що є по хімічній структурі заміщеним бензиламіном, та належить до групи муколітичних і відхаркувальних препаратів, що застосовується перорально, парентерально та інгаляційно. Бромгексин синтезовано на основі дослідження алкалоїду рослини *Adhatoda vasica* вазіцину, який давно застосовувався жителями країн Азії як відхаркувальний засіб. Уперше бромгексин отримано в лабораторії німецької компанії «Boehringer Ingelheim» та схвалений до застосування у 1963 році під торговельною назвою «Бісольвон».

Амброксол (англ. *Ambroxol*, лат. *Ambroxolum*) – синтетичний препарат, що є по хімічній структурі заміщеним бензиламіном, та належить до групи муколітичних і відхаркувальних препаратів, що застосовується перорально,

парентерально, інгаляційно та ректально. По хімічній структурі амброксол є активним метаболітом бромгексину. Після дослідження бромгексину виявлено, що його метаболіт – амброксол має вищу активність, ніж сам бромгексин. Після встановлення цього факту амброксол був уперше синтезований як самостійний лікарський препарат у лабораторії компанії «Boehringer Ingelheim» та схвалений для застосування у 1978 році під торговою назвою «Лазолван».

Терпінгідрат (*Terpinum hydratum*) – лікарський засіб відхаркуючої дії. Виводиться залозами бронх, стимулює їхню секрецію, збільшує кількість рідкої складової мокротиння, покращує його відходження.

АФІ синтетичного походження. Прозорі кристали або білий кристалічний порошок, гіркуватий на смак, розчинний у 250 частинах води, 10 частинах етанолу, малорозчинний у хлороформі, етері та скипидарі. Сублімується при повільному нагріванні до 100°C, з утворенням при охолодженні голчастих кристалів. $T_{пл}$ – 115-117°C. Зберігають у щільно закупореній тарі.

Ідентифікують за $T_{пл}$; за реакцією з концентрованою сульфатною кислотою з утворенням каламутної рідини із характерним запахом терпінеолу; при випаровуванні зі спиртовим розчином феруму (III) хлориду в порцеляновій чашці спостерігається малиново-червоний, фіолетовий, зелений колір, а при додаванні бензену до охолодженого залишку – синій. Кількісно визначають колориметрично.

Фармакологічна група. RO5C – відхаркувальні препарати.

Фармакологічні ефекти. Відхаркувальний; виділяється бронхіальними залозами і стимулює їх секрецію, збільшує продукцію рідкої частини мокротиння, завдяки чому полегшує її виділення.

Застосування. Утруднене виділення мокротиння (гострий та хронічний трахеїт, бронхіт, пневмонії).

Властивості.

- Безбарвні прозорі кристали або білий кристалічний порошок без запаху, слабо гіркий на смак.

- Мало розчинний у воді, хлороформі, ефірі, розчинний у спирті.

Сублімується при повільному нагріванні до 100°C, утворюючи при охолодженні голчасті кристали.

- У сухому теплом повітрі повільно вивірюється.

Ідентифікація:

1. При додаванні до гарячого розчину терпінгідрату кислоти сульфатної концентрованої рідина мутніє і набуває ароматного запаху терпінеолу.

2. При випаровуванні терпінгідрату досуха зі спиртовим розчином феруму (III) хлориду у фарфоровій чашці з'являється одночасно в різних місцях карміново-червоне, фіолетове, зелене забарвлення, а при додаванні до охолодженого залишку бензолу – синє.

3. Температура плавлення 115-117°C.

Кількісне визначення.

Для субстанції АНД не передбачає кількісного визначення.

а) Вміст терпінгідрату можна визначити колориметричним методом, який ґрунтується на відновленні фосфорновольфрамової кислоти.

б) Кількісний вміст терпінгідрату в таблетках визначають гравіметрично, екстрагуючи його етанолом. Етанол відганяють, залишок зважують.

Зберігання.

У добре закупореній тарі.

Застосування.

При хронічних бронхітах як відхаркувальний засіб.

Тема 2.2. Засоби, що знижують чутливість аферентних нервових волокон. Засоби для місцевої анестезії

Класифікація препаратів, що діють у ділянці аферентних нервів:

1. Речовини, що пригнічують чутливі нервові закінчення:

1.1. *Місцевоанестезійні засоби:* новокаїн (прокаїн), тримекаїн, анестезин (бензокаїн), дикаїн (тетракаїну гідрохлорид), лідокаїн (ксикаїн, ксилокаїн), артикаїн (ультракаїн), бумекаїну гідрохлорид (піромекаїн), бупівакаїну гідрохлорид (маркаїн).

2. Речовини, що захищають чутливі нервові закінчення від зовнішніх подразнень:

2.1. *В'язучі:* неорганічного походження – вісмуту нітрат основний та солі важких металів (міді сульфат, цинку сульфат, срібла нітрат – у низьких концентраціях); органічного походження (танін, лист шавлії, кора дуба, квітки ромашки, трава звіробою, супліддя вільхи).

2.2. *Обволікальні:* слиз із крохмалю, насіння льону, вівса, відвар з кореня алтеї.

2.3. *Адсорбувальні:* вугілля активоване, ентеросгель.

3. *Речовини, що подразнюють чутливі нервові закінчення:* розчин аміаку, гірчичники, ментол.

Місцевоанестезійні засоби – це засоби, які зумовлюють місцеву втрату чутливості – анестезію (від *грец.* – відчуття, біль; *an* – заперечення). Під їхнім впливом на місці застосування тимчасово втрачається больова, температурна та тактильна чутливість. Механізм дії препаратів цієї групи ще до кінця не з'ясовано. Вважається, що вони діють на мембрани нервових волокон, блокуючи натрієві канали і, таким чином, блокують проведення імпульсів.

Місцевоанестезійні засоби повинні мати такі властивості:

- високу вибіркову дію;
- короткий латентний період;
- високу ефективність при різних видах місцевої анестезії;

- певну тривалість дії;
- бажано, щоб вони звужували судини (така дія зменшує всмоктування анестетика та його токсичні ефекти).

Використовують місцевоанестезійні засоби для різних видів анестезії:

- *поверхневої*, або термінальної (анестетик наносять на поверхню слизової оболонки, рани, виразки);
- *інфільтраційної* (розчином анестезійної речовини послідовно «проймають» шкіру і більш глибокі тканини. Для цього використовують 0,25-0,5 % розчин новокаїну або лідокаїну);
- *провідникової* (анестетик вводять за ходом нерва, використовуючи 1-2 % розчин новокаїну або лідокаїну);
- *спинномозкової* (0,7-0,8 мл розчину анестетика вводять у простір над твердою оболонкою спинного мозку. Використовують 5 % розчин новокаїну або лідокаїну).

Першим анестезійним засобом, який застосовували в медичній практиці, був кокаїн – алкалоїд рослини *Erythroxylon coca*. Препарат має високу знеболювальну активність, але застосування його заборонено через високу токсичність та здатність зумовлювати медикаментозну залежність.

Дикаїн (тетракаїну гідрохлорид) – за активністю майже в 10 разів перевершує кокаїн, але в 2-5 разів токсичніший. Використовують в офтальмологічній (0,25-1 % розчин) і у ЛОР-практиці (1-3 % розчин) для поверхневої анестезії. Дітям віком до 10 років анестезію дикаїном не проводять. Дози дикаїну не можна перевищувати. У літературі описано випадки, пов'язані з передозуванням та неправильним застосуванням дикаїну.

Анестезин (бензокаїн) – погано розчиняється у воді (легко – у спирту, олії), тому його призначають для зовнішнього застосування у формі присипки, пасти, мазі, а також всередину (при болю в шлунку) та у формі супозиторіїв вводять у пряму кишку.

Новокаїн (прокаїну гідрохлорид) – місцевоанестезійний засіб, що діє протягом 0,5-1 год; має широкий спектр терапевтичної дії та відносно незначну токсичність. Застосовують для інфільтраційної (0,25-0,5 % розчин), провідникової (1-2 % розчин) та спинномозкової анестезії. Розчин новокаїну призначають усередину (при гіпертонічній хворобі, пізніх токсикозах вагітних, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки) та ректально (при спазмах кишок). Препарат використовують для розведення бензилпеніциліну натрієвої та калієвої солі з метою подовження тривалості дії.

Побічні ефекти: алергійні реакції (дерматит, набряк Квінке і навіть анафілактичний шок); загальна слабкість, артеріальна гіпотензія, знепритомлення.

Лідокаїн (ксикаїн, ксилокаїн) – місцевоанестезійний засіб, що зумовлює знеболення протягом 2-4 год; діє швидше, сильніше і триваліше, ніж новокаїн. У

низьких (0,5 %) концентраціях за токсичністю не відрізняється від новокаїну, але з підвищенням концентрації (1 і 2 %) токсичність збільшується. Застосовують для всіх видів місцевої анестезії. Резорбтивну дію лідокаїну використовують при гострій фазі інфаркту міокарда, для профілактики фібриляції шлуночків (протиаритмічна дія).

Тримекаїн зумовлює сильнішу і тривалішу анестезію, ніж новокаїн. Малотоксичний. При проведенні анестезії істотно не впливає на функцію серцево-судинної системи, дихання.

Показання до застосування: для інфільтраційної та провідникової анестезії.

Побічні ефекти: такі самі, як у новокаїну; при передозуванні може спричинити клонічні судоми.

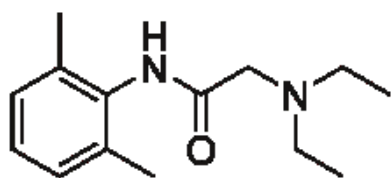
Протипоказання: захворювання печінки та нирок.

Бупівакаїну гідрохлорид (маркаїн) – найбільш сильний місцевий анестетик тривалої дії, не впливає на протимікробну дію сульфаніламідів. Використовують для інфільтраційної епідуральної та сакральної (каудальної) анестезії.

Побічні ефекти: при передозуванні можливі судоми, порушення серцевої діяльності (зупинка серця).

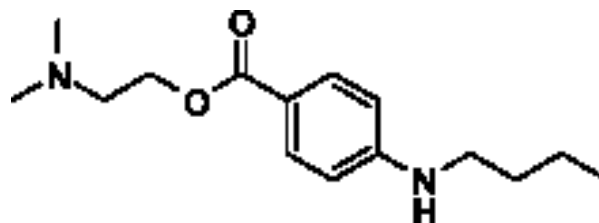
Ультракаїн (артикаїну гідрохлорид) виявляє швидку та відносно тривалу місцевоанестезійну дію. Малотоксичний.

Показання до застосування: для провідникової, інфільтраційної, субарахноїдальної (спинномозкової) та люмбальної анестезії. У стоматологічній практиці застосовують комбіновані препарати з адреналіну гідрохлоридом (ультракаїн Д-С, ультракаїн Д-С форте).



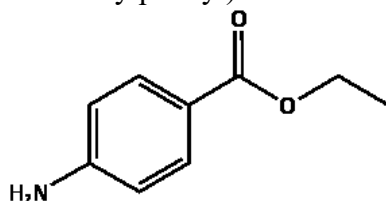
Лідокаїн

2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide



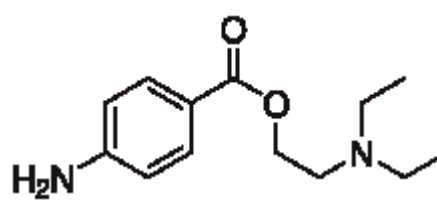
Дикаїн

2-(Dimethylamino)ethyl 4-(butylamino)benzoate



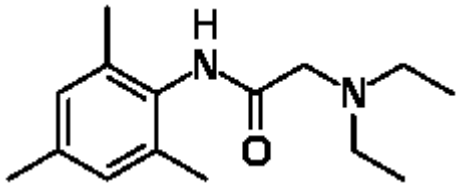
Анестезин

Ethyl 4-aminobenzoate



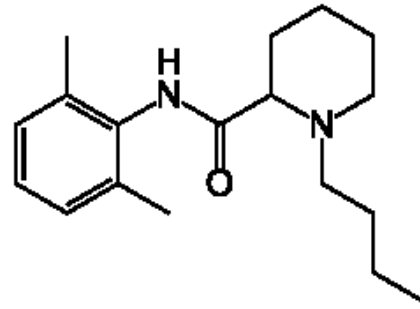
Новокаїн

2-(diethylamino)ethyl 4-aminobenzoate



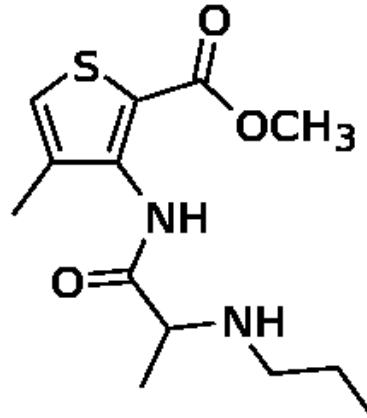
Тримекаїн

N,N'-diethyl-*N*-mesitylglycinamide



Бупівакаїн

(*RS*)-1-Butyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidine-2-carboxamide



Ультракаїн (Артикаїн)

(*RS*)-Methyl 4-methyl-3-(2-propylaminopropanoylamino)thiophene-2-carboxylate

Фармакобезпека:

- ✓ необхідно зібрати алергологічний анамнез; якщо він не з'ясований, слід зробити пробу на чутливість (до внутрішньої поверхні плеча прикладають тампон, змочений препаратом, накривають воцаним папером і забинтовують. Поява через 1 добу дерматиту є проявом підвищеної чутливості);
- ✓ для зменшення всмоктування і подовження дії анестетиків до них потрібно додати 1-2 краплі 0,1% розчину адреналіну гідро хлориду на 5-10 мл анестетика;
- ✓ лідокаїн може спричинити артеріальну гіпотензію, брадикардію, у разі передозування можливі психомоторне збудження, судоми;
- ✓ новокаїн не сумісний із сульфанілідними препаратами;
- ✓ лідокаїн у 10% розчині неможна вводити в тканини, оскільки розвивається миттєва анафілаксія;
- ✓ місцевоанестезійні засоби не сумісні з М-холіноміметиками, антихолінестеразними засобами, серцевими глікозидами, судинорозширювальними засобами та р-адреноблокаторами;
- ✓ бупівакаїн не сумісний з окситоцином через ризик розвитку інсульту;
- ✓ у разі запальних процесів у тканинах активність місцевих анестетиків зменшується.

Тема 2.3. Засоби, що впливають на еферентну нервову систему. Засоби, що діють на холінергічні процеси

До еферентних нервів належать рухові (соматичні), які іннервують скелетні м'язи, і вегетативні, які регулюють функції внутрішніх органів.

Вегетативні нерви на відміну від соматичних перериваються у нервових вузлах (гангліях) і складаються з пре- і постгангліонарного волокон. Соматичні нерви не перериваються і мають одне волокно.

Вегетативні нерви поділяють на симпатичні і парасимпатичні. Вони відрізняються за місцем виходу з ЦНС, місцем розташування гангліїв (симпатичні – знаходяться поблизу від місця виходу з ЦНС, а парасимпатичні – поблизу органів).

Симпатичні і парасимпатичні нерви протилежно діють на функції внутрішніх органів. Це пояснюється тим, що із закінчень нервів виділяються нейромедіатори (трансмітери) – речовини, які є переносниками нервового збудження. Нерви, з яких виділяється нейромедіатор ацетилхолін, називають холінергічними, а нерви, з яких виділяється норадреналін, – адренергічними.

Синапс – це місце контакту між двома нейронами або між нервовими закінченнями й ефектором (виконавчим органом). Синапси, в яких виділяється ацетилхолін, називають холінергічними, а в яких норадреналін – адренергічними.

Холінергічний синапс складається з пресинаптичної і постсинаптичної мембран, між якими розташована синаптична щілина. У пресинаптичних закінченнях холінергічних нервів є пухирці (везикули), в яких виробляється медіатор ацетилхолін, що надходить у синаптичну щілину і потрапляє на постсинаптичну мембрану, де взаємодіє з холінорецепторами. Внаслідок цього виникає деполяризація постсинаптичної мембрани – потенціал дії, який спричинює зміну функції ефектора. Після взаємодії ацетилхолін руйнується ферментом ацетилхолінестеразою.

Класифікація препаратів, що впливають на холінергічні синапси

Засоби, що стимулюють холінорецептори	Засоби, що блокують холінорецептори
<i>М-холіноміметики:</i> пілокарпіну гідрохлорид, ацеклідін	<i>М-холіноблокатори</i> (атропіноподібні): атропіну сульфат, препарати красавки (беладони), скополаміну гідробромід, платифіліну гідротартрат, метацин, гастроцепін, тропікамід, іпратропію бромід (атровент), тровентол
<i>Н-холіноміметики:</i> цититон, лобеліну гідрохлорид	<i>Н-холіноблокатори:</i> <ul style="list-style-type: none">• <i>Гангліоблокатори:</i> бензогексоній, пентамін, гігроній, арфонат.• <i>Міорелаксанти:</i> тубокурарину хлорид, ардуан (піпекуронію бромід), панкуронію бромід
<i>Антихоліністеразні засоби:</i> прозерин (неостигміну метилсульфат), галантаміну	

гідробромід (нівалін), фізости гміну саліцилат, армін, піридостигміну гідробромін, оксазил	(павулон) диплацин, дитилін, меліктин
--	---------------------------------------

Холінорецептори (спеціальні утворення на постсинаптичній мембрані) неоднаково чутливі до хімічних речовин. Розрізняють мускариночутливі, або М-холінорецептори, що чутливі до мускарину (алкалоїд грибів мухоморів), та нікотиночутливі, або Н-холінорецептори, що чутливі до нікотину (алкалоїд тютюну).

М-холінорецептори розташовані в постгангліонарній мембрані клітин ефекторних органів, на закінченнях холінергічних нервів, у ЦНС, екзокринних залозах.

Н-холінорецептори розташовані в гангліях (симпатичних і парасимпатичних), у мозковій речовині надниркових залоз, каротидних синусах, на закінченнях соматичних нервів і в ЦНС.

М-холіноміметичні засоби

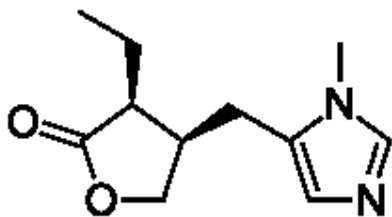
М-холіноміметичні засоби – це лікарські препарати, які стимулюють мускариночутливі рецептори. Дія М-холіноміметичних засобів подібна до такої, яка виникає при збудженні парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Основні ефекти стимуляції М-холінорецепторів

Орган	Ефект
Око	Звуження зіниць (міоз). Зниження внутрішньоочного тиску Спазм акомодатії. Короткозорість (міопія)
Серце	Сповільнення ритму (брадикардія) Зменшення скоротливості й атріовентрикулярної провідності
Трахея, бронхи	Підвищення тонуусу гладких м'язів і секреції бронхіальних залоз
Шлунок і кишечник	Підсилення моторики і секреції екскреторних залоз
Жовчний міхур	Підвищення тонуусу гладких м'язів
Сечовий міхур	Підсилення тонуусу і моторики стінки
Слинні залози	Підсилення секреції

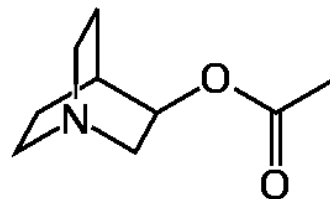
Пілокарпіну гідрохлорид – алкалоїд, який одержують з рослини *Pilocarpus jaborandi* (росте в Південній Америці). Препарат звужує зіниці і знижує внутрішньоочний тиск, спричинює спазм акомодатії. У практичній медицині застосовують місцево у формі розчину для лікування глаукоми. Перед сном

закладають за повіки пілокарпінову мазь. Є плівки для очей з пілокарпіном (закладають за повіки 1–2 рази на добу).



Пілокарпін

(3*S*,4*R*)-3-Етил-4-((1-метил-1*H*-імідазол-5-ил)метил)дигідрофуран-2(3*H*)-он



Ацеклідін

3-ацетоксичінуклідину саліцилат

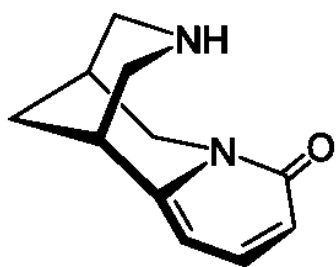
Ацеклідін – синтетичний препарат, який використовують для лікування глаукоми (краплі для очей), а також при атонії кишок та сечового міхура, гіпотонії матки (вводять підшкірно). У терапевтичних дозах добре переноситься хворими. Внаслідок передозування можливі слинотеча, пітливість і пронос. Протипоказано застосування препарату при бронхіальній астмі, тяжких захворюваннях серця, стенокардії, епілепсії, у період вагітності, при запальних процесах у черевній порожнині.

Фармакобезпека:

- після закапування препаратів необхідно притиснути на 2-3 хв ділянку слезового мішка, щоб уникнути надходження препарату в слезовий канал і порожнину носа;
- М-холіноміметики не сумісні з антигістамінними засоби ми і місцевими анестетиками.

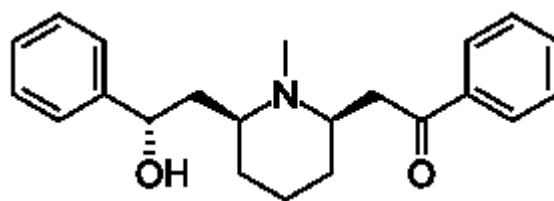
При отруєнні М-холіноміметиками, а також мускарином можливі брадикардія, міоз, слинотеча, надмірне потовиділення, блювання, пронос. У хворих знижується артеріальний тиск, утруднюється дихання внаслідок бронхоспазму, виникають судоми, коматозний стан. Допомога полягає у вжитті заходів із запобігання всмоктуванню отрути, внутрішньовенному введенні функціонального антагоніста – атропіну сульфату по 2 мл кожні 10 хв до появи сухості в роті. Необхідно проводити симптоматичне лікування.

Н-холіноміметики:



Цитизин

(1*R*,5*S*)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-8H-pyrido[1,2a][1,5]diazocin-8-one



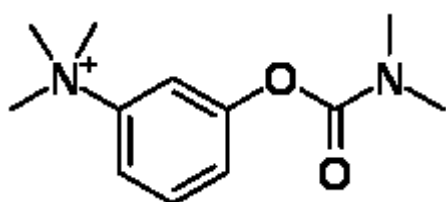
Лобелін

2-[(2*R*,6*S*)-6-[(2*S*)-2-гідрокси-2-фенілетил]-1-метилпіперидин-2-ил]-1-феніл-етанол

Лобелін (*Lobelinum*) – алкалоїд, який міститься в рослині *Lobelia inflata* L., родини дзвоникових (*Campanulaceae*). В медичній практиці застосовується в якості аналепника, як стимулятор дихання, в якості допоміжних засобів для відвикання від куріння.

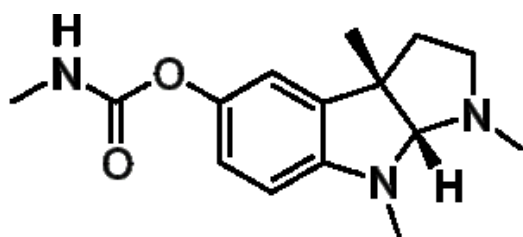
Цитизін (*Cytisinum*) – алкалоїд, який міститься в насінні рослин ракитник (*Cytisus ruthenicus*) і термопсис ланцетолистий (*Thermopsis lanceolata*). Цититон – лікарський препарат, 0,15%-ий водний розчин алкалоїду цитизину, рефлекторно стимулює дихання, використовується також для визначення швидкості кровотоку.

Антихолінестеразні засоби: прозерин (неостигміну метилсульфат), галантаміну гідробромід (нівалін), фізостигміну саліцилат, армін, піридостигміну гідробромід, оксазил



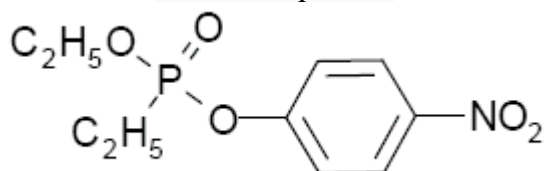
Неостигмін

3-[[{(Dimethylamino)carbonyl]oxy}-N,N,N-trimethylbenzenaminium



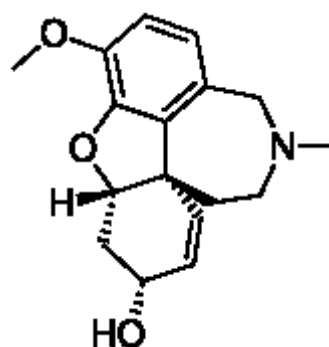
Фізостигмін

(3aR,8aS)-1,3a,8-триметил-1H,2H,3H,3aH,8H,8aH-піроло[2,3-b]індол-5-іл N-метилкарбамат



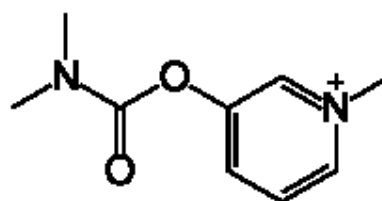
Армін

Етиловий, *para*-нітрофеніловий ефір етилфосфонові кислоти



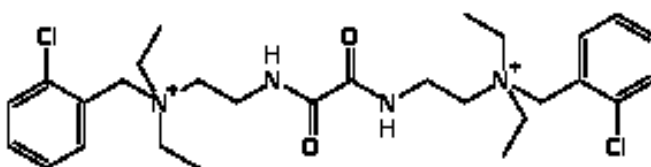
Галантамін

(4aS,6R,8aS)- 5,6,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol



Піридостигмін

3-[(dimethylcarbamoil)oxy]-1-methylpyridinium



Оксазил

N,N'-((1,2-діоксо-1,2-етандііл)біс(іміно-2,1-етандііл)біс[2-хлор-N,N-діетилбензолметанамінію] дихлорид

Неостигмін – лікарський препарат, який за хімічною будовою є четвертинним аміном та належить до групи інгібіторів холінестерази. Механізм дії препарату полягає в інгібуванні ферментів холінестерази і псевдохолінестерази.

Наслідком цього є накопичення нейромедіатора ацетилхоліну в синапсах, що спричинює подовження тривалості та більш виражену дію ацетилхоліну.

Неостигмін застосовується при міастенії, рухових порушеннях після черепно-мозкової травми, у відновному періоді після поліомієліту, енцефаліту та менінгіту, атрофії зорового нерва, атонії сечового міхура, паралічах, залишкових явищах блокади нервово-м'язової передачі після застосування недеполяризуючих міорелаксантів, нейропатіях, при післяопераційній атонії кишечника.

Галантамін (*Galanthaminum*) (Нівалін, Разадин, Разадин ER, Ремініл, Ликоремін) – алкалоїд, вперше виділений з цибулин підсніжника (*Galanthus woronowii*) родини амарилісові (*Amaryllidaceae*). Міститься також в інших видах підсніжників і близьких до нього рослинах.

Тема 2.4. Засоби, що діють переважно на адренергічні процеси

Основні ефекти, що пов'язані зі стимуляцією α - і β -адренорецепторів

α -Адренорецептори	β_1 -Адренорецептори	β_2 -Адренорецептори
Звуження судин (особливо шкіри, слизових оболонок, нирок). Мідріаз (розширення зіниць) Зниження моторики і тонуусу кишечника	Підвищення частоти і сили серцевих скорочень	Розширення судин (особливо скелетних м'язів, серця, мозку). Зниження тонуусу бронхів. Зниження тонуусу міометрія. Підсилення глікогенолізу та ліполізу

В адренергічних синапсах передача збудження здійснюється за допомогою медіатору (трансмітера) норадреналіну. Структуру адренергічного синапсу вивчено недостатньо. Вважається, що адренергічні аксони, що підходять до ефектора, мають численні розширення, які виконують функції нервових закінчень. У них відбувається синтез норадреналіну. При надходженні нервового імпульсу норадрена-лін виділяється в синаптичну щілину і взаємодіє з адренорецептором постсинаптичної мембрани, внаслідок чого виникають різні біохімічні реакції, які супроводжуються зміною фізіологічних ефектів. Діє норадреналін нетривало. Частина медіатору повертається у закінчення адренергічних волокон, де метаболізується ферментом моноаміноксидазою (МАО), а частина, що залишилася в синаптичній щілині, – ферментом катехолортометилтрансферазою (КОМТ).

Класифікація лікарських засобів за дією на адренорецептори

Адреноміметичні засоби	Антиадренергічні засоби
<i>α-Адреноміметичні</i>	<i>α-Адреноблокатори</i>
Норадреналіну гідротартрат Мезатон (фенілефрин) Нафтизин (санорин) Галазолін (ксилометазолін) Називін	Фентоламін Тропафен Празозин (мініпрес) Празозин (мініпрес) Піроксан

Візин	Серміон
<i>β-Адреноміметичні</i>	<i>β-Адреноблокатори</i>
Ізадрин (новодрин, ізопреналін) Сальбутамол (вентолін) Беротек (фенотерол, партусистен) Спіропент (кленбутерол) Орципреналіну сульфат (алупент, астмопент)	Анаприлін (пропранолол, обзидан) Тразикор (окспренолол) Атенолол Ацебуталол (сектраль) Метопролол (корвітол) Талінолол (корданум)
<i>α,β-Адреноміметичні</i>	
Норадреналіну гідротартрат Адреналіну гідрохлорид (епінефрин)	
<i>Симпатоміметичні засоби</i>	<i>Симпатолітичні засоби</i>
Ефедрину гідрохлорид	Октадин Резерпін

Адреноміметичні засоби

Адреноміметичні засоби – це лікарські засоби, що безпосередньо стимулюють адренорецептори.

α-Адреноміметики

α-Адреноміметики – це лікарські засоби, що стимулюють переважно *α*-адренорецептори.

Називін (оксиметазолін). Препарат при місцевому застосуванні звужує артеріоли слизової оболонки носа, що призводить до зменшення набряку, гіперемії та ексудації, полегшує носове дихання.

Показання до застосування: гострий риніт, синусит.

Побічні ефекти: можливе подразнення слизової оболонки носа, відчуття печіння.

Протипоказання: атрофічний риніт, глаукома, підвищена чутливість до препарату.

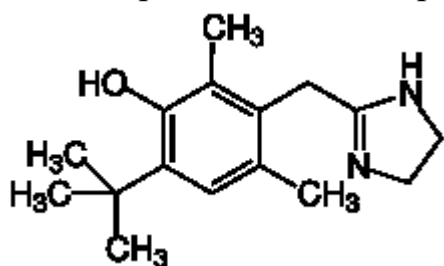
Візин (тетризолін) виявляє судинозвужувальну та антиексудативну дію при закапуванні в щілину кон'юнктиви. Застосовують для зменшення вираженості набряку слизової оболонки і симптоматичного лікування набряку і гіперемії кон'юнктиви у хворих з подразненням очей, зумовленим дією диму, пилу, світла, використанням косметичних засобів, контактних лінз.

Мезатон (фенілефрин) – *α*-адреноміметичний препарат, під впливом якого звужуються артеріоли і підвищується артеріальний тиск (пресорнадія), розширюються зіниці і знижується внутрішньоочний тиск при відкритих формах глаукоми.

Показання до застосування: для підвищення артеріального тиску при колапсі та артеріальній гіпотензії, а також під час підготовки до операції, після операції, при інтоксикаціях, інфекційних захворюваннях, при гострій судинній недостатності (колапсі).

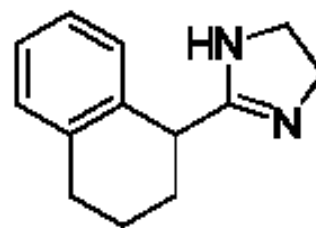
Побічні ефекти: головний біль, збудження, брадикардія, аритмії, біль у ділянці серця.

Протипоказання: брадикардія, гіпертонічна хвороба, атеросклероз, період вагітності, дитячий вік до 15 років. Обережно призначають пацієнтам з хронічними захворюваннями міокарда та особам літнього віку.



Називін

3-(4,5-Дигідро-1Н-імідазол-2-ілметил)-2,4-диметил-6-*трет*-бутилфенол



Візин

Тетрагідрозолін

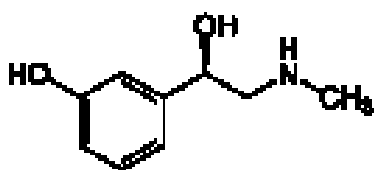
Фетанол (етилефрин) – синтетичний препарат, що за будовою і дією подібний до мезатону. Хімічно відрізняється від мезатону наявністю етильної групи замість метильної біля атома нітрогену. Стимулює α -адренорецептори судин, спричинює підвищення артеріального тиску. У разі введення в кон'юнктивальний мішок розширює зіниці і знижує внутрішньоочний тиск. Застосовують при гіпотонічних станах, для лікування глаукоми. Призначають усередину, парентерально та місцево.

Нафтизин (санорин) – порівняно з мезатоном спричинює більш тривале звуження периферичних судин, розширює зіниці.

Показання до застосування: риніт, ларингіт, синусит, гайморит.

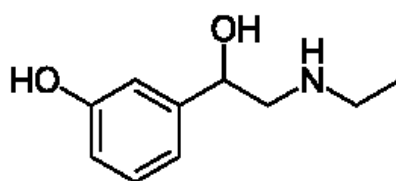
Побічні ефекти: при тривалому застосуванні – тахіфілаксія, подразнення слизових оболонок аж до виразок.

Протипоказання: артеріальна гіпертензія, тахікардія, виражений атеросклероз.



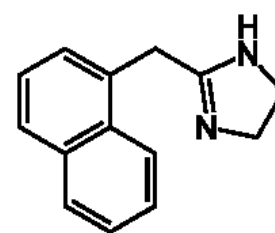
Мезатон

1-(*мета*-Оксифеніл)-2-метиламіноетанол/(*R*)-3-[-1-гідрокси-2-(метиламіно)етилфенол



Фетанол

1-(*мета*-Оксифеніл)-2-етиламіноетанол



Нафтизин

2-(Нафтален-1-ілметил)-4,5-дигідро-1Н-імідазол

β -Адреноміметики

β -Адреноміметики – це препарати, що стимулюють переважно (β -адренорецептори.

Ізадрин (ізопреналін) збуджує β_2 -адренорецептори, внаслідок чого збільшуються частота і сила серцевих скорочень, підвищується автоматизм серця, покращується атріовентрикулярна провідність, а також знижується тонус бронхів, м'язів травного каналу, матки.

Показання до застосування: як бронхорозширювальний засіб для інгаляцій, сублінгвально при порушеннях атріовентрикулярної провідності, для зняття атріовентрикулярної блокади. При деяких формах кардіогенного шоку вводять внутрішньовенно крапельно.

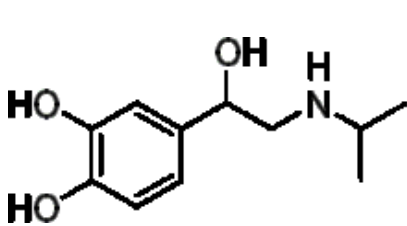
Побічні ефекти: тахікардія, нудота, сухість у роті, тремор верхніх кінцівок, пронос; при тривалому застосуванні можливий розвиток резистентності.

Протипоказання: такі самі, як і для інших β_2 -адреноміметиків: I триместр вагітності, а також стан перед пологам (пригнічує пологову діяльність).

Орципреналіну сульфат (алупент, астмопент) – стимулює β_1 - і меншою мірою β_2 -адренорецептори. Виявляє більш тривалий бронхорозширювальний ефект. Призначають, як й ізадрин, хворим на бронхіальну астму, хронічний астматичний бронхіт, емфізему легень, а також пацієнтам з порушенням атріовентрикулярної провідності.

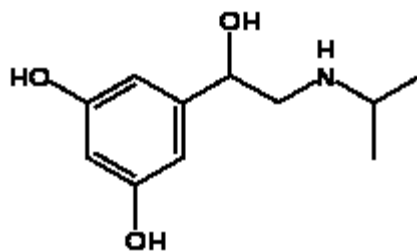
Фенотерол (беротек) є препаратом, що має вибірково стимулювальну дію на β_2 -адренорецептори і виявляє більш тривалий бронхолітичний ефект та менш виражені побічні ефекти. Фенотерол застосовують інгаляційно: по одному вдиху 2-3 рази на день. Є комбіновані форми препарату – Беродуал, Дитек.

Побічні ефекти: тремор пальців, серцебиття. Фенотерол під назвою Партусистен призначають в акушерській практиці як токолітичний засіб (розслаблює м'язи матки).



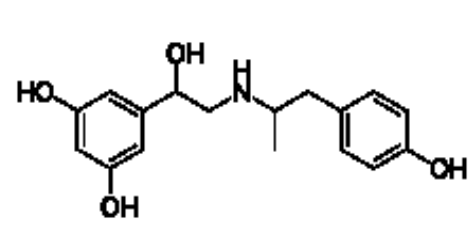
Ізадрин

(RS)-4-[1-hydroxy-2-(isopropylamino)ethyl]benzene-1,2-diol



Орципреналіну сульфат

(RS)-5-[1-hydroxy-2-(isopropylamino)ethyl]benzene-1,3-diol

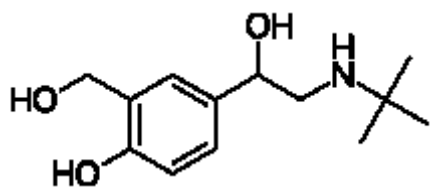


Фенотерол

(RR,SS)-5-(1-hydroxy-2-{[2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]amino}ethyl)benzene-1,3-diol

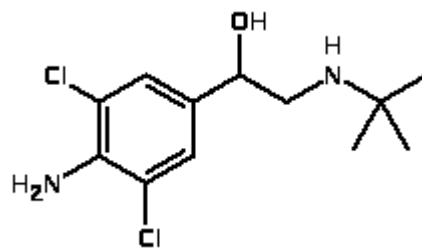
Сальбутамол (вентолін) – препарат вибіркової стимулювальної дії на β_2 -адренорецептори. Виявляє бронхорозширювальну і токолітичну дію. Застосовують інгаляційно для усунення нападів ядухи по 1-2 дози аерозолі або по 1 таблетці 3-4 рази на день (можна через 4-6 год).

Спіропент (кленбутерол) – стимулює β_2 -адренорецептори бронхів і виявляє бронхорозширювальну дію. Призначають хворим на бронхіальну астму, астматичний бронхіт, емфізему легень всередину та у вигляді інгаляцій.



Сальбутамол

(*RS*)-4-[2-(*tert*-butylamino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol



Спіропент

(*RS*)-1-(4-Amino-3,5-dichlorophenyl)-2-(*tert*-butylamino)ethanol

α -, β -Адреноміметики

α -, β -Адреноміметики – це речовини, що стимулюють α - і β -адренорецептори.

Норадреналін (норепінефрин) справляє пряму стимулювальну дію на α -адренорецептори, а також на β -адренорецептори. Як наслідок, звужуються артеріоли і венули переважно шкіри і внутрішніх органів черевної порожнини, підвищуються загальний периферичний опір і артеріальний тиск. Проте пресорна дія норадреналіну нетривала. Збуджуючи β_1 -адренорецептори кардіоміоцитів, норадреналін збільшує силу серцевих скорочень, унаслідок чого його ударний об'єм зростає.

Препарат не всмоктується з травного каналу. У разі підшкірного введення зумовлює спазм судин у місці ін'єкції і може спричинити некроз тканин. Основний шлях уведення – внутрішньовенно крапельно. Препарат швидко інактивується в організмі, виводиться нирками.

Показання до застосування: гостра судинна недостатність (колапс) ортостатичної, інфекційної або токсичної природи.

Побічні ефекти: рідко – порушення дихання, головний біль, аритмія серця, можливим є некроз тканини в місці введення.

Протипоказання: геморагічний і кардіогенний шок, оскільки спричинює спазм артеріол і порушує мікроциркуляцію тканин.

Адреналіну гідрохлорид (епінефрин) – стимулює адренорецептори серця, підвищує частоту і силу його скорочень і як наслідок – ударний і хвилинний об'єм серця, збільшує його потребу в кисні.

Препарат чинить пресорний ефект, звужуючи периферичні судини, а також бронхолітичний, підсилює глікогеноліз (розщеплення глікогену до глюкози), підвищує вміст глюкози в крові (гіперглікемія), послаблює тонус і силу скорочень міометрія.

Вводять адреналін підшкірно, внутрішньом'язово, іноді – внутрішньовенно краплинно, при зупинці серця – інтракардіально. Всередину препарат не призначають, оскільки він руйнується в травному каналі.

Показання до застосування: хворим у стані анафілактичного шоку, гіпоглікемічної коми, пацієнтам з бронхіальною астмою, а також як пресорний засіб при шоку, колапсі для підвищення АТ (у наш час адреналін майже не використовують, надаючи перевагу мезатону та іншим α -адреноміметикам). Використовують препарат також для подовження дії місцевоанестезійних засобів (1 крапля 0,1 % розчину на 5 мл); 1-2 % розчин адреналіну використовують для лікування хворих з глаукомою (разом з пілокарпіном).

Побічні ефекти: підвищення артеріального тиску; тахікардія; біль у серці, аритмія.

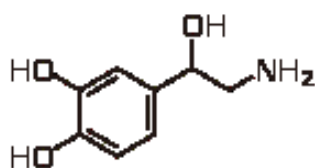
Протипоказання: артеріальна гіпертензія, виражений атеросклероз, тиреотоксикоз, цукровий діабет, період вагітності.

Ефедрин – алкалоїд, що міститься в різних видах рослини ефедра (*Ephedra*). Препарат ефедрину гідрохлорид сприяє виділенню з адренергічних нервів медіатору норадреналіну, який збуджує α -, β_1 - і β_2 -адренорецептори, крім того, безпосередньо стимулює адренорецептори. Ефедрин виявляє такі ефекти: стимулює серцеву діяльність, підвищує артеріальний тиск, усуває спазм бронхів, розширює зіниці, спричинює гіперглікемію. На відміну від адреналіну, в нього слабша, але більш тривала дія. Пресорний ефект при повторному введенні зменшується, виникає тахіфілаксія. Препарат проникає через ГЕБ і справляє стимулювальну дію на ЦНС.

Показання до застосування: хворим для підвищення артеріального тиску при травмах, крововтраті, інфекційних захворюваннях, бронхіальній астмі, алергійних захворюваннях, отруєнні снодійними та наркотичними препаратами, енурезі. В офтальмології використовують для розширення зіниць. Призначають препарат всередину (до їжі), вводять підшкірно, внутрішньом'язово та внутрішньовенно.

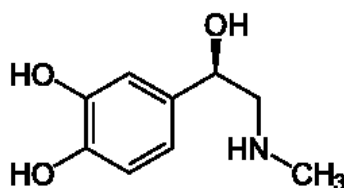
Побічні ефекти: підвищення артеріального тиску, нервові збудження, порушення сну, тахікардія, затримка сечі, тремтіння верхніх кінцівок.

Протипоказання: безсоння, підвищений артеріальний тиск, захворювання серця.



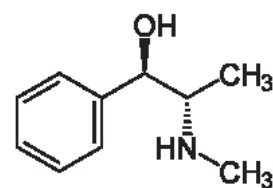
Норадреналін

L-1-(3,4-Діоксифеніл)-2-аміноетанол



Адреналіну гідрохлорид

(R)-4-[1-гідрокси-2-(метиламіно)етил]-бензен-1,2-діол



Ефедрин

2-Метиламіно-1-фенілпропанол-1

Фармакобезпека:

- *ефедрину гідрохлорид слід приймати тільки за призначенням лікаря. Відпускається з аптек тільки за рецептами з печаткою "Для рецептів". Підлягає кількісному обліку, оскільки може зумовити розвиток лікарської залежності;*
- *до ефедрину в разі тривалого застосування виникає тахіфілаксія, тому необхідно робити перерву в призначенні препарату до відновлення його дії;*
- *не можна допускати, щоб аерозоль із адрину та інших р-адреноміметиків потрапив в очі, особливо у хворих з глаукомою;*
- *адреноміметичні засоби не сумісні з протидіабетичними пероральними препаратами, антикоагулянтами непрямой дії, серцевими глікозидами, сульфаніламідними препаратами;*
- *норадреналін необхідно вводити тільки внутрішньовенно краплинно, уникаючи потрапляння препарату під шкіру; для попередження виникнення некрозу тканини препарат слід вводити через катетер. Доцільним є використання грілок, а також зміна місця введення;*
- *терапевтична доза адреналіну гідрохлориду становить 0,3-0,5-0,7 мл 0,1 % розчину;*
- *під час застосування адреналіну та мезатону слід контролювати артеріальний тиск і ЕКГ зміни.*

Тема 2.5. Кардіотонічні засоби

Кардіотонічні засоби – лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему.

Кардіотонічні препарати стимулюють скоротливу активність серця та усувають явища серцевої недостатності.

Серцева недостатність – неспроможність серця ефективно накачувати кров у кількості, достатній для забезпечення потреб легень та інших органів. При серцевій недостатності порушуються скоротлива активність серця, біоенергетичні процеси у серцевому м'язі внаслідок запальних чи дегенеративних змін. Основними проявами серцевої недостатності є тахікардія, задишка, кашель, набряки, ціаноз, вираженість яких залежить від ступеня ураження лівого чи правого відділу серця. Лікування хворих із серцевою недостатністю спрямоване на посилення та уповільнення частоти серцевих скорочень, покращання біохімічних процесів у серцевому м'язі, зменшення набряків тощо.

Серцеві глікозиди – складні сполуки рослинного походження, що мають кардіотонічну активність.

Розпадаючись, вони утворюють глікони та аглікони. Глікони визначає фармакокінетику серцевих глікозидів – їхню розчинність, проникність крізь

мембрани, швидкість всмоктування тощо. Аглікон визначає фармакодинаміку серцевих глікозидів та їхню хімічну назву.

Класифікація серцевих глікозидів за походженням

Препарати наперстянки (<i>Digitalis</i>)	Препарати горицвіту (<i>Adonis Vernalis</i>)	Препарати конвалії (<i>Conuallia</i>)	Препарати строфанту (<i>ViopliangHue</i>)
Дигітоксин (кардитоксин, дигофтон, кардитін) Дигоксин (ланікор, диналацнн, ланоксив) Целанід (ізоланід, ланатозид С) Кордигіт Лантозид Ацетилдигоксин бета (новодигал) Метилдигоксин (бемекор, дигікор)	Адонізид Адоніс-бром Настій трави горицвіту	Корглікон Настойка конвалії	Строфантин К Строфантин В Строфантиндину ацетат

Фармакологічна дія серцевих глікозидів:

- посилення і вкорочення систоли (серцевого скорочення) – позитивна інотропна дія;
- подовження діастоли та уповільнення серцевого ритму – негативна хромotropна дія;
- уповільнення проведення нервових імпульсів провідною системою серця – негативна дромотропна дія;
- підвищення збудливості та автоматизму серця – позитивна батмотропна дія при застосуванні препаратів у високих дозах;
- сечогінна дія;
- седативна (заспокійлива) дія (препарати конвалії та горицвіту);
- покращання енергетичного балансу міокарда – підвищення вмісту АТФ, утилізації молочної кислоти, зменшення потреби серця у кисні.

Механізм дії серцевих глікозидів: підвищення вмісту в клітинах серця йонізованого кальцію, який забезпечує швидке і сильне скорочення; поліпшення зв'язку кальцію зі скоротливими білками (актином і міозином).

Серцеві глікозиди призначають хворим з гострою і хронічною серцевою недостатністю, при деяких видах тахіаритмій за певними схемами з урахуванням їх властивості накопичуватися (кумулявати) в організмі.

Усі препарати групи серцевих глікозидів абсолютно протипоказані при вираженій брадикардії, блокаді серця, обструктивній кардіоміопатії, фібриляції шлуночків серця; відносно протипоказані при нестабільній стенокардії та у ранній період гострого інфаркту міокарда.

Препарати наперстянки

Дигітоксин (кардитоксин, дигофтон) – препарат наперстянки повільної дії, найбільш активний кардіотонік. Збільшує силу та уповільнює серцеві скорочення, уповільнює провідність серця, виявляє помірну сечогінну дію. Він повністю всмоктується з травного каналу. Фармакологічний ефект починається через 2-3 год, максимальна дія розвивається через 7-10 год, тривалість дії – 14-21 день.

Показання до застосування: хронічна серцева недостатність, надшлуночкові тахіаритмії.

Побічні ефекти: виражена кумуляція, брадикардія, порушення серцевого ритму.

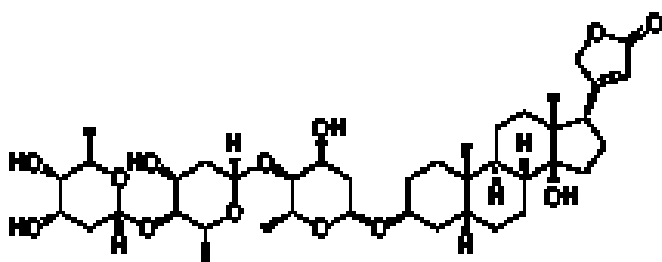
Дигоксин (ланікор, ланоксин, диналацнн) – препарат наперстянки середньої швидкості дії. Початок дії – від 30 хв до 2 год (перорально) та через 15-40 хв у разі внутрішньовенного введення, максимум дії – через 6-8 год. Швидше виводиться з організму. Тривалість дії – 5-6 днів.

Показання до застосування: хронічна недостатність кровообігу, деякі види порушень серцевого ритму (аритмії).

Кумуляція менш виражена, ніж у дигітоксину.

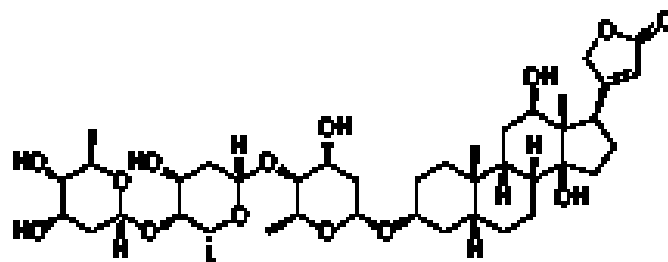
Целанід (ізоланід, ланатозид С) – препарат наперстянки швидкої дії. Початок дії – через 1-2 год у разі перорального вживання та через 10-30 хв за внутрішньовенного введення, максимальна дія – через 2-3 год, тривалість – 5-7 днів.

Показання до застосування: гостра та хронічна серцева недостатність II–III ступеня, тахіаритмія. Кумуляція незначна.



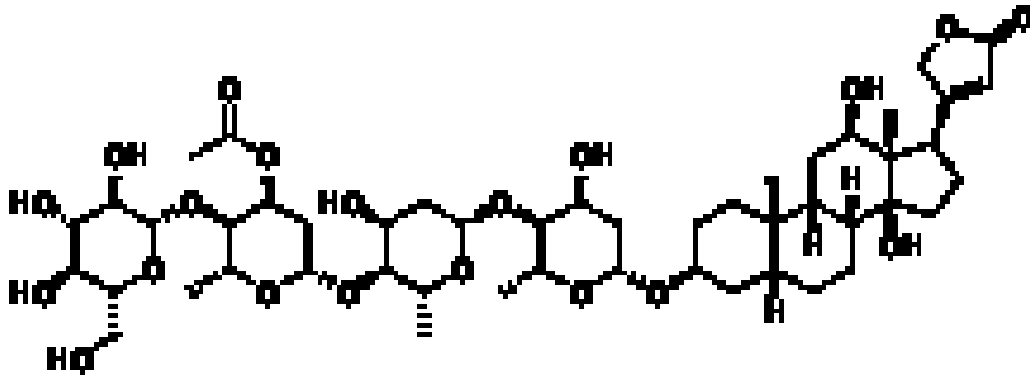
Дигітоксин

(3 β ,5 β)-3-[(O-2,6-dideoxy- β -D-ribohexapyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,6-dideoxy- β -D-ribohexopyranosyl)oxy]-14-hydroxycard-20(22)-enolide



Дигоксин

3 β -[(O-2,6-dideoxy- β -D-рибо-гексопіранозил-(1 \rightarrow 4)-O-2,6-dideoxy- β -D-рибо-гексопіранозил-(1 \rightarrow 4)-2,6-dideoxy- β -D-рибо-гексопіранозил)-окси]-12 β ,14-дигідрокси-5 β ,14 β -кард-20(22)-енолід



Целанід

(3 β ,5 β ,12 β)-3-[[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-3-O-acetyl-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl]oxy]-12,14-dihydroxycard-20(22)-enolide

Препарати конвалії

Корглікон – препарат конвалії швидкої дії для внутрішньовенного введення. Дія настає через 3-5 хв, максимальна дія – через 30-90 хв, тривалість дії – до 15 год. Виявляє седативну дію. Конваллятоксин – одна з основних складових частин корглікону.

Показання до застосування: гостра серцева недостатність, набряк легень.

Побічні ефекти: нудота, блювання, порушення серцевого ритму.

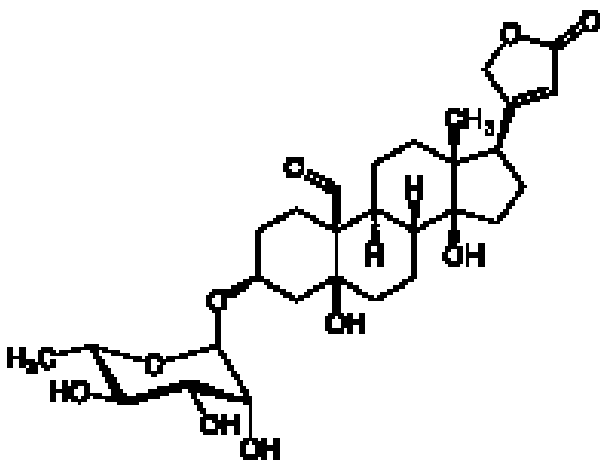
Протипоказання: міокардит, ендокардит, кардіосклероз.

Препарати строфанту – строфантин К та строфантин G (залежно від джерел отримання)

Строфантин – кардіотонічний засіб швидкої і сильної дії. Початок дії – через 2-10 хв, максимум дії – через 15-30 хв, тривалість дії – до 3 днів. Більш токсичний, ніж корглікон.

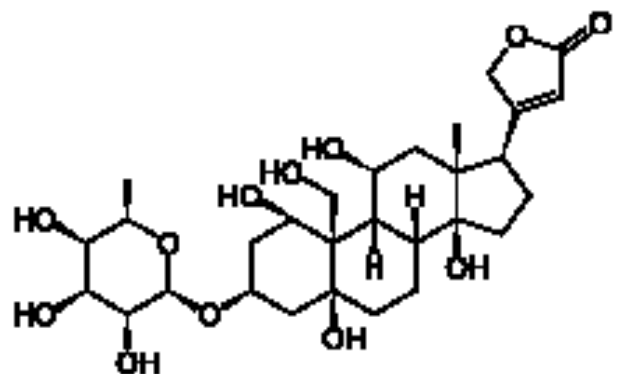
Показання до застосування: гостра серцева недостатність, хронічна серцева недостатність III–IV ступеня, деякі види серцевих тахіаритмій.

Побічні ефекти: нудота, блювання, порушення серцевого ритму, при швидкому введенні – шок, зупинка серця.



Конваллятоксин

(3S,5S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-5,14-dihydroxy-13-methyl-17-(5-oxo-2H-furan-3-yl)-3-



Строфантин

[(1R,3S,5S,8R,9S,10R,11R,13R,14S,17R)-1,5,11,14-tetrahydroxy-10-(hydroxymethyl)-13-

[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-2,3,4,6,7,8,9,11,12,15,16,17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthrene-10-carbaldehyde

methyl-3-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)hexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl]furan-2(5*H*)-one

Препарати горицвіту – настій трави горицвіту, адонізид

Чинять менш активну дію на серце, ніж препарати наперстянки, конвалії і строфанту; вони менш стійкі, з менш тривалою дією. Препарати горицвіту виявляють седативну (заспокійливу) дію, не кумулюють в організмі. Застосовують за нетяжкого перебігу хронічної серцевої недостатності (на початкових стадіях ХСН), при вегетосудинному неврозі, дистонії.

Серцеві глікозиди, особливо препарати наперстянки, мають властивість кумулювати (накопичуватися) в організмі.

Основні симптоми передозування:

- порушення функції травного тракту (відсутність апетиту, нудота, диспепсія);
- серцеві розлади (брадикардія, часткова чи повна блокада серця, екстрасистолія);
- неврологічні симптоми (головний біль, неспокій; розлади кольорового зору з переважанням жовто-зеленого кольору; міастенія);
- зменшення діурезу.

Терапія при передозуванні серцевих глікозидів включає:

- відміну препаратів;
- призначення всередину активованого вугілля чи інших ентеросорбентів;
- призначення препаратів калію (калію хлорид, панангін, аснаркам)
- призначення антидотів серцевих глікозидів (унітіол);
- введення М-холіноблокаторів (атропіну сульфат, настойка красавки, краплі Зеленіна);
- протиаритмічні та інші засоби.

Неглікозидні кардіотоніки

Класифікація неглікозидних кардіотонічних засобів

Адрепоміметики	Інгібітори фосфодіестерази
Дофамін Добутамін (добітрекс) Допексамін Ібопамін	Амринон (вінкорам, івокор) Мілринон (примакор, кортроп) Еноксимон Пимобендин

Неглікозидні кардіотоніки застосовують для нетривалої терапії хворих із гострою серцевою недостатністю після операцій на серці.

Дофамін або **допамін** (4-(2-аміноетил)бензол-1,2-діол) – нейромедіатор, біологічно активна хімічна речовина, яка в мозку людини передає емоційну реакцію і дозволяє відчувати задоволення і не відчувати біль, також

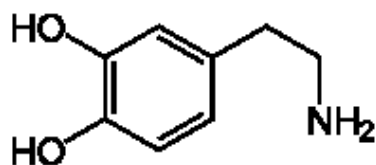
нейромедіатор, відповідальний за рух, тому виробляється у певних клітинах мозку, що контролюють м'язову активність.

Добутамін (добітрекс, кардиджект) – неглікозидний кардіотонічний препарат, за будовою є синтетичним катехоламіном, стимулятор α - і β -адренорецепторів.

Виявляє дуже сильну стимулювальну дію на серце, зумовлює незначне підвищення АТ, покращує забезпечення серця киснем. Дія настає через 1-2 хв, максимальний ефект – через 10 хв.

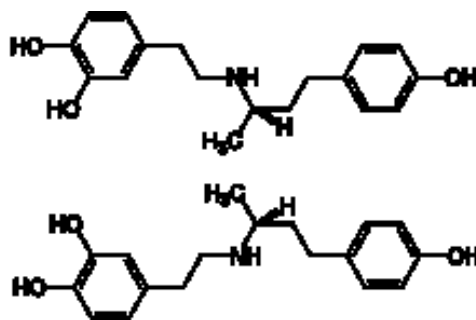
Показання до застосування: гостра серцева недостатність унаслідок органічних захворювань чи операції на серці, кардіогенний шок тощо.

Побічні ефекти: тахікардія, порушення серцевого ритму, підвищення АТ; місцево – запалення, некроз на місці ін'єкції.



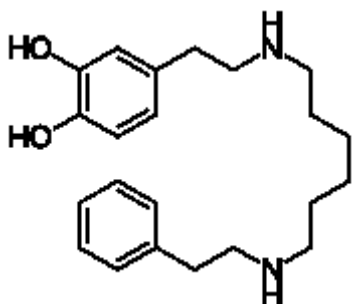
Дофамін

4-(2-Аміноетил)бензол-1,2-діол



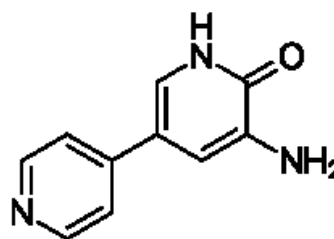
Добутамін

(RS)-4-[2-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-propyl]aminoethyl]benzene-1,2-diol



Допексамін

4-[2-({6-[(2-фенілетил)аміно]гексил}аміно)етил]бензол-1,2-діол



Амринон

5-аміно-3,4'-біпіридин-6(1H)-он

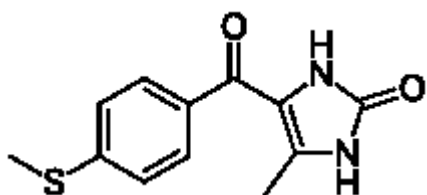
Амринон (вінкорам, інокор) – перший синтетичний кардіотонік нестероїдної будови, який почали застосовувати у медичній практиці. Він посилює серцеві скорочення, знижує тиск у легеневій артерії, розширює судини та знижує периферичний судинний опір.

Показання до застосування: нетривала терапія хворих із гострою серцевою недостатністю (тільки у відділеннях інтенсивної терапії під контролем показників гемодинаміки).

Побічні ефекти: зниження АТ, тахікардія, аритмія, головний біль, підвищення температури тіла, порушення функції нирок.

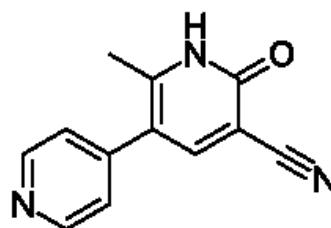
Фармакобезпека: серцеві глікозиди наперстянки накопичуються в організмі, тому їх слід призначати за схемою: спочатку проводити початкову дигіталізацію (насичення організму препаратами), потім призначати підтримувальну терапію, Підтримувальна доза, як правило, у 4-5разів нижча за дозу початкової дигіталізації;

- серцеві глікозиди в ампулах необхідно вводити виключно внутрішньовенно повільно. Вміст ампули слід розчиняти у 10-20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду;
- строфантин доцільно вводити внутрішньовенно протягом 5-7 хв;
- серцеві глікозиди не сумісні з препаратами кальцію, блокаторами кальцієвих каналів (антагоністами кальцію), адренергічними засобами, препаратами калію;
- при комбінації глікозидів з діуретинами (сечогінними) посилюється їхня токсична дія внаслідок гіпокаліємії. При цьому необхідно призначати препарати калію;
- добутамін та амринон після розведення можна зберігати не більше 24 год;
- добутамін не можна змішувати в одному шприці з іншими препаратами, особливо з лужними розчинами. Якщо при введенні через спільний катетер з іншими препаратами розчин стає мутним, це свідчить про несумісність добутаміну з цими засобами.



Еноксимон

4-метил-5- {[4-(метилсульфаніл)феніл]карбоніл}-
2,3-дигідро-1Н-імідазол-2-он



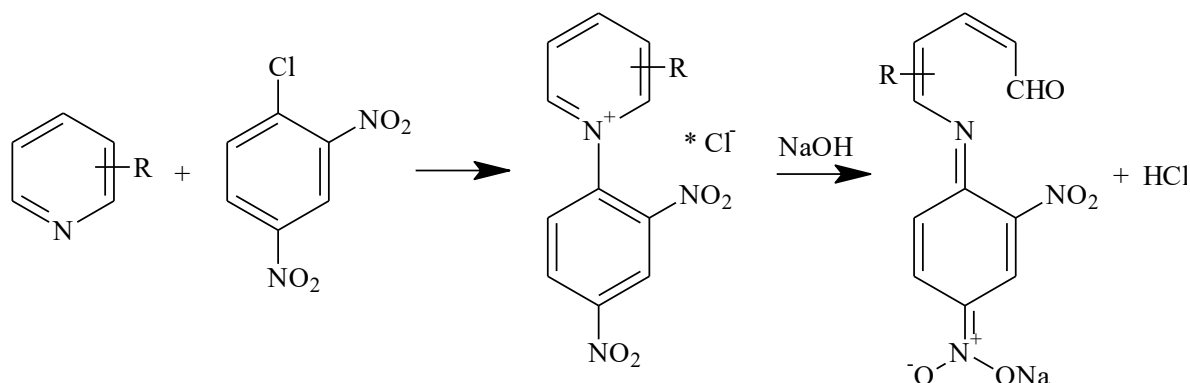
Мілринон

6-метил-2-оксо-5-піридин-4-іл-1Н-піридин-
3-карбонітрил

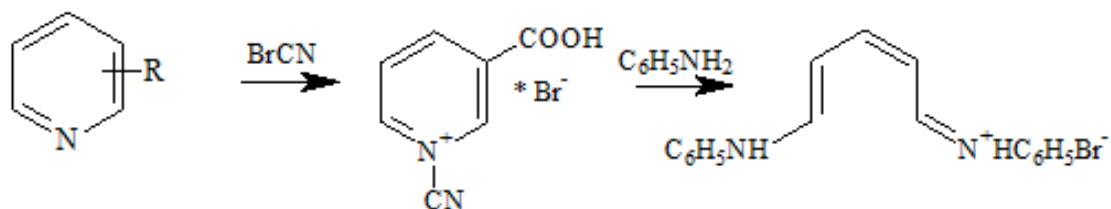
Ідентифікація:

Реакції на піридиновий цикл

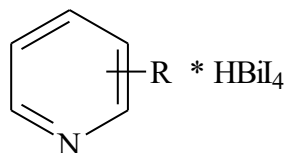
1) реакція з хлординітробензолом:



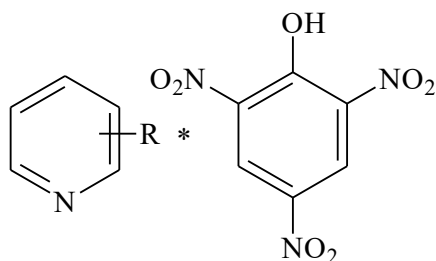
2) реакція з бромціаном:



3) на сполуки піридину проводять реакції з загальними алкалоїдними реагентами



Реактив Драгендорфа (оранжевий осад)



Пікратна кислота (жовтий кристалічний осад)

Тема 2.6. Антиаритмічні засоби

Поняття про аритмії та їх види

Серцеві скорочення виникають, якщо клітини – водії синусного вузла, що розташований у верхній частині серця, генерують електричні імпульси. Ці імпульси поширюються по передсердях, а потім через провідні нервові волокна надходять у шлуночки, ритмічно стимулюючи скорочення.

У нормі серце скорочується з частотою 60-80 за 1 хв, але частота скорочень може зростати під час фізичного навантаження чи стресу.

Чинниками, що визначають серцевий ритм, є автоматизм, збудливість і провідність міокарда, які залежать в основному від обміну K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} .

Калій є внутрішньоклітинним іоном, за його недостатності виникає тахікардія, а в разі надлишку (зменшення збудливості та провідності) – брадикардія, передозування – зупинка серця в період діастолі.

Кальцій сприяє збудливості, провідності, посилює скоротливу активність міокарда, але в разі його надлишку настає зупинка серця в період систолі.

Порушення ритму або зміна частоти серцевих скорочень з порушенням гемодинаміки називається **аритмією**.

Розрізняють **тахіаритмії** (порушення серцевого ритму з прискоренням серцевих скорочень) та **брадіаритмії** (порушення серцевого ритму з уповільненням пульсу).

При тахіаритміях підвищуються автоматизм, збудливість і провідність серця.

До тахіаритмій належать:

- екстрасистоля – позачергові серцеві скорочення; пароксизмальна тахікардія – напади серцевих скорочень великої частоти (понад 100-120 за 1 хв);
- миготлива аритмія – некоординовані скорочення окремих міокардіоцитів, при яких не може відбутися повноцінна систола.

При брадіаритміях порушується проведення нервового імпульсу між шлуночками та передсердями, що призводить до часткової або повної блокади серця; пульс уповільнюється до 30-40 за 1 хв.

Аритмії класифікують також залежно від місця генерації імпульсів та локалізації уражень серця. Переважно аритмії виникають унаслідок ішемічної хвороби серця, стресу, ендокринних хвороб, вживання деяких ліків, кофеїну та ін.

Антиаритмічні препарати – ЛЗ, що застосовують для нормалізації ритму скорочень серця.

Аритмії викликаються аномальною пейсмекерною активністю або аномальним поширенням імпульсу. Метою терапії аритмій є зниження активності ектопічного водія ритму або зміна проведення чи рефрактерності у петлях повторного входу з метою припинення циркуляції імпульсу. До основних механізмів досягнення цих цілей належать: блокада натрієвих каналів, блокада впливу симпатичної нервової системи на серце, подовження ефективного рефрактерного періоду та блокада кальцієвих каналів.

В основу класифікації А.п. покладено їх вплив на електрофізіологічну активність міокарда, зокрема, на швидкість де- та реполяризації, потенціалу дії.

А.п., що застосовують для лікування хворих на аритмію, не відповідають класифікаційним ознакам класів I–IV. До них належать препарати наперстянки, аденозин, препарати магнію, калію. Окремо слід виділити А.п., які застосовують для лікування брадіаритмій. До них належать М-холіноблокатори (група атропіну), стимулятори β_2 -адренорецепторів (ізадрин, допамін), глюкагон.

Класифікація

Клас	Препарат	Уповільнення швидкості деполяризації	Вплив на потенціал дії	Вплив на швидкість деполяризації
I	Блокатори швидких натрієвих каналів			
IA	Хінідин, прокаїн амід, дизопірамід, аймалін	Помірне	Подовження	Уповільнення
IB	Лідокаїн, піромекаїн, тримекаїн, токанід, мексилетин, дифенін	Незначне	Скорочення або вплив відсутній	Прискорення

Клас	Препарат	Уповільнення швидкості деполяризації	Вплив на потенціал дії	Вплив на швидкість деполяризації
IC	Етацизин, етмозин, пропафенон, алапінін, флекаїнід	Виражене	Значне подовження	Мінімальний
II	Блокатори β -адренорецепторів – пропранолол, ацебуталол, метопролол, надолол, піндолол			
III	А.п., які підвищують потенціал дії та уповільнюють реполяризацію, блокатори калієвих каналів – аміодарон, бретилію тозилат, соталол			
IV	Блокатори повільних кальцієвих каналів – верапаміл, дилтіазем, бепридил			

Згідно класифікації по Вогену-Вільямсу, антиаритмічні препарати поділяються на 4 класи (перший клас поділяється на 3 підкласи, виділяють також некласифіковані препарати I класу), а також кілька некласифікованих антиаритмічних препаратів.

До класу I антиаритмічних препаратів відносяться блокатори швидких натрієвих каналів.

До підкласу Ia відносяться препарати, які блокують відкриті натрієві канали; подовжують потенціал дії, швидкість і тривалість деполяризації та тривалість рефрактерного періоду, одночасно сповільнюючи провідність та знижуючи автоматизм. До цього підкласу відносяться дизопірамід, хінідин та прокаїнамід, та за більшістю класифікацій також аймалін.

До підкласу Ib відносяться препарати, які блокують інактивовані (закриті) натрієві канали; скорочують потенціал дії, швидкість деполяризації та тривалість рефрактерного періоду; проте мало впливають на тривалість деполяризації; а також знижують автоматизм міокарду та незначно впливають на його провідність. До цього підкласу відносяться лідокаїн, тримекаїн, мексилетин, дифенін.

До підкласу Ic відносяться препарати, які блокують як відкриті, так і інактивовані натрієві канали; значно знижують швидкість деполяризації; та мало впливають на тривалість потенціалу дії та реполяризацію. До цього підкласу відносяться пропафенон, флекаїнід, етацизин та аллапінін.

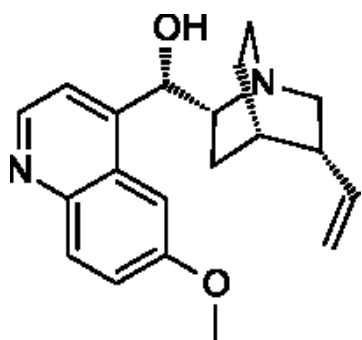
До підкласу препаратів класу I зі змішаними властивостями за частиною класифікацій належить морацізин.

До класу II антиаритмічних препаратів відносяться бета-блокатори. Серед найрозповсюдженіших препаратів цього класу є пропранолол, метопролол, атенолол, бісопролол, бетаксол, надолол, піндолол, есмолол та ацебутолол.

До класу III відносяться препарати, які блокують калієві канали, подовжують реполяризацію, подовжують тривалість потенціалу дії та рефрактерний період, уповільнюють провідність та знижують автоматизм. До цього підкласу відносяться аміодарон, дронедазон, ібутилід, соталол, дофетилід, бретилію тозилат та вернакалант.

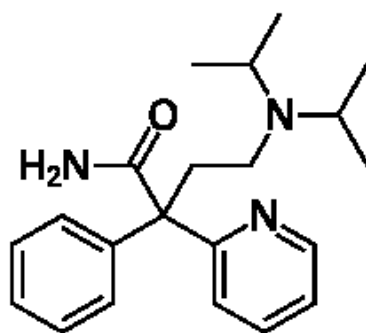
До класу IV антиаритмічних препаратів відносяться блокатори кальцієвих каналів, проте лише з груп похідних фенілалкіламіну (верапаміл) та бензотіазепіну (дилтіазем). Зрідка до антиаритмічних препаратів відносять також похідне диариламінопропіламіну (бепридил).

До некласифікованих антиаритмічних препаратів згідно із сучасними класифікаціями відносять аденозин, серцеві глікозиди (натепер у лікуванні аритмій згідно стандартів лікування застосовується виключно дигоксин) та препарати калію та магнію (хлорид калію, аспаркам або панангін, ритмокор).



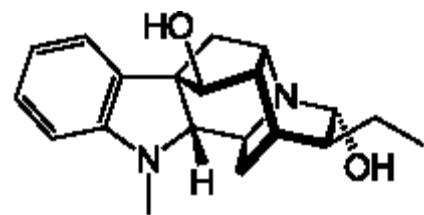
Хінідин

(*S*)-(6-Methoxyquinolin-4-yl)((*2R,4S,8R*)-8-vinylquinuclidin-2-yl)methanol



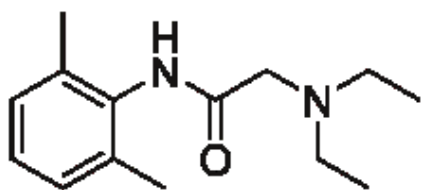
Дизопірамід

(*RS*)-4-(Diisopropylamino)-2-phenyl-2-(pyridin-2-yl)butanamide



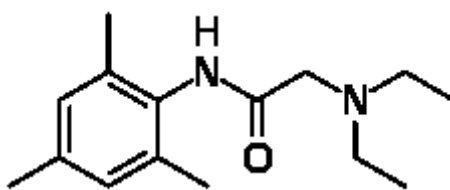
Аймалін

(*17R,21β*)-ajmalan-17,21-diol



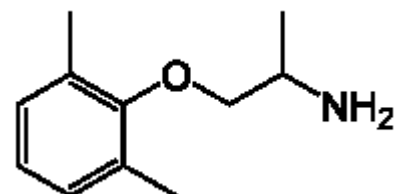
Лідокаїн

2-(diethylamino)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide



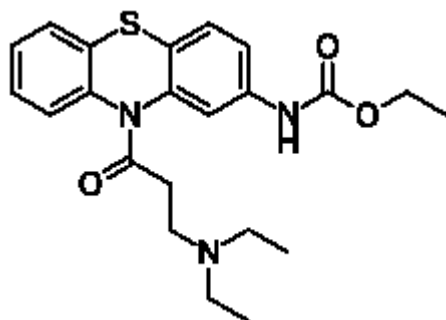
Тримекаїн

*N*²,*N*²-diethyl-*N*-mesityl-glycinamide



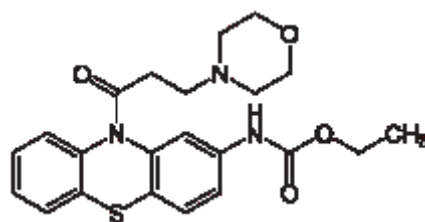
Мексилетин

(*RS*)-1-(2,6-dimethylphenoxy)propan-2-amine



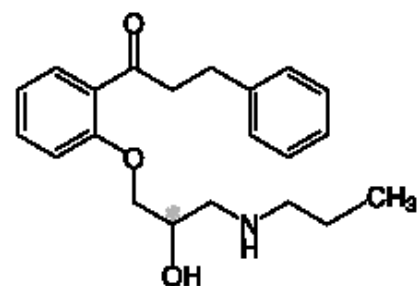
Етацізин

ethyl *N*-[10-[3-(diethylamino)propanoyl]phenothiazin-2-yl]carbamate



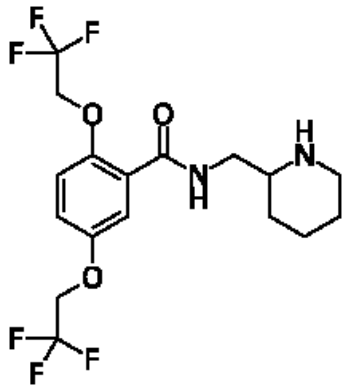
Етмозин

ethyl [10-(3-morpholin-4-yl)propanoyl]-10*H*-phenothiazin-2-yl]carbamate



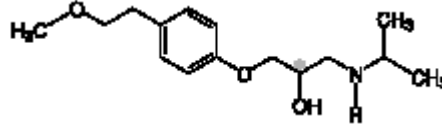
Пропафенон

1-{2-[2-hydroxy-3-(propylamino)propoxy]phenyl}-3-phenylpropan-1-one



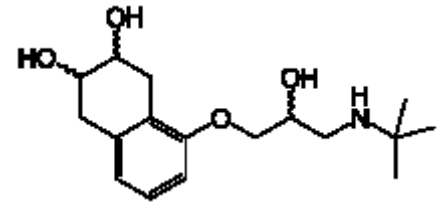
Флекаїнід

(*RS*)-*N*-(piperidin-2-ylmethyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide



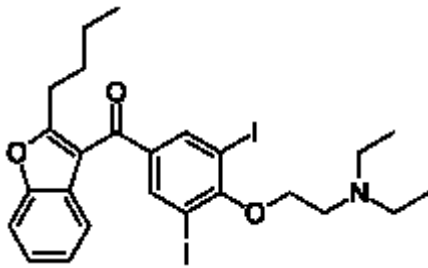
Метопролол

(*RS*)-1-[4-(2-метоксиетил)фенокси]-3-пропан-2-иламіно-пропан-2-ол



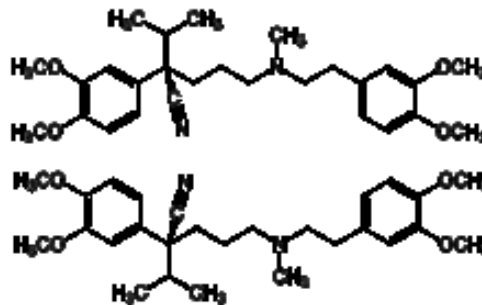
Надолол

(*2R**,*3S**)-5-{[(*2R**)-3-(*tert*-butylamino)-2-hydroxypropyl]oxy}-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2,3-diol



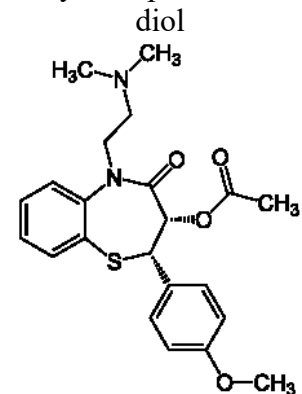
Аміодарон

(2-{4-[(2-butyl-1-benzofuran-3-yl)carbonyl]-2,6-diiodophenoxy}ethyl)diethylamine



Верапаміл

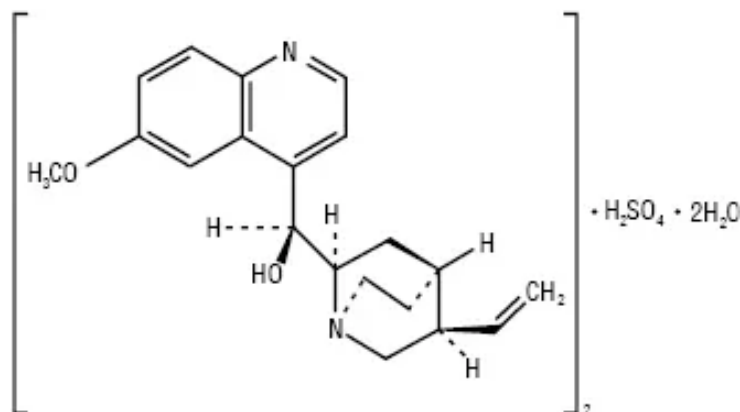
(*RS*)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylmethyl-amino]-2-(1-methylethyl)pentanenitrile



Дилтіазем

cis-(+)-[2-(2-dimethylaminoethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-6-thia-2-azabicyclo[5.4.0]undeca-7,9,11-trien-4-yl]ethanoate

Хінідину сульфат (*Chinidini sulfas*)

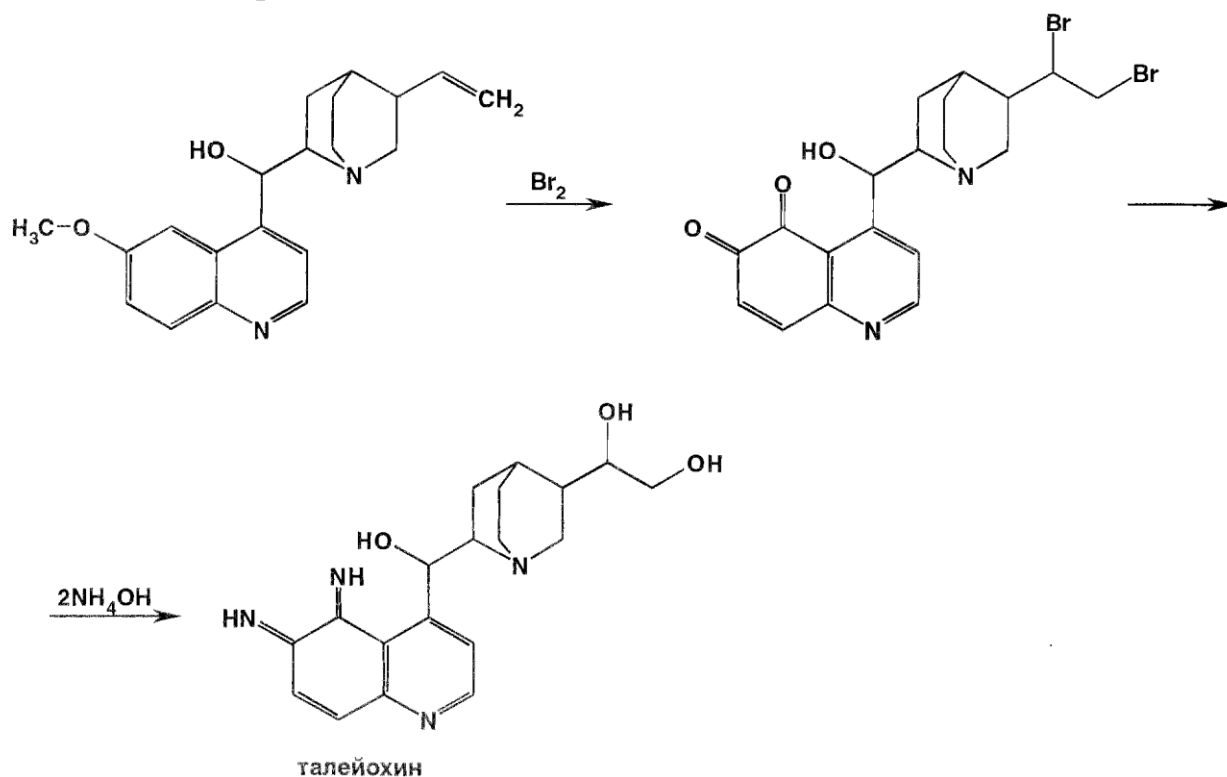


біс[(*S*)-(6-метоксіхінолін-4-іл)][(*2R*,*4S*,*5R*)-5-етеніл-1-азабіцикло[2.2.2]окт-2-іл]метанолу сульфат, дигідрат

Ідентифікація

1. УФ – спектрофотометрія. Етанольні розчини мають максимуми поглинання при 234, 278 і 331 нм, а в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти – при 318 та 347 нм.

2. Талейохінна проба.



3. Загальноосадкові реакції (пікринова кислота, дихлорид ртуті, танін, фосфорновольфрамова кислота). Підкислий сірчаноокислий розчин хінідину в етанолі при взаємодії з спиртовим розчином йоду утворює характерні зелені кристали: $[C_{20}H_{24}O_2N_2]_4 \times (H_2SO_4)_2 \times (HI)_2 \times I_4 \times 6H_2O$.

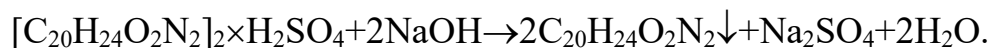
4. Наявність метоксильної групи в молекулі хінідину можна виявити сплавом з перекисом бензоїлу. Утворюється формальдегід. Який під дією хромотропової кислоти в присутності концентрованої сірчаної кислоти набуває фіолетового забарвлення.

5. Препарати хініну і хінідину з солями алюмінію в водному середовищі утворюють блакитну флуоресценцію з максимумом при 450 нм. Реакція обумовлена утворенням комплексів іону алюмінію з хінідином за рахунок вільних електронних пар гетероатомів азоту і гідроксильної групи.

Кількісне визначення

Кількісне визначення препарату проводять гравіметричним методом. Метод заснований на осадженні основи хінідину з препарату (розчином гідроксиду натрію), чотириразове екстрагування його хлороформом і зважуванні залишку, отриманого після відгону хлороформу. Визначити зміст препаратів можна також методом нейтралізації розчином гідроксиду

натрію в суміші спирту і хлороформу (індикатор фенолфталеїн). Обидва способи засновані на реакції нейтралізації хінідину сульфату:



Тема 2.7. Засоби, що покращують кровопостачання органів і тканин

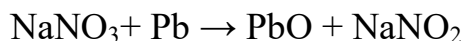
Кровопостачання та метаболізм в міокарді – найважливіші фактори, які забезпечують нормальне функціонування серцево-судинної системи. Їх порушення призводять до ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда (інфаркт – осередок омертвіння в тканинах, що викликане порушенням кровообігу при спазмі, тромбі). Ішемія – знекровлення, яке є результатом функціонального спазму або органічного звуження чи перекриття судини, по якій переноситься тік крові. Одною з форм прояву ішемічної хвороби серця є стенокардія (від грецького *stenos* – вузький, *kardia* – серце), яка виявляється в нападах стискаючого болю в центральній або в лівій частині грудної клітки. Тому стає зрозумілою необхідність широкого застосування препаратів, які впливають на основні ланки цих захворювань, в тому числі таких, які зменшують навантаження на міокард, знижують потребу серця в кисні та поліпшують перебіг метаболічних процесів.

Такі препарати називають антиангінальними (*angina pectoris* – стенокардія, грудна жаба; *angina* – задуха). Для купірування нападів стенокардії застосовують органічні нітрати, в першу чергу, **нітрогліцерин, ізосорбіту мононітрат, ерінит**.

Вплив нітрогліцерину виявляється в зменшенні периферичного судинного опору, релаксації судин, розвантаженні міокарду, зменшенні його потреби в кисні та енергетичних витратах. Для збільшення ефективності було створено лікарські форми нітрогліцерину пролонгованої дії (сустак, тринітролонг, нітроне та ін.). Нітрати надзвичайно важливі при лікуванні стенокардії. Існує думка, що їх дія зумовлена рядом причин: вони викликають розширення артеріол, знижують периферичний судинний опір, роблять роботу серця економною, зменшують потребу міокарду в кисні. Вони призводять до розширення периферичних судин, усувають спазм коронарних артерій, сприяють перерозподілу крові в міокарді, поліпшують кровопостачання зон, що вражені ішемією. Без сумніву, основна функція нітратів полягає в тому, що вони є донорами монооксиду азоту в організмі. Досить обґрунтованим є висновок, що спазм коронарних судин зумовлений зменшенням вивільнення NO в ендотелії, а органічні нітрати є препаратом, який збільшує вміст NO в організмі. Вивільнення оксиду азоту викликає розширення не лише коронарних, а й інших кровоносних судин (судин мозку, периферичних судин). Слід відзначити, що нітрати – це джерело NO. Вони викликають спазмолітичну дію в різних м'язах (шлунково-кишкового тракту, жовчних шляхів, сечових протоків, бронхів).

Натрію нітрит (*Natrii nitris*)

Добування.

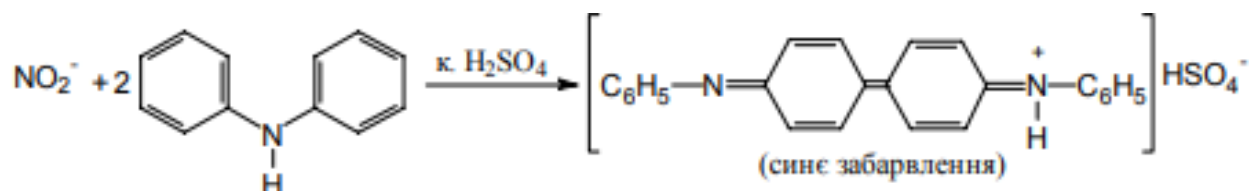


Ідентифікація.

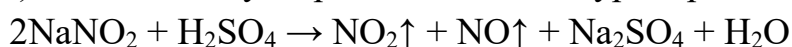
1. Субстанція дає характерні реакції на натрій.

2. Реакції на нітрит-іон:

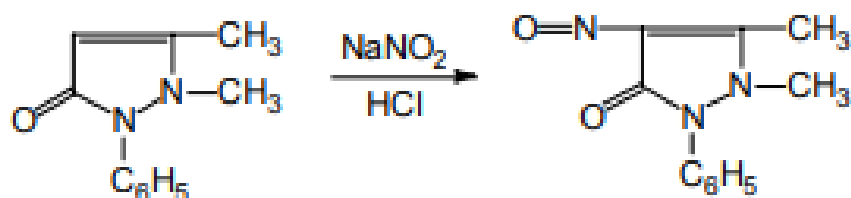
а) з дифеніламіноу присутності кислоти сульфатної концентрованої



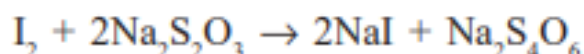
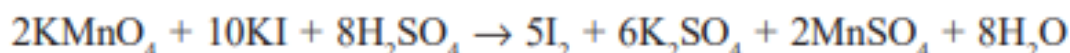
б) з кислотами утворюються жовто-бурі пари:



в) з антипірином у кислому середовищі утворюється нітроантипирин смарагдово-зеленого кольору:

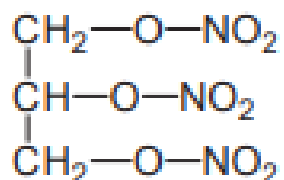


Кількісне визначення. Зворотна перманганатометрія, надлишок титранту визначають йодометрично, індикатор – крохмаль.



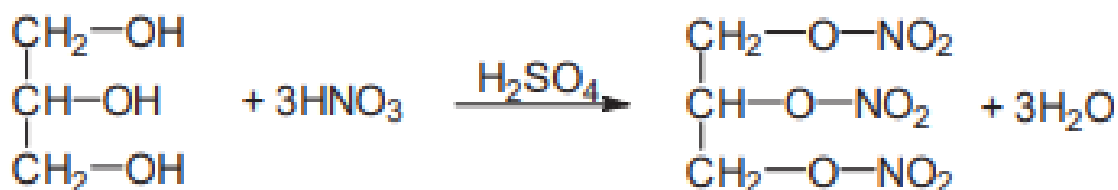
Застосування. Спазмолітичний засіб, антидот при отруєнні ціанідами.

Гліцерину тринітрату розчин (*Glyceroli trinitratis solutio*)



Пропан-1,2,3-триїлу тринітрат

Добування. Синтезують нітрогліцерин при -15°C , пропускаючи (тонким струменем) безводний гліцерин через суміш кислот сульфатної та нітратної концентрованих:



Ідентифікація:

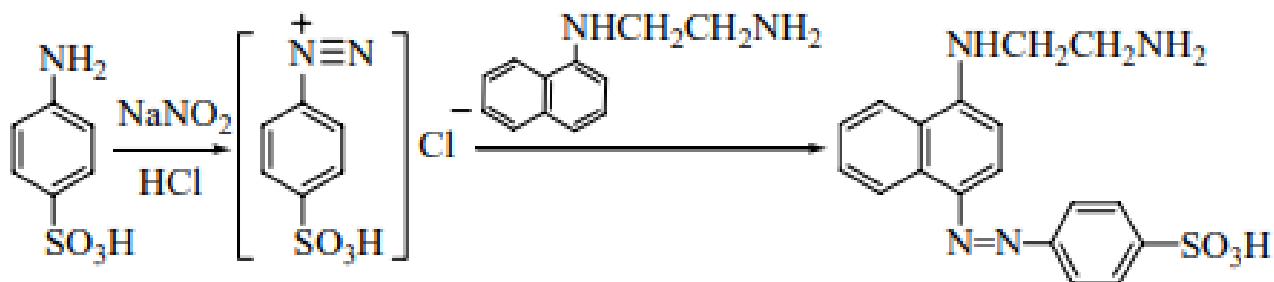
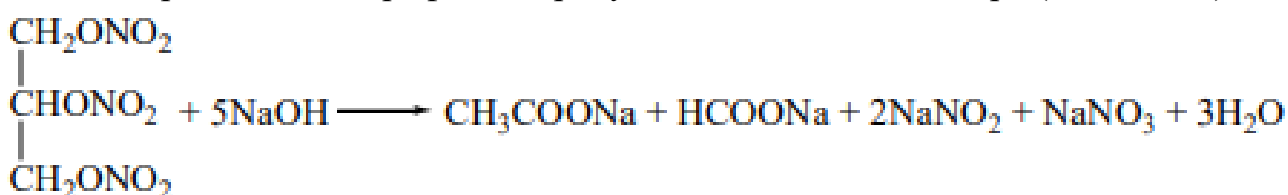
1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.
2. Субстанція дає реакції на нітрати.
3. Нефармакопейні реакції:
 - а) з розчином дифеніламіну в кислоті сульфатній концентрованій (залишки кислоти нітратної):



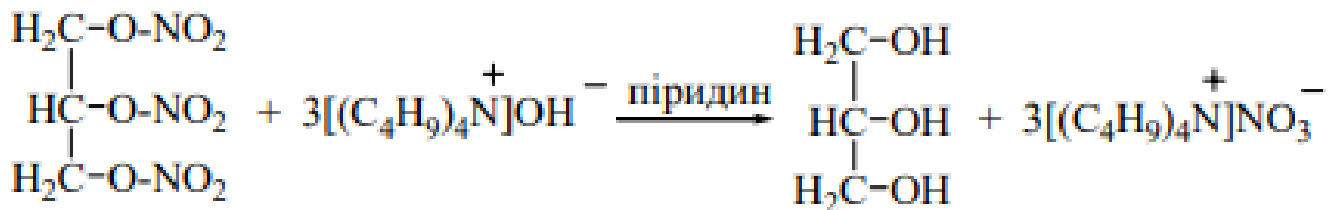
- б) реакція на залишок гліцерину після лужного гідролізу лікарської речовини – спирт відганяють, залишок нагрівають з калію гідросульфатом – з'являється запах акролеїну

Кількісне визначення:

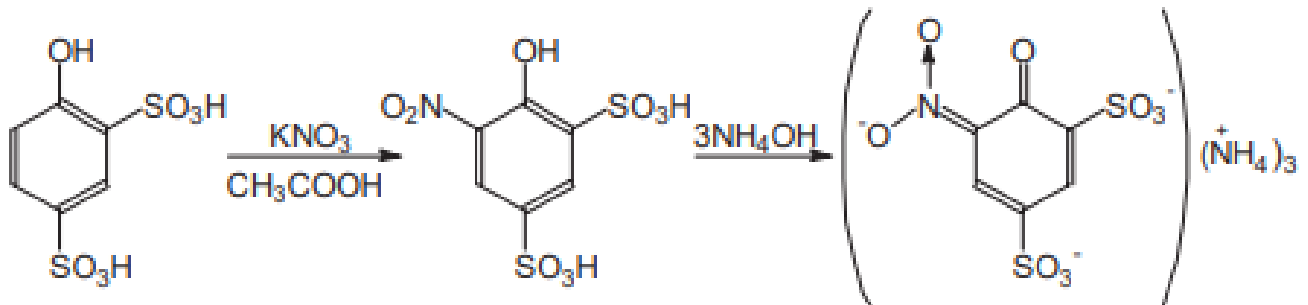
1. Абсорбційна спектрофотометрія у видимій області спектра ($\lambda = 540$ нм).



2. Алкаліметрія у неводному середовищі (у піридині), титрант – тетрабутиламонію гідроксид (ДФУ). Титрують потенціометрично.



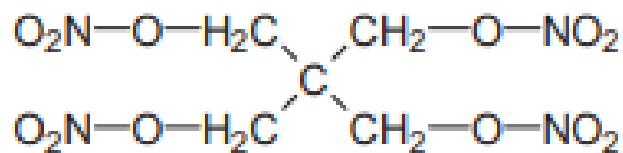
3. Фотометрія, яка базується на вимірюванні світлопоглинання ($\lambda = 410$ нм) продукту взаємодії нітратів, утворених у результаті гідролізу нітрогліцерину з фенол-2,4-дисульфою.



4. Кисотно-основне титрування в присутності H_2O_2

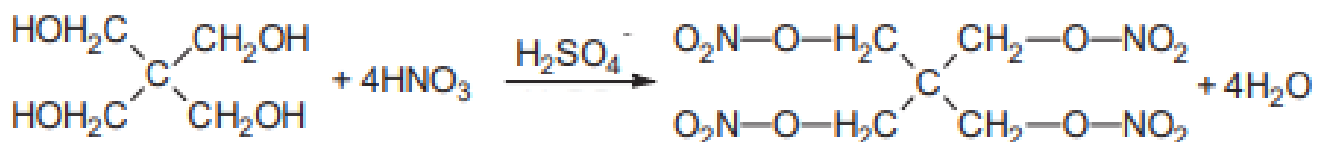


Ериніт (*Erynitum*)



Тетранітрат пентаеритриту

Синтез. Реакцією естерифікації пентаеритриту кислотою нітратною:



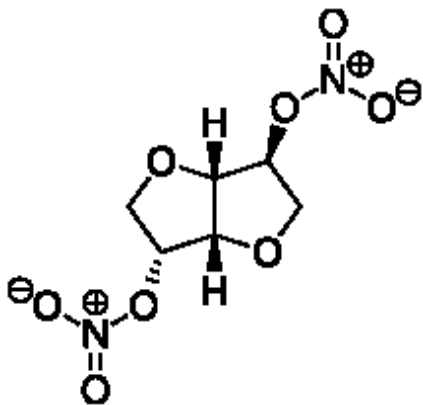
Ідентифікація:

1. Після гідролізу Реакція на нітрати з дифеніламіном.
2. Спиртовий фрагмент ериніту після гідролізу виявляють реакцією бензоїлування. Одержаний пентаеритриту тетрабензоат має температуру плавлення $99-101^\circ\text{C}$.

Кількісне визначення:

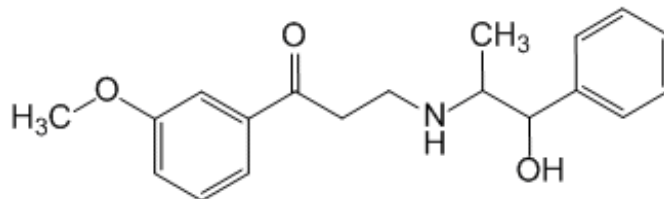
Проводять гравіметрично після екстракції ацетоном і упарювання розчину. При розрахунку беруть до уваги вміст стеаринової кислоти (допоміжна речовина), яку відтитрують натрію гідроксидом у ДМФА або ацетоні.

До препаратів, які поліпшують кровообіг мозку цього типу належать **цинаризин, флунаризин, німодитин, кавінтон** (вінпоцетин).



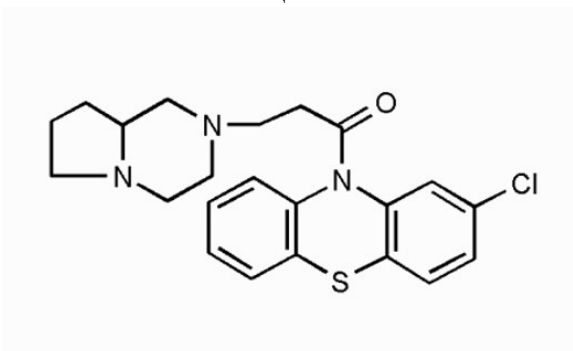
Ізосорбиду динітрат (Isosorbidi dinitras)

1,4:3,6-диангідро-2,5-ди-О-нітро-D-глюцитол

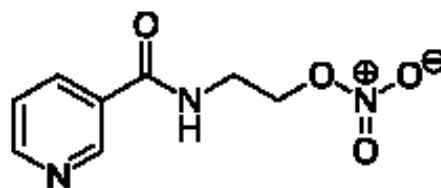


Оксифедрин (Isosorbidi dinitras)

[R-(R*,S*)]-3-[(2-Гідрокси-1-метил-2-фенілетил)аміно]-1-(3-метоксифеніл)-1-пропанон

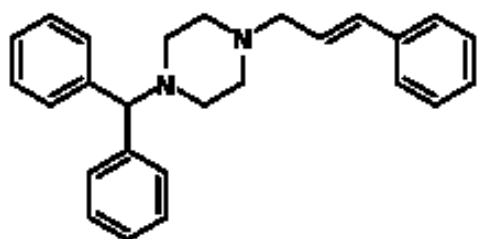


Нонахлазин (Nonachlazinum)
2-Хлор-10-{3-[1,4-діазабіцикло-(4,3,0)-нонаніл-4]-пропіоніл}-фенотиазин



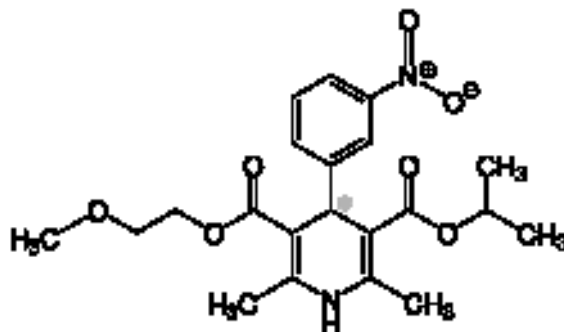
Нікорандил (Nicorandilum)

2-[(Піридин-3-ілкарбоніл)аміно]етил нітрат



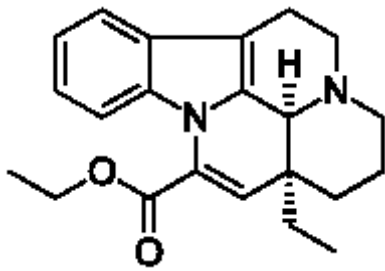
Цинаризин

(E)-1-(Дифенілметил)-4-(3-фенілпроп-2-еніл)піперазин



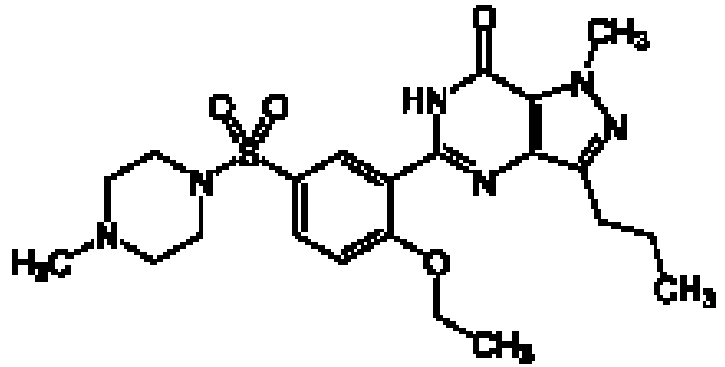
Німодипін

3-(2-Метоксиетил) 5-пропан-2-іл 2,6-диметил-4-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридину-3,5-дикарбоксилат



Кавінтон (Cavinton)

(3 α ,16 α)-Ебурнаменін-14-карбонової кислоти етиловий ефір



Силденафіл (Sildenafil)

1-((3-(6,7-Дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1H-піразоло(4,3-альфа)піримідин-5-іл)-4-етоксифеніл)сульфоніл) піперазин

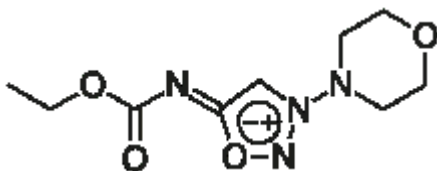
Тема 2.8. Периферичні вазодилататори

Під периферичними вазодилататорами мають на увазі препарати, які діють на найбільш віддалені (дистальні) ділянки судинної системи (артеріоли та венули), які визначають стійкість периферичних судин і депонування крові у венозному руслі.

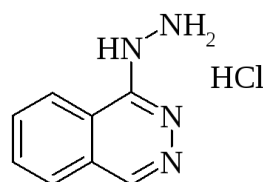
До периферичних вазодилататорів, окрім розглянутих раніше нітратів, належать **натрію нітропрусид**, **молсидомін** (ці два препарати, безперечно, є донорами оксиду азоту), а також **апресин** і **дигідралазин**.

Натрію нітропрусид застосовують для швидкого зниження артеріального тиску при гіпертонічних кризах. Молсидомін зменшує потребу міокарда в кисні, зменшує переднавантаження (розширює венозні судини) і постнавантаження (знижує загальний периферичний опір судин). Також він розширює великі коронарні артерії, покращує кровообіг, гальмує ранню фазу агрегації тромбоцитів, перемикає серцеву діяльність у «режим економії», підвищує толерантність серця до фізичних навантажень, зменшує прояви стенокардії.

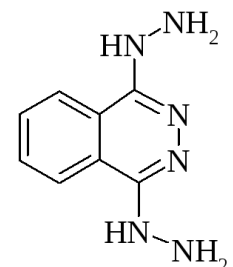
При різних формах артеріальної гіпертензії використовують апресин і дигідралазин (останній входить до складу комбінованого препарату адельфану).



Молсидомін



Апресин



Дигідралазин

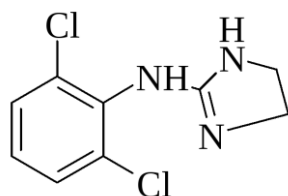
Тема 2.9. Гіпотензивні та гіпертензивні засоби

2.9.1. Антигіпертензивні препарати, що впливають на судинорухові центри головного мозку

У наш час у світі існує дуже велика кількість гіпотензивних (знижують підвищений артеріальний тиск) препаратів. Це – блокатори α_1 -рецепторів, β -адреноблокатори, антагоністи іонів кальцію, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, препарати центральної дії, сечогінні (діуретики). В основу такого поділу покладено основний механізм їх гіпотензивної дії. Абсолютна більшість препаратів впливає на якийсь один механізм підвищення артеріального тиску, що і знайшло віддзеркалення в назві груп. Існують препарати з подвійним механізмом дії.

До них належать індапамід, ксіпамід, а також комбіновані гіпотензивні засоби. Група препаратів, які впливають на артеріальний тиск, надзвичайно широка. Ми розглянемо лише найважливіші препарати.

Ці препарати викликають розширення артеріальних судин. В першу чергу, це **клонідин** (клофелін), який є стимулятором α_2 -адренорецепторів.

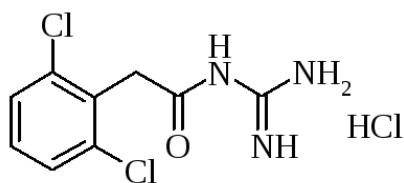


Клофелін

N-(2,6-дихлорофеніл)-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-амін

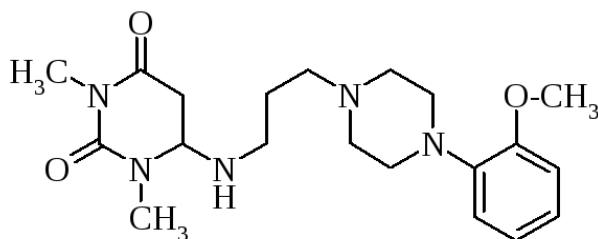
Гіпотензивна дія клофеліну супроводжується зниженням серцевого викиду та зменшенням периферичного опору судин, в тому числі судин нирок. Клофелін має високу активність, він ефективний навіть у малих дозах. Однак, через велику кількість побічних ефектів, межі його застосування значно звужені.

Такий самий механізм дії мають **метилдоф** і **гуанфацин**. Інший механізм має **урапідил**, який виявляє лікувальний ефект за рахунок зменшення потоку центральних симпатичних судинозвужуючих імпульсів і, частково, за рахунок периферичної α_1 -адреноблокуючої дії. Проте повністю механізм дії урапідилу ще не з'ясований.



Гуанфацин

N-амідино-2-(2,6-дихлорофеніл) ацетамід



Урапідил

6-({3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propyl} amino)-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

Усі ці препарати є антигіпертензивними та застосовуються при різних формах гіпертонічної хвороби, купірування гіпертонічних кризів.

Антигіпертензивні (гіпотензивні) – засоби, що знижують артеріальний тиск (АТ).

Артеріальна гіпертензія – стан, при якому АТ перевищує 140/90 мм.рт.ст. Різке підвищення АТ називається гіпертензивним кризом.

Сучасні антигіпертензивні препарати мають різні точки впливу на регуляцію АТ.

2.9.2. Класифікація антигіпертензивних (гіпотензивних) препаратів

1. Нейротропні антигіпертензивні засоби центральної дії:

1. Стимулятори центральних адренорецепторів: клофелін (гемітон, катапресан, клонідин), метилдопа (допегід, альдомет).

2. Засоби, що пригнічують ЦНС: седативні (заспокійливі), снодійні, транквілізатори, нейролептики.

3. Стимулятори імідазолінових рецепторів: моксонідин (фізіотенс), рилмепідин.

4. Гангліоблокатори: бензогексоній, гігроній, пентамін.

5. Симпатолітики: резерпін, раунатин, октадин.

2. Нейтропні антигіпертензивні препарати периферійної дії:

1. β -Адреноблокатори: анаприлін (пропранолол), метопролол, ацебутолол.

2. β -Адреноблокатори: празозин (мініпрес), доксазозин, фентоламіну гідрохлорид, урапідил.

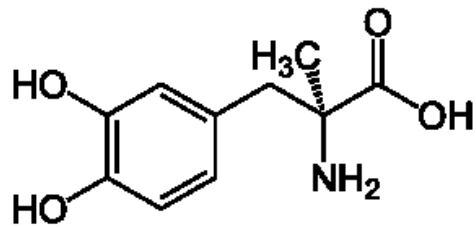
3. **Інгібітори ангіотензинперетворювального (ангіотензин-конвертувального) ферменту (АПФ, АКФ):** каптоприл, еналаприл (еднід, ренітек), раміприл.

4. **Блокатори рецепторів ангіотензину:** лозартан, ібесартан, епросартан.

5. **Периферійні судинорозширювальні засоби (міотропні вазодилататори):** апресин (гідралазин), діазоксид (гіперстат), натрію нітропрусид (наніпрус), молсидомін (корватон), магнію сульфат, но-шпа, папаверину гідрохлорид, дибазол, папазол.

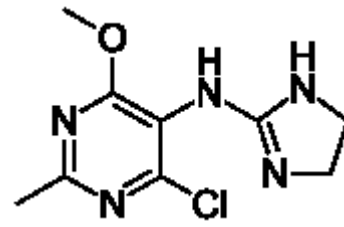
6. **Антагоністи кальцію:** верапаміл, ніфедипін.

7. **Діуретики (сечогінні; засоби, що впливають на водно-сольовий баланс):** фуросемід (лазикс), дихлотіазид (гіпотіазид), спіронолактон (верошпірон), триамтерен, етакринова кислота.



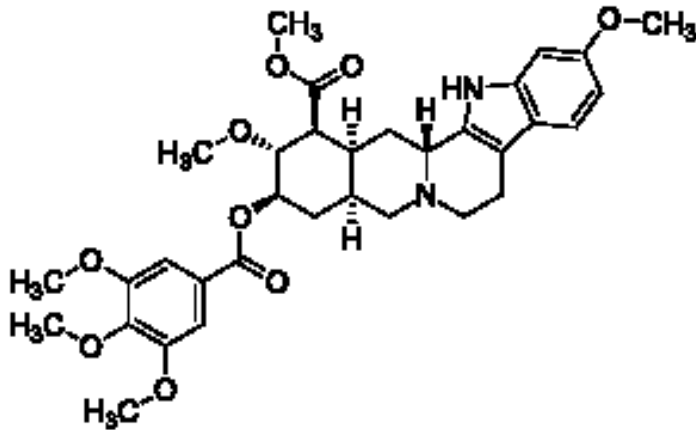
Метилдопа

(-)-3-(3,4-Діоксифеніл)-2-метилаланін



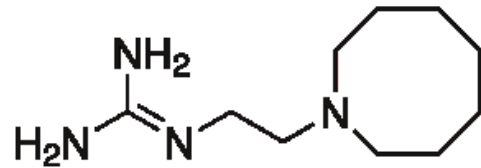
Моксонідин

4-хлор-N-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-6-метокси-2-метилпіримідин-5-амін



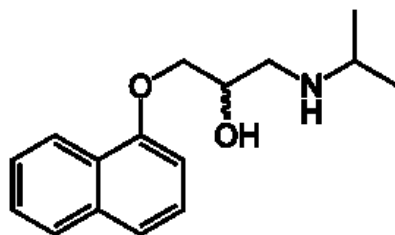
Резерпін

метил-11,17 α -диметокси-18 β -[(3,4,5-триметоксибензоїл)окси]-3 β ,20 α -йохімбан-16 β -карбоксилат



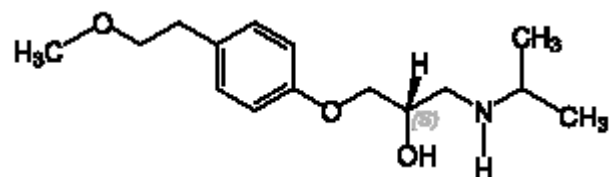
Октадин

b-(N-Азациклооктил)-етилгуанідин



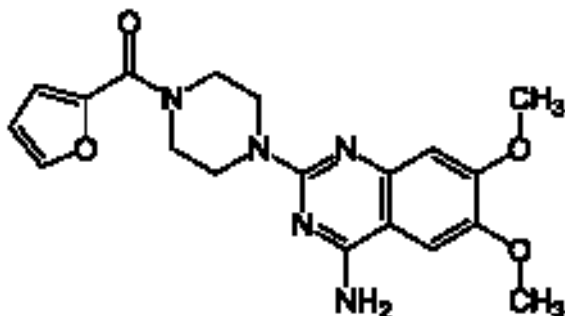
Анаприлін

(RS)-1-ізопропіламіно-3-(1-нафтокси)-2-пропанол



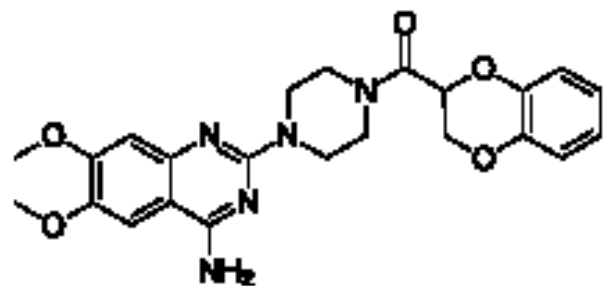
Метопролол

(RS)-1-[4-(2-метоксиетил)фенокси]-3-пропан-2-иламіно-пропан-2-ол



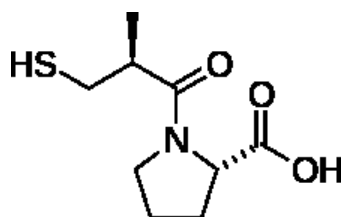
Празозин

1-(4-Аміно-6,7-диметокси-2-хіназоліл)-4-(2-фуруїл)-піперазин



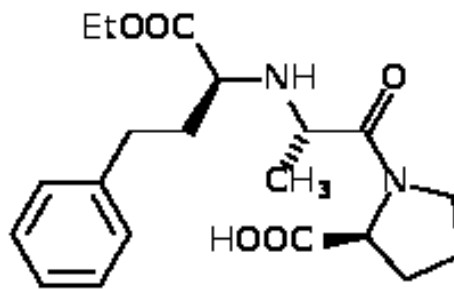
Доксазозин

(\pm)-1-(4-Аміно-6,7-диметокси-2-хіназолініл)-4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-іл)карбоніл]піперазин



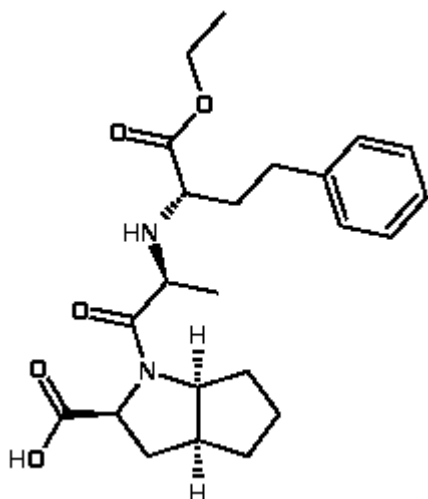
Каптоприл

(2*S*)-1-[(2*S*)-2-methyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid



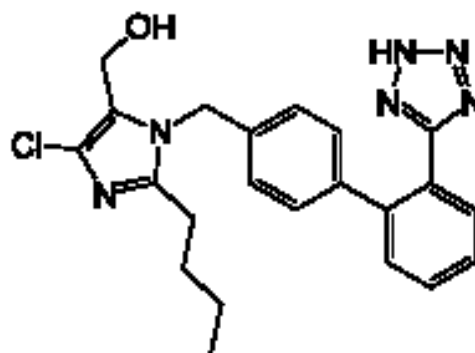
Еналаприл

(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(2*S*)-1-етокси-1-оксо-4-фенілбутан-2-іл]аміно]пропаноїл]пірролідин-2-карбонова кислота



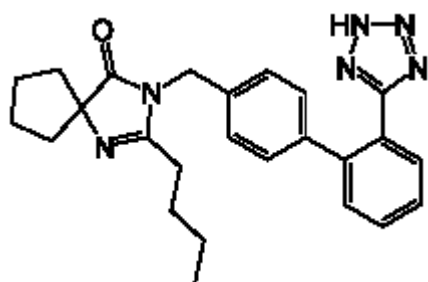
Раміприл

(2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[(2*S*)-2-{(2*S*)-1-ethoxy-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl}amino]propanoyl]-octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-2-carboxylic acid



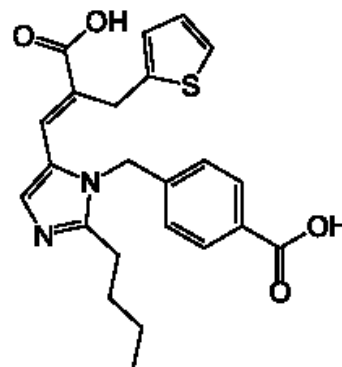
Лозартан

(2-butyl-4-chloro-1-{{2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl}methyl}-1*H*-imidazol-5-yl)methanol



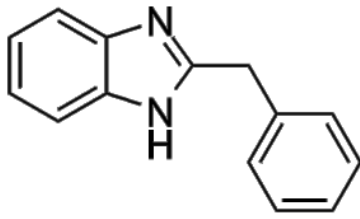
Ібесартан

2-butyl-3-({4-[2-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl}methyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



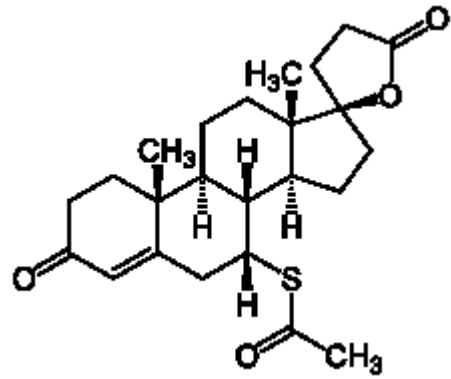
Епросартан

4-({2-Butyl-5-[2-carboxy-2-(thiophen-2-ylmethyl)ethyl-1-en-1-yl]-1*H*-imidazol-1-yl}methyl)benzoic acid



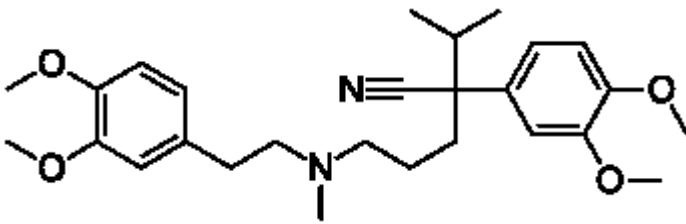
Дибазол

2-(Фенілметил)-1H-бензімідазол



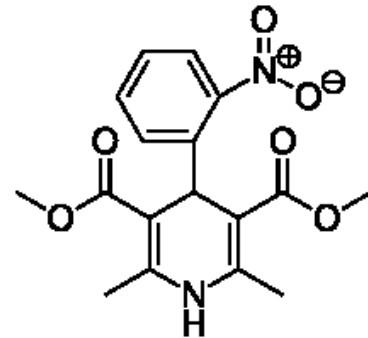
Спіронолактон

7α-Acetylthio-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone



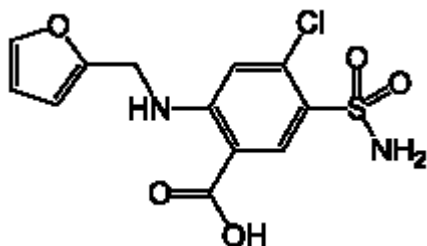
Верапаміл

(RS)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl-methyl-amino]-2-(1-methylethyl)pentanenitrile



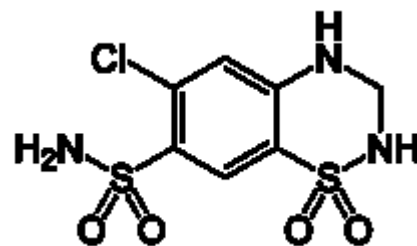
Ніфедипін

3,5-dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate



Фуросемід

5-(aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylmethyl)amino]benzoic acid



Дихлотіазид

6-chloro-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide

2.9.3. Класифікація антигіпертензивних препаратів

(згідно з національними програмами профілактики гіпертензії і лікування хворих та рекомендаціями ВООЗ)

1. Антигіпертензивні засоби основної групи:

1. Сечогінні.
2. β-Адреноблокатори.
3. Інгібітори АПФ.
4. Ангоністи кальцію (блокатори кальцієвих каналів).
5. α-Адреноблокатори.
6. Блокатори рецепторів ангіотензину.

2. Препарати додаткової групи:

1. Антигіпертензивні засоби центральної нейротропної дії.
2. Симпатолітики.
3. Міотропні судинорозширювальні засоби.

Класифікація діуретиків

1. **Тіазидні та тіазидоподібні діуретики:** дихлотіазид (гіпотіазид, гідрохлортіазид), гігротон (оксодолін), циклометіазид.
2. **Петльові діуретини:** фуросемід (лазикс), клопамід (бринальдикс), етакринова кислота (урегіт).
3. **Антагоністи альдостерону:** спіронолактон (верошпірон).
4. **Інгібітори карбоангідрази:** діакарб (фонурит).
5. **Діуретини, що знижують проникність ниркових каналців для іонів натрію:** тріамтерен.
6. **Осмотичні діуретики:** маніт, сечовина для ін'єкцій, гіпертонічні розчини глюкози, натрію хлориду.

Особливості роботи з антигіпертензивними препаратами:

- після приймання клофеліну, бензогексонію, октадину, натрію нітропрусиду хворий повинен лежати протягом 1,5-2 год для запобігання ортостатичному колапсу. Під час лікування клофеліном заборонено вживати етиловий спирт. Внутрішньовенно вводять бережно: вміст ампули розчиняють в 10-20 мл ізотонічного розчину, вводять протягом 3-5 хв.
- у результаті швидкого введення можливе підвищення тиску;
- клофелін і метилдопу відмінюють, поступово зменшуючи дозу;
- резерпін приймають після їжі;
- внутрішньом'язові ін'єкції магнію сульфату болючі, на місці введення можуть утворитися болючі інфільтрати;
- внутрішньовенно магнію сульфат вводять повільно, обережно. Для цього застосовують 3% розчин, який вводять протягом години крапельно. Швидке введення призводить до зупинки дихання;
- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (каптокріл, еналаприл) протипоказані вагітним через ризик появи вад розвитку плода (природжених вад);
- діуретики несумісні з сульфаніламідними препаратами;
- сечогінні препарати приймають у першій половині дня;
- тіазидні діуретики протипоказанні при важкій нирковій недостатності; вони зумовлюють загострення подагри збільшують вміст цукрк в крові (увага до діабетиків);
- дихлотіазид призначають за схемою індивідуально після їжі;

- *фуросемід несумісний в одному шприці з іншими препаратами. Фуросемід у таблетках приймають перед їжею. Фуросемід не можна призначати разом з препаратами, що виявляють ототоксичну та нефротоксичну дію.*

Клофелін (гемітон, катапресан, клонідин) – антигіпертензивний засіб центральної нейротропної дії. Пригнічує функцію судинорухового (вазомоторного) центру довгастого мозку і знижує АТ; виявляє седативну дію, знижує секрецію травних залоз та внутрішньоочний тиск.

Дія препарату розвивається через 1-2 год після внутрішнього застосування, 15-20 хв – внутрішньо м'язового та 35 хв – при внутрішньовенному та сублінгвальному введенні. Тривалість дії – до 12 год.

Показання до застосування: лікування різних форм гіпертензивної хвороби, гіпертензивного кризу, глаукоми.

Побічні ефекти: сонливість, сухість у роті, запаморочення, закріп, брадикардія, ортостатичний колапс, синдром відміни.

Подібно до клофеліну діє метилдопа (допегід, альдомет).

Моксонідин (фізіотенс, цинт, моксогамма, моксонід) – антигіпертензивний препарат, який є антагоністом імідазолінових рецепторів. Він вибірково зв'язується з ними у стовбурі мозку (ділянці, яку вважають центром регуляції симпатичної нервової системи), що приводить до зниження активності симпатичної нервової регуляції та АТ.

Гіпотензивна дія триває до 24 год.

Показання до застосування: гіпертонічна хвороба.

Побічні ефекти: сухість у роті, головний біль, втомлюваність, порушення сну, важкість у нижніх кінцівках.

Тема 2.10. Антагоністи іонів кальцію. Активатори калієвих каналів

Антагоністи іонів кальцію

Для лікування ішемічної хвороби серця використовують антагоністи іонів кальцію (блокатори кальцієвих каналів). Відомо, що іони кальцію необхідні для нормального м'язового скорочення, взаємодії актину з міозином. Антагоністи іонів кальцію затримують надходження цих іонів всередину клітин гладеньких м'язів по "повільних" потенціалзалежних кальцієвих каналах L-типу, які знайдено у клітинах міокарда, гладеньких м'язів судин. L-кальцієві канали є складними білковими структурами, що розміщені наскрізно у мембранах. Через них усередину клітин надходить велика частина іонізованого кальцію. Антагоністи іонів кальцію взаємодіють із рецепторами, розташованими на α_1 -субодиницях каналів L-типу. Це призводить до розслаблення гладеньких м'язів і розширення коронарних та периферичних судин. Останнє супроводжується зниженням

артеріального тиску. Препарати пригнічують атріовентрикулярну провідність та зменшують частоту і силу серцевих скорочень.

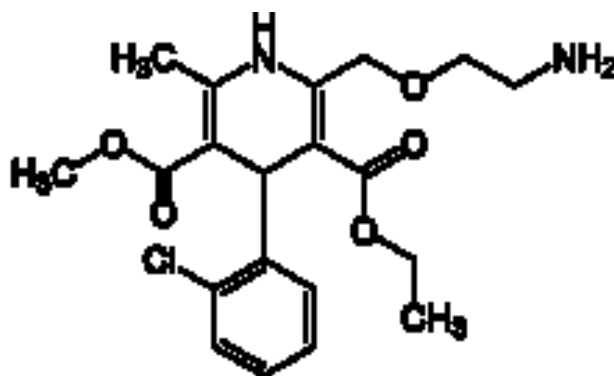
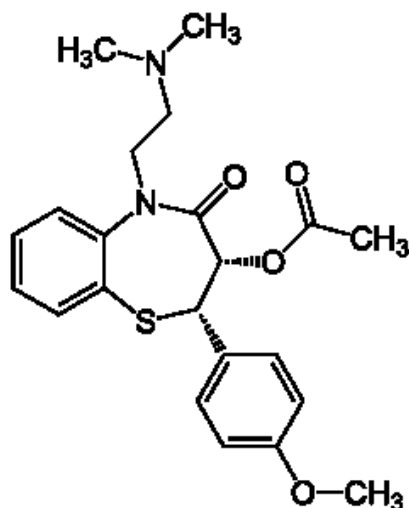
Антагоністи іонів кальцію, залежно від хімічної будови, поділяють на такі групи:

1. Похідні дифенілалкіламіну (верапаміл).
2. Похідні бензотіазепіну (дилтіазем).
3. Похідні дигідропіридину (ніфедипін, амлодипін, нікардипін, ісрадипін, німодипін).
4. Похідні дифенілпіперазину (цинаризин, флунаризин).

Препарати перших двох груп переважно впливають на серце (пригнічують автоматизм синусового вузла, провідність по провідній системі серця), меншою мірою – зменшують тонус периферичних судин. Проявляють антиаритмічну, антиангінальну та гіпотензивну дію.

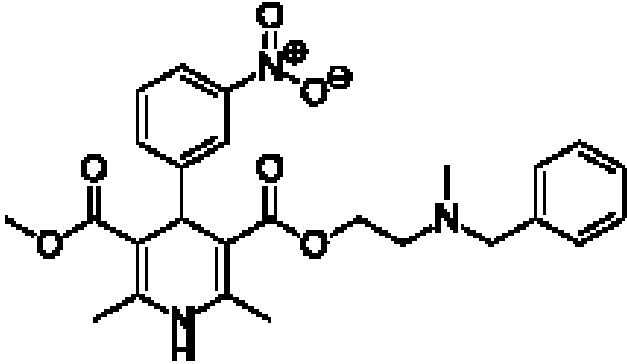
Похідні дигідропіридину (група ніфедипіну) мають значний вплив на тонус периферичних судин, істотно знижують артеріальний тиск і викликають розширення вінцевих судин. Антиаритмічні властивості у них відсутні, насамперед у зв'язку із здатністю викликати рефлекторну тахікардію (в результаті значної вазодилатації).

Ніфедипін (коринфар, фенігидин, адалат) – антагоніст іонів кальцію, який практично не пригнічує провідність у міокарді і має слабку антиаритмічну дію. Максимальна концентрація препарату в крові виникає через 45-60 хв після прийому всередину і через 2-3 хв – при застосуванні під язик. Ефект триває 4-6 год. Лікуюча дія ніфедипіну при ішемічній хворобі серця зумовлена його здатністю розширювати спазмовані вінцеві судини, зменшувати навантаження на серце шляхом зниження артеріального тиску. Препарат збільшує кровотік у зоні ішемії міокарда, гальмує агрегацію тромбоцитів. Застосовується для лікування різних форм стенокардії, особливо тих, що супроводжуються коронарспазмом. Призначають по 1-2 таблетки 3 рази на день. При застосуванні ніфедипіну можливі запаморочення, головний біль, серцебиття, почервоніння шкіри.



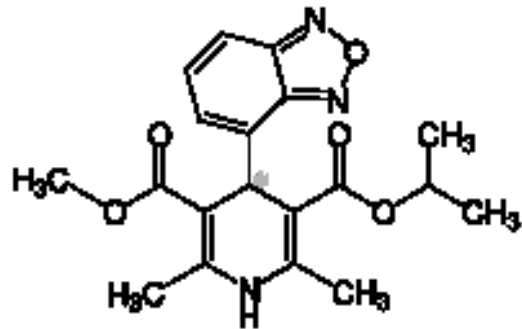
Дилтіазем

D-цис-3-Ацетокси-2,3-дигідро-5-[2-(диметиламіно)етил]-2-(2-метоксифеніл)-1,5-бензотіазепін-4(5H)-он



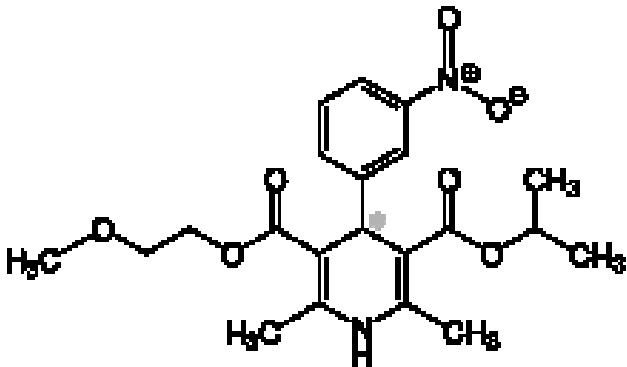
Амлодипін

(±)-2-[(2-аміноетокси)метил]-4-(2-хлорфеніл)-1,4-дигідро-6-метил-3,5-піридин дикарбонової кислоти 3-етил 5-метиловий ефір



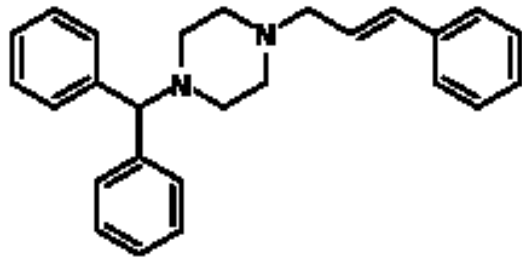
Нікардипін

2-[benzyl(methyl)amino]ethyl methyl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate



Ісрадипін

3-methyl 5-propan-2-yl 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate



Німодипін

3-(2-methoxyethyl) 5-propan-2-yl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

Цинаризин

(E)-1-(Diphenylmethyl)-4-(3-phenylprop-2-enyl)piperazine

На відміну від бета-адреноблокаторів, антагоністи іонів кальцію не погіршують перебіг бронхіальної астми та не викликають інших ускладнень, пов'язаних із блокадою β -адренорецепторів. Іноді при їх застосуванні, особливо антагоністів іонів кальцію – похідних дигідропіридину короткої дії, спостерігається почашання нападів стенокардії. Це пов'язано зі здатністю препаратів викликати тахікардію. Для зменшення цієї побічної дії антагоністи іонів кальцію можна комбінувати з β -адреноблокаторами. При цьому підсилюється їх антиангінальна активність.

В останні роки поширилась і набула загального визнання точка зору, що застосування короткодійних препаратів групи ніфедипіну може бути навіть шкідливим у хворих на ІХС у зв'язку з їхньою здатністю погіршувати прогноз цього захворювання. Від засобів короткої дії вигідно відрізняються антагоністи іонів кальцію – похідні дигідропіридину II покоління (амлодипін, ісрадипін, нікардипін тощо). У зв'язку з довшим розвитком і більшою тривалістю дії, вони

майже не спричиняють тахікардії. Показані для тривалого лікування хворих на стабільну стенокардію. При нестабільній стенокардії вони не показані у зв'язку з тривалим латентним періодом.

Активатори калієвих каналів

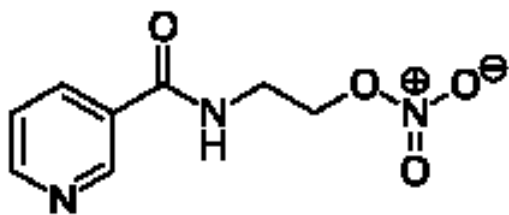
До активаторів калієвих каналів, які застосовуються у хворих на ІХС, належить **нікорандил**. У плазматичних мембранах клітин гладеньких м'язів судин розміщені специфічні калієві канали, які функціонують за принципом зворотного зв'язку: відкриваються при досягненні всередині клітини критично високої концентрації іонів кальцію і навпаки. При їх відкриванні іони калію виходять по каналах з клітини назовні, що супроводжується гіперполяризацією мембрани і зменшенням входження всередину клітини іонів кальцію. Оскільки останні необхідні для скорочення м'язових волокон, виникає розслаблення гладеньких м'язів судин. Нікорандил, активуючи ці Ca^{2+} -залежні калієві канали, спричиняє розслаблення гладеньких м'язів судин із розвитком коронарної, артеріолярної та венозної вазодилатації. При цьому покращується кровопостачання міокарда, зменшується перед- і післянавантаження на серце, що супроводжується зменшенням потреби міокарда у кисні, обмеженням зони ішемічного пошкодження.

Нікорандил проявляє високу лікуючу активність при всіх формах ІХС. Він добре переноситься хворими, не викликає погіршення скоротливої функції міокарда, атріовентрикулярної провідності. При тривалому застосуванні препарату до нього не розвивається толерантність.

Інші препарати з групи активаторів калієвих каналів (міноксидил, діазоксид) використовуються для лікування артеріальної гіпертензії.

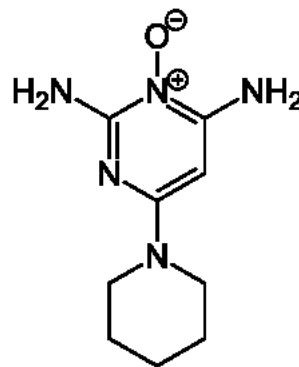
Із засобів антиагрегантної дії у хворих на ІХС найчастіше використовують **кислоту ацетилсаліцилову і тиклопідин**.

Кислота ацетилсаліцилова у дозах 80-100 мг на добу знижує ризик виникнення гострого інфаркту міокарда та зменшує смертність у хворих на ІХС. У багатьох країнах світу її використовують як препарат базисного лікування ІХС, який може застосовуватись роками.



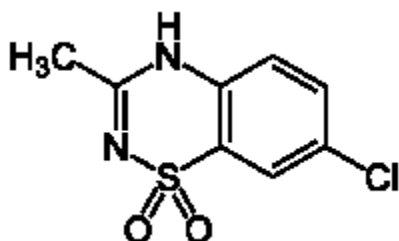
Нікорандил

2-[(pyridin-3-ylcarbonyl)amino]ethyl nitrate



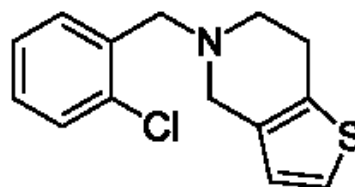
Міноксидил

6-(1-Piperidinyl)pyrimidine-2,4-diamine 3-oxide



Діазоксид

7-Хлор-3-метил-4*H*-1,2,4-бензотіазин 1,1-діоксид



Тиклопідин

5-(2-chlorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine

Тема 2.11. Гіполіпідемічні засоби

Гіполіпідемічні (протигіперліпідемічні, протиатеросклеротичні) засоби запобігають розвитку або сприяють регресії атероматозного процесу.

Існує три класифікації гіполіпідемічних засобів:

- 1) за впливом на різні ланки атеросклеротичного процесу;
- 2) за типом дії;
- 3) за переважним впливом на рівень холестерину і тригліцеридів у крові.

Важливою ланкою атерогенезу є порушення метаболізму і функціонування кінінової системи артеріальної стінки, здатності крові зсідатися. Мішенню для атерогенних ліпідів є стінка судин. Тому гіполіпідемічні засоби повинні прямо чи опосередковано захищати судинну стінку від розвитку в ній атероматозного процесу, тобто бути ангіопротекторами.

Ангіопротектори – це засоби, які поліпшують мікроциркуляцію, знижують проникність стінки судин, зменшують набряк судин, поліпшують метаболічні процеси у стінці судин.

Гіполіпідемічні засоби (ангіопротектори) залежно від переважного впливу на різні ланки атеросклеротичного процесу поділяють на дві групи.

I. Ангіопротектори непрямой дії.

1. Гіполіпідемічні засоби.

А. Гіпохолестеринемічні засоби (переважно знижують рівень холестерину):

- а) інгібітори абсорбції холестерину (холестирамін, поліспонін);
- б) інгібітори синтезу холестерину (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, церивастатин);
- в) засоби, що активізують метаболізм і виведення холестерину з організму (лінетол, ліпостабіл, есенціале, максепа, теком).

Б. Засоби, що переважно знижують рівень тригліцеридів (гемфіброзил, безафібрат, етофібрат, клофібрат, ципрофібрат, фенофібрат, кислота нікотинова та її похідні).

2. Антікоагулянти (гепарин).

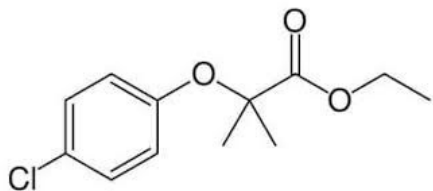
3. Антіагреганти (дипіридамо́л – курантил, кислота ацетилсаліцилова, ін.)

II. Ангіопротектори прямої дії.

1. Ендотеліотропні засоби (пармідин та ін.)

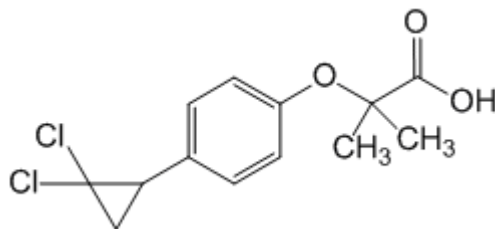
2. Блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, ніфедипін та ін.).

3. Антиоксиданти (токоферолу ацетат, кислота аскорбінова, рутин, кислота глутамінова, цистеїн, метіонін та ін.).



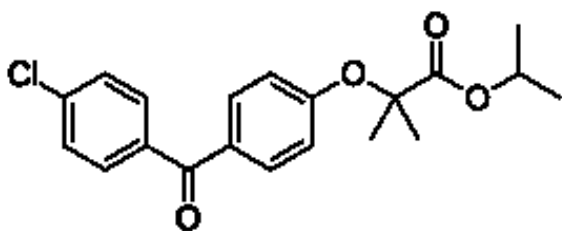
Клофібрат

Етил 2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропіонат



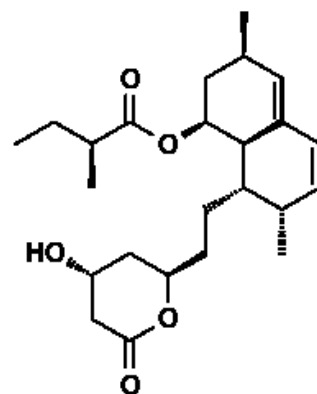
Ципрофібрат

(RS)-2-[4-(2,2-дихлорциклопропіл)фенокси]-2-метилпропанова кислота



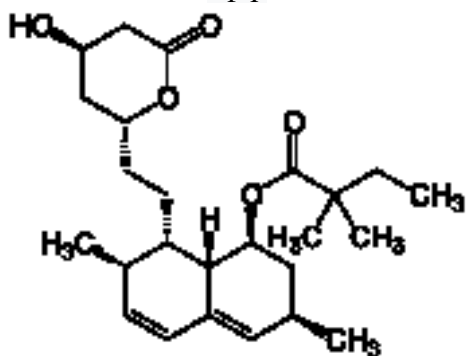
Фенофібрат

2-[4-(4-Хлорбензоїл)фенокси]-2-метилпропанової кислоти 1-метилетиловий ефір



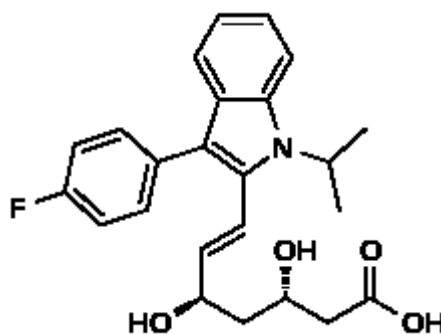
Ловастатин

(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxooxan-2-yl]ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl (2S)-2-methylbutanoate



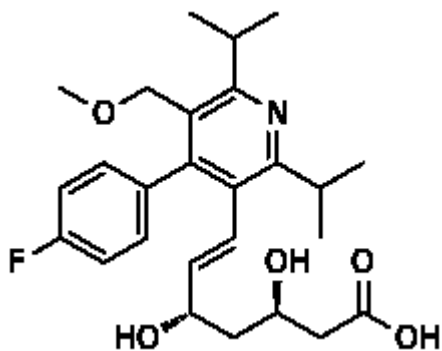
Симвастатин

(1S,3R,7S,8S,8aR)-8{2-[(2R,4R)-4-гідрокси-6-оксотетрагідро-2H-піран-2-іл]етил}3,7-диметил-1,2,3,7,8,8a-гексагідронафтален-1-іл-2,2-диметил-бутаноат



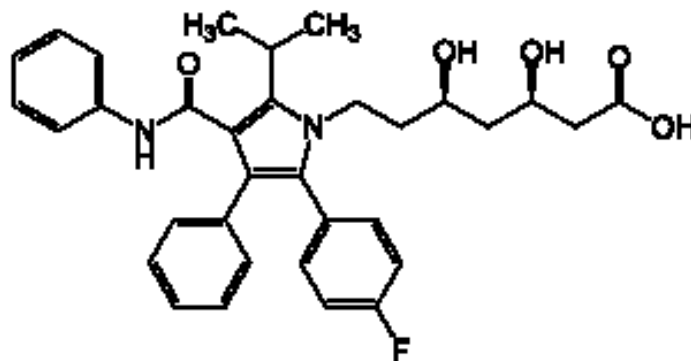
Флувастатин

(3R,5S,6E)-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid



Церивастатин

(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-5-(methoxymethyl)-2,6-bis(propan-2-yl)pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid



Аторвастатин

(*R*(*R***R**)-)-2-(4-флуорфеніл)-β-,Δ-дигідрокси-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-((феніламіно) карбоніл)-1*H*-пірол-1-гептанова кислота

Тема 2.12. Антиоксиданти

Антиоксиданти – це речовини, які пригнічують вільнорадикальне окиснення ліпідів. Природні антиоксиданти рослинного походження називаються біоантиоксидантами. Засоби цієї групи поділяють на антиоксиданти прямої дії і непрямі.

1. Антиоксиданти прямої дії (токоферолу ацетат, поліфеноли, кислота аскорбінова, церуло-плазмін, супероксиддисмутаза) – це речовини, які пригнічують утворення вільних радикалів у молекулі або поновлюють ендогенну антиоксидантну систему.

2. Антиоксиданти непрямі дії (кислота глутамінова, метіонін, цистеїн, предуктал, емоксипін, дибунол, натрію селеніт та ін.) сприяють підвищенню рівня глутатіону, який поновлює оксидні форми тканинних оксидантів, або активності пероксидаз (натрію селеніт), які інактивують пероксиди і гідропероксиди.

Ангіопротекторна дія антиоксидантів як гіполіпідемічних (протиатеросклеротичних) засобів зумовлена їх впливом на пероксидні, ліпідемічні і тромбогенні механізми атерогенезу. Внаслідок гальмування пероксидного окиснення ліпопротеїдів плазми крові, ліпідів і фосфоліпідів ендотелію артеріальної стінки вони захищають судини від ураження. Гіполіпідемічний ефект під їх впливом розвивається за рахунок зменшення синтезу і значною мірою прискорення катаболізму холестерину. Одночасно вони зменшують утворення тромбоксану A₂ і пригнічують тромбогенну ланку атерогенезу. Антиоксиданти запобігають розвитку основних чинників атеросклерозу: деструктивним змінам в еластичних волокнах судин, а також процесам інфільтрації ліпідів, фіброзу і кальцинозу.

Протиатеросклеротичний ефект антиоксидантів непрямої дії зумовлений також тим, що вони виступають як ліпотропні чинники, беруть участь у біосинтезі фосфоліпідів у печінці й окисненні в ній жирних кислот.

Лікування препаратами антиоксидантів доцільно проводити курсами протягом 2-3 місяців у зимово-весняний період, коли значно зменшено надходження біоантиоксидантів з їжею.

Серед антиоксидантів особливе місце займають біоантиоксиданти, які функціонують у живому організмі, регулюють ступінь несприятливого впливу вільнорадикального окислення на більшість метаболічних процесів. Біоантиоксиданти поділяють на дві групи – жиророзчинні та водорозчинні.

Класифікація антиоксидантів:

I. Жиророзчинні:

1. **Вітаміни** (токоферолі, ретинол, каротиноїди, філохінони);
2. **Фосфоліпіди** (лецитини, холінфосфатиди);
3. **Коферменти** (убіхінон Q);
4. **Стероїди** (стерини).

II. Водорозчинні:

1. **Вітаміни** (аскорбінова кислота, піридоксаль, ніацин, кахетін, антоціани, флавонони, халкони);
2. **Сірковмісні сполуки** (цистеїн, цистин, метіонін, глютамін);
3. **Ізофлавоноїди** (діадзеїн, геністеїн, гліцитеїн та інші);
4. **Біогенні аміни** (серотонін, гістидин, ацетилхолін);
5. **Ферменти** (супероксиддисмутази);
6. **Мікро- і макроелементи** (селен, цинк, кальцій, залізо);
7. **Індоли** (індол-3-карбоніл, індоксил, ізатин).

Антиоксидантна система клітин включає три рівні захисту. Перший рівень забезпечується металозв'язуючими протеїнами та ферментами, що запобігають утворенню вільних радикалів. На другому рівні діють антиоксиданти, які здатні розривати ланцюгові вільнорадикальні реакції: вітаміни А, Е, С, каротиноїди, убіхінони, глутатіон, сечовина та ін.

Два рівні антиоксидантного захисту не здатні перешкодити ушкодженню деяких біологічних молекул. Завдання третього рівня є відновлення ушкоджених молекул. На цьому рівні діють ферменти – протеази, ліпази та ін. Кінцевим підсумком дії біоантиоксидантів є створення оптимальних умов для метаболізму та забезпечення нормального росту клітин і тканин.

До біоантиоксидантів відносять аскорбінову кислоту, флавоноїди, біогенні аміни, сірковмісні сполуки, ферменти-антиоксиданти, мікроелемент селен, токоферолі, вітамін А та його попередники, фосфоліпіди.

Аскорбінова кислота є важливим компонентом біологічної антиоксидантної системи, функціональна дія якої тісно пов'язана з глутатіоном і токоферолом.

Механізм гальмування процесів мікросомального окислення вітаміном С пов'язаний з його електронно-донорними властивостями – аскорбат виступає як синергіст інших природних антиоксидантів, підтримуючи їх у відновленому стані і тим самим сприяє обриванню процесу вільно радикального окислення.

Флавоноїди проявляють високу антиоксидантну активність (катехіни, лейкоантоціани, флавоноли, флаволи), завдяки їх здатності акцептувати вільні радикали, хелатувати іони металів, що каталізують процеси окислення та сприяють дії ферментів, які беруть участь у першій ланці захисту від активних вільних радикалів. Флавоноїди підвищують активність аскорбінової кислоти, захищають її та адреналін від окислювального розщеплення. Однією із найбільш цінних властивостей флавоноїдів є корекція метаболізму арахідонової кислоти в організмі, яка здійснюється шляхом інгібування ліпоксигену.

Різноманітна біологічна активність флавоноїдів є підставою для створення харчових добавок функціонального призначення.

Біогенні аміни – продукти декарбоксілювання амінокислот, що мають досить високу біологічну активність (серотонін, ацетилхолін, гістамін). Біологічна дія серотоніну залежить від наявності в його молекулі гідроксильної групи. Ацетилхолін є медіатором передачі нервових імпульсів від нервових волокон на м'язи, гістамін виконує роль медіатора і стимулює утворення соляної кислоти у слизовій оболонці шлунку.

Сірковмісні сполуки, які утворюються із амінокислот (цистеїн, цистин, метіонін), виконують специфічні функції в обміні речовин і, в той же час, є важливим інструментом антиоксидантної системи.

Церулоплазмін (ЦП) – мідьвмісний білок α -глобулінової фракції сироватки, який окислює поліфеноли, біогенні аміни, а також перетворює залізо двовалентне у тривалентне. Він проявляє супероксиддисмутазну активність, але на відміну від СОД, захищає внутрішньоклітинні структури та ліпідновмісні біоструктури крові від ушкоджувальної дії вільних радикалів.

Мікроелемент селен як есенціальний компонент їжі почали розглядати в середині ХХ сторіччя. Селен характеризується вираженими антиоксидантними властивостями, що дозволяє використовувати його для профілактики онкологічних захворювань. Стимулюючи утворення антитіл, селен підвищує імунну реактивність організму.

Активність селену підвищується в присутності вітамінів Е, А і С. Добова потреба дорослої людини у селені складає – 150-200 мкг. Головним джерелом селену в харчуванні людини є зернові, особливо пшениця (зародки). Перспективним об'єктом для біотехнологічного отримання селену з метою його використання у харчових цілях є простіші гриби, дріжджі, одноклітинні водорості, зокрема спіруліна.

Вітамін Е (токоферол). Під загальною назвою вітамін Е – це об'єднана група токоферолів, які позначаються буквами грецького алфавіту: α , β , γ , Δ та ін. і відрізняються числом та місцем розміщення метильних груп у С5, С7, С8.

Найбільш важливим джерелом токоферолів є рослинні олії. У соняшниковій олії містяться переважно α -токоферолі, тоді як у кукурудзяній і соєвій вітамін Е на 90 % складається з γ - і Δ -токоферолів з високою антиоксидантною активністю.

Токоферолі відіграють важливу роль в окислювально-відновних процесах організму. Біологічна дія токоферолів зумовлена тим, що вони проявляють антиоксидантні властивості й запобігають надмірному окисленню ліпідів в організмі, утворенню пероксидів ліпідів та нагромадженню в тканинах вільних радикалів. Найвища антиоксидантна активність притаманна Δ - і γ -токоферолам, які складають близько 90 % усіх токоферолів організму людини.

Добова потреба у токоферолах становить близько 20-30 мг, з них половина припадає на α -токоферол.

Вітамін А та його попередники – каротиноїди. За хімічною природою каротиноїди є поліненасиченими сполуками терпенового ряду. Їх поділяють на каротиноїди вуглеводні, С₄₀ – ксантофіли, гемо-, апо- та норкаротиноїди. Серед каротиноїдів найважливіше значення мають α -, β -, γ - та ε -каротини, які відрізняються будовою та біологічною активністю.

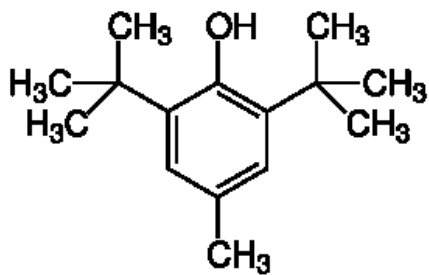
Вітамін А як оксидант, гальмує перетворення сульфгідрильних груп у дисульфідні, приймає участь у синтезі глікопротеїдів, впливає на метаболізм мембранних фосfolіпідів, проявляє антимурагенні властивості, запобігає канцерогенній дії бензпірену та інших токсичних речовин.

Бета-каротин і вітамін А є достатньо активними акцепторами вільних радикалів.

Фосfolіпід – це складні ефіри гліцерину й жирних кислот, які містять фосфорну кислоту і азотовмісну сполуку. Важливими представниками фосfolіпідів є фосфатидилхоліни, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерини, плазмолігени, фосфатидилінозити, сфінгомієліни. Фізіологічна роль фосfolіпідів визначається тим, що вони входять до складу білково-ліпідних комплексів мембран, мітохондрій, лізосом та інших клітинних органел.

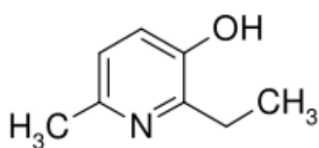
На антиокислювальні властивості й показники активності фосfolіпідів впливає склад жирних кислот. Наприклад, фосfolіпід, який вміщує насичені жирні кислоти з довгим ланцюгом, має більш високі значення антиокислювальної активності.

Фосfolіпідні фракції відомі як антиоксиданти. Лецитин – як харчова антиоксидантна добавка вперше була прийнята до виробництва у США. Лецитини (фосфатидилхоліни) беруть участь у побудові важливих клітинних структур та в чисельних метаболічних реакціях. Вони гальмують пероксидацію ліпідів, уповільнюють процес окислення.



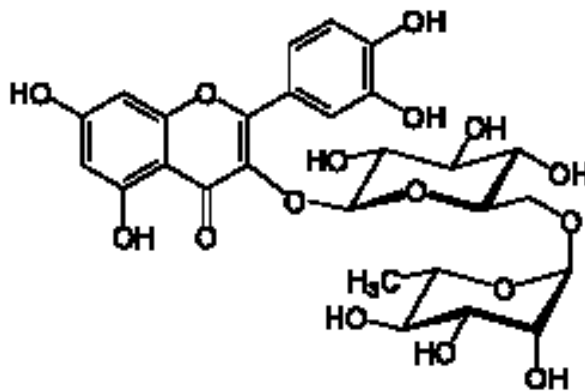
Дибунол

2,6-ди-третбутил-4-метил-фенол



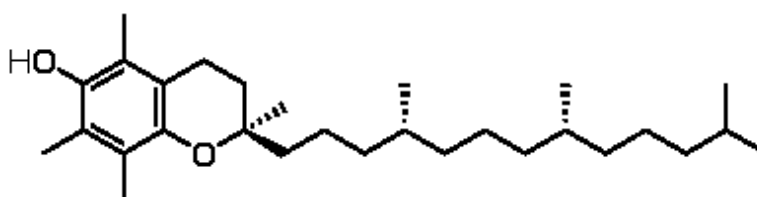
Мексидол

2-Етил-6-метил-3-гідроксипіридин



Рутин

2-(3,4-дигідроксифеніл)-5,7-дигідрокси-3-
 {[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-тригідрокси-6-
 ([(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-тригідрокси-6-метилоксан-2-
 ил]окси) метил)оксан-2-іл]окси}-4*H*-хромен-4-он



Токоферол

(2*R**S*,4'*R**S*,8'*R**S*)2,5,7,8-Тетраметил-2-(4',8',12'-
 триметилтридецил)хроман-6-іл

Тема 2.13. Діуретичні засоби

Діуретик – це будь-яка речовина, яка викликає діурез, тобто прискорене виведення рідини з організму. До них також відносяться **сечогінні препарати**, які викликають примусовий діурез. Існує декілька категорій діуретиків, усі з яких прискорюють виведення рідини з організму через нирки, зменшуючи вміст в порожнинах тіла, однак кожен у свій, відмінний від інших, спосіб. Протилежно діуретику є антидіуретик, як от вазопресин, функцією якого є, навпаки, утримання води в організмі.

Медичні застосування

Практичне значення має класифікація діуретиків, за якою розрізняють:

- препарати, які впливають на функцію епітелію ниркових каналців – дихлотіазид, фуросемід, кислота етакринова, діакарб;
- калійзберігальні діуретики – триамтерен, спіронолактон;
- осмотичні діуретики – маніт, сечовина.

За здатністю гальмувати реабсорбцію Na^+ в ниркових каналцях (отже і за силою дії) діуретики поділяють на такі групи:

- сильні (гальмують реабсорбцію на 10-20 %) – фуросемід, кислота етакринова, маніт;
- середньої сили дії (гальмують реабсорбцію на 5-8 %) – дихлотіазид;

- слабкі діуретики (гальмують реабсорбцію не більше як на 3-5 %) – спіронолактон, триамтерен.

За тривалістю дії їх поділяють також на три групи:

- екстреної дії – маніт, фуросемід, кислота етакринова;
- середньої дії – дихлотіазид, триамтерен;
- повільної але тривалої дії – спіронолактон.

Альтернативна класифікація

За локалізацією та механізмом дії:

1. Засоби, що діють на рівні клітин ниркових каналців.

1.1. Засоби, що діють на рівні апікальної мембрани:

1.1.1. Конкуренти за переносник натрію [β -білок-переносник] (триамтерен, амілорид).

1.1.2. Антагоністи альдостерону – блокатори продукції β -білкапереносника (спіронолактон).

1.2. Засоби, що діють на рівні базальної мембрани:

1.2.1. Петльові діуретики (фуросемід, кислота етакринова, торасемід).

1.2.2. Тіазидні діуретики (гідрохлортіазид, циклометіазид, оксодолін).

1.2.3. Тіазидоподібні діуретики (індапамід, клопамід, хлорталідон).

1.3. Інгібітори карбоангідрази (діакарб).

1.4. Осмотичні сечогінні засоби (маніт, сечовина).

1.5. Позаниркові сечогінні засоби, котрі реалізують свою дію через підвищення кровообігу взагалі і у нирках зокрема (теобромін, теофілін, еуфілін та ін.).

1.6. Препарати рослинного походження, котрим притаманна діуретична дія (хвощ польовий, листя мучниці, бруньки берези, листя ортосифону, ягоди суниць та ін.).

2. За силою дії діуретичних засобів (за інтенсивністю екскреції йонів Na^+).

2.1. Засоби потужної діуретичної дії (англ. *high-ceiling diuretics*) – гальмують реабсорбцію Na^+ на 10-20 % – швидкість сечовиділення понад 8 мл/хв – фуросемід, торасемід, кислота етакринова, клопамід, осмотичні діуретики (маніт, сечовина).

2.2. Засоби середньої сили дії (англ. *low-ceiling diuretics*) – гальмують реабсорбцію на 5-10 % – тіазиди та тіазидоподібні: гідрохлортіазид, індапамід.

2.3. Засоби слабкої дії – гальмують реабсорбцію на 3 % – спіронолактон, діакарб, триамтерен, амілорид, ксантини (теофілін, теобромін, еуфілін), препарати лікарських рослин (листя мучниці, листя ортосифону, березові бруньки та ін.).

3. За швидкістю настання сечогінного ефекту.

3.1. Швидкої (екстреної) дії (максимальний ефект настає через кілька хвилин) – фуросемід, кислота етакринова, маніт.

3.2. Помірної швидкої дії (початок дії розвивається через 1-2 до 4 години) – діакарб, теофілін, еуфілін, амілорид, циклометіазид, клопамід, оксодолін.

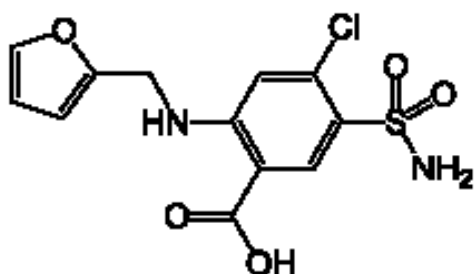
3.3. Повільної дії (початок прояву клінічної дії через 48-120 годин) – спіронолактон, канреонат натрію.

4. За тривалістю сечогінної дії.

4.1. Короткої дії (4-8 год) – фуросемід, торасемід, кислота етакринова, маніт, сечовина.

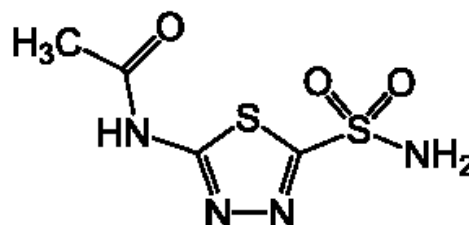
4.2. Середньої тривалості дії (8-14 год) – діакарб, триамтерен, амілорид, гідрохлортіазид, теофілін, еуфілін, торасемід, індапамід, клопамід.

4.3. Тривалої дії (кілька діб) – спіронолактон, хлорталідон.



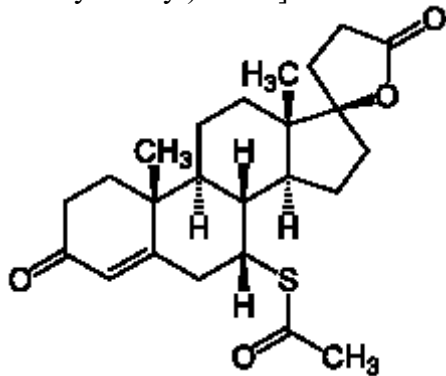
Фуросемід

5-(aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylmethyl)amino]benzoic acid



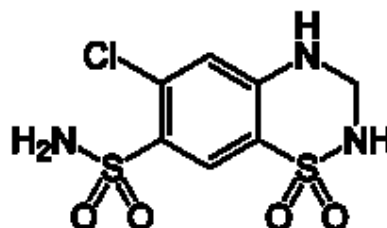
Діакарб (Ацетазоламід)

N-[5-(Аміносультфоніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]ацетамід



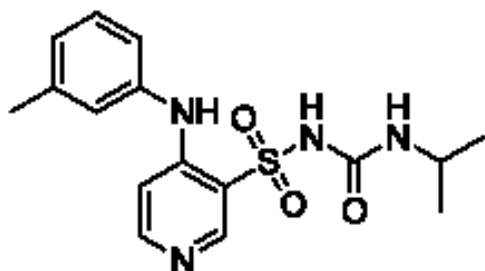
Спіронолактон

7 α -Acetylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone



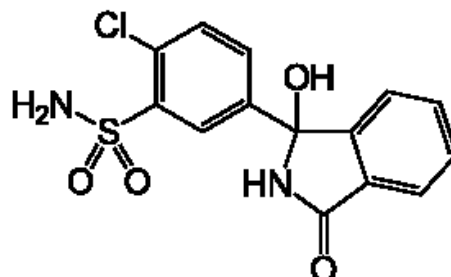
Гідрохлортіазид

6-chloro-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide



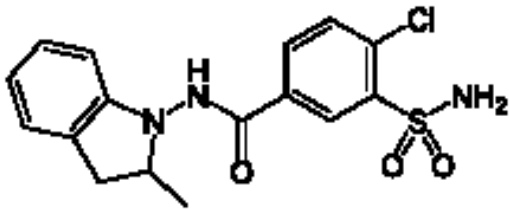
Торасемід

N-[(isopropylamino)carbonyl]-4-[(3-methylphenyl)amino]pyridine-3-sulfonamide



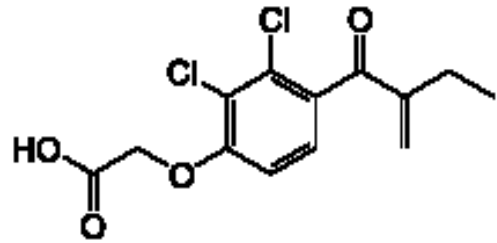
Хлорталідон

2-хлор-5-(2,3-дигідро-1-гідрокси-3-оксо-1H-ізоіндол-1-іл) бензолсульфонамід



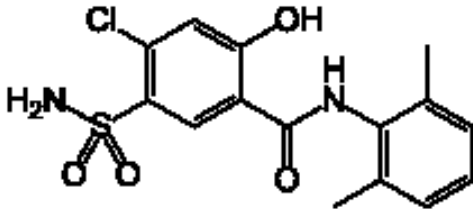
Індапамід

4-chloro-N-(2-methyl-2,3-dihydroindol-1-yl)-3-sulfamoylbenzamide



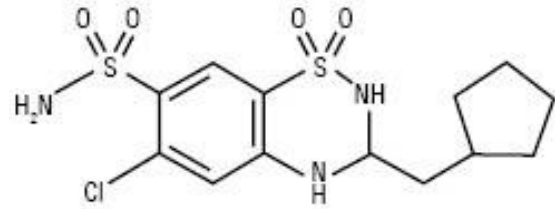
Кислота етакринова

2-[2,3-dichloro-4-(2-methylidenebutanoyl)phenoxy] acetic acid



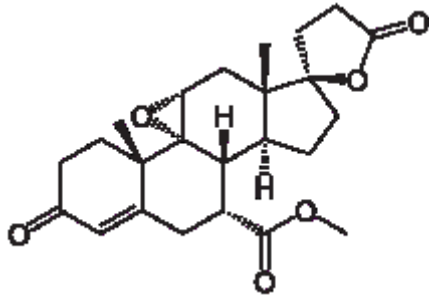
Ксипамід

4-chloro-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-hydroxy-5-sulfamoylbenzamide



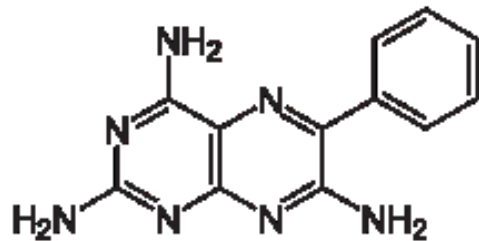
Циклометіазид

7-сульфамойл-6-хлор-3-циклопентилметил-3,4-дигідро-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид



Еплеренон

pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo, γ -lactone, methyl ester (7 α ,11 α ,17 α)



Тріамтерен

6-Фенілптеридин-2,4,7-триамін

Тема 2.14. Засоби, що впливають на агрегацію тромбоцитів і згортання крові

2.14.1. Засоби, що підвищують згортання крові (коагулянти, гемостатики, антигеморагічні, кровоспинні засоби)

Коагулянти (гемостатики, кровоспинні, антигеморагічні) – засоби, які підвищують згортання крові і сприяють тромбоутворенню, їх застосовують для зупинки кровотеч.

Класифікація коагулянтів (гемостатиків)

Препарати крові людини та фактори згортання крові	Інгібітори фібринолізу	Стимулятори агрегації (склеювання) тромбоцитів	Препарати вітамінів та лікарських рослин
Фібриноген	Кислота амінокапронова	Дидинон (етамзилат)	Вікасол

Тромбін Тахокомб Губка гемостатична Аймафакс (фактор IX) Кальцію хлорид Кальцію глюконат	Контрикал (траскопан) Кислота амінометилбензойна (амбен, памба)	Карбазохром (андроксон)	(менадіон) Листя кропиви дводомної Арніка Трава водяного перцю Деревій
---	--	-------------------------	--

Фібриноген – препарат плазми крові людини для внутрішньовенного крапельного введення. Випускають у вигляді порошку, який розводять безпосередньо перед уведенням бідистильованою водою.

Показання до застосування: для зупинки масивних кровотеч у хірургії, акушерстві, травматології.

Тромбін – препарат плазми крові для місцевого застосування у формі порошку, який розводять ізотонічним розчином натрію хлориду. Використовують тільки місцево для зупинки капілярних і паренхіматозних кровотеч (при черепно-мозкових операціях, операціях на печінці, нирках та ін.). При кровотечах із великих судин тромбін не використовують.

Вікасол (менадіон) – синтетичний водорозчинний аналог вітаміну К. Підвищує синтез протромбіну в печінці. Початок дії препарату – через 16-20 год.

Показання до застосування: для лікування всіх видів хронічних кровотеч (капілярних і паренхіматозних), підготовки хворого до операцій, профілактично на останніх термінах вагітності для запобігання кровоточивості в немовлят та ін.

Побічний ефект: тромбоемболія.

Кальцію хлорид – препарат кальцію, що сприяє згортанню крові, знижує проникність судинної стінки. Застосовують для зупинки кровотеч у хірургії, акушерстві і гінекології, травматології.

Амінокапронова кислота (амікар) – антифібринолітичний засіб, який пригнічує активність фібринолізу (розсмоктування утвореного тромбу). Має протиалергійні та дезінтоксикаційні властивості.

Швидко виводиться з організму (через 4 год).

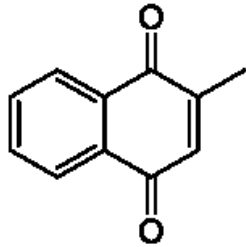
Показання до застосування: для зупинки кровотеч, зумовлених підвищенням фібринолізом (під час будь-яких операцій, при передчасному відшаруванні плаценти та ін.).

Побічні ефекти: головний біль, запаморочення, нудота, діарея, запалення верхніх дихальних шляхів, ортостатична гіпотензія, судоми.

Етамзилат (дицинон) – кровоспинний засіб, який прискорює агрегацію (склеювання) тромбоцитів. Знижує проникність капілярів. При внутрішньовенному введенні дія настає через 5-15 хв і триває 4-6 год.

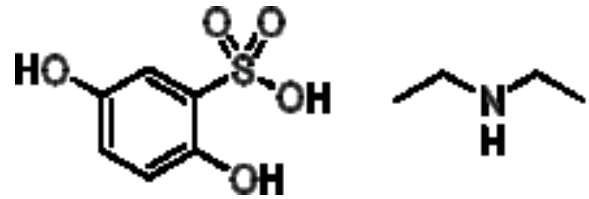
Показання до застосування: кровотечі будь-якого походження.

Побічні ефекти: не виявлені.



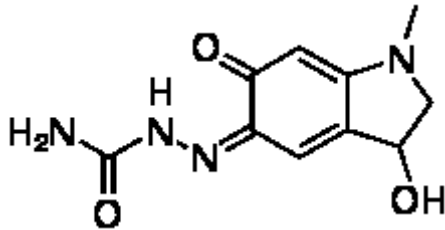
Вікасол

2-Метилнафталін-1,4-діон



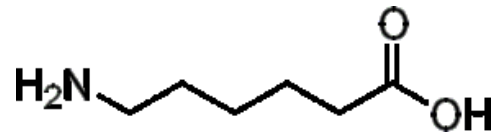
Етамзилат

2,5-Дигідроксibenзолсульфонова кислота з діетиламіном



Карбазохром

(3-Hydroxy-1-methyl-6-oxo-2,3-dihydroindol-5-ylidene)amino]urea



Амікар

6-Аміногексанова кислота

2.14.2. Засоби, що знижують згортання крові

Антикоагулянти – засоби, які знижують згортання крові, запобігають тромбоутворенню.

Гепарин – антикоагулянт прямої дії, запобігає утворенню факторів згортання крові. Після введення гепарину пригнічення згортання крові настає негайно і продовжується протягом 2-3 год (при підшкірному введенні – до 6 год).

Показання до застосування: для запобігання і обмеження тромбоутворення при інфарктах міокарда, тромбозах, емболіях, переливанні крові, операціях на серці і судинах тощо.

Побічні ефекти: алергійні реакції, ціаноз, головний біль, рідко – гематурія та крововиливи, серцево-судинна недостатність.

Класифікація препаратів, що знижують згортання крові

Антикоагулянти	Фібринолітичні засоби	Антиагреганти
<p>1. Прямої дії</p> <p>Гепарин Далтепарин (фрагмін) Еноксапарин (клексан) Надропарин (фраксипарин) Ревіпарин (кліварин) Тропарин Беміпарин (цибор)</p> <p>2. Непрямої дії (антагоністи вітаміну К)</p> <p>Феніндіон (фенілін) Варфарин (фарин)</p>	<p>Стрептокіназа (кабікіназа, авелізін, стрептаза) Альтеплаза (актилізе) Фібринолізин (плазмін)</p>	<p>Кислота ацетилсаліцилова (кардіомагніл, аспекард, аспірин кардіо, полокард, екорин) Дипіридамол (курантил, персантин, тромбоніл) Тиклід (тиклопідин, аклотин, іпатон) Ібупрофен</p>

Аценокумарол (синкумар) Пелеатан Неодикумарин		
---	--	--

Далтепарин (фрагмін) – антикоагулянт прямої дії, низькомолекулярний гепарин, виділений зі слизової оболонки тонкої кишки свині. Біодоступність становить до 90 %, діє протягом 2 год.

Показання до застосування: профілактика тромбоемболічних ускладнень при тривалому проведенні гемодіалізу чи гемофільтрації у хворих з гострою та хронічною нирковою недостатністю, гострий тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії тощо.

Побічні ефекти: тромбоцитопенія, кровотечі, алергійні реакції, рідко – алопеція (облисіння), некроз шкіри.

Феніндіон (фенілін) – антикоагулянт непрямої дії, антагоніст вітаміну К; порушує біосинтез факторів згортання крові в печінці. Дія препарату розвивається повільно, початок дії спостерігається через 8-10 год, максимум дії – через 24-30 год, тривалість – до 48 год.

Показання до застосування: для профілактики розвитку та лікування хворих з тромбозом, емболією, тромбофлебітом, інсультом, інфарктом міокарда, серцевою недостатністю.

Побічні ефекти: кровотечі, нудота, блювання, шкірний висип, гепатит, забарвлення шкіри на долонях у помаранчевий колір, сечі – у рожевий.

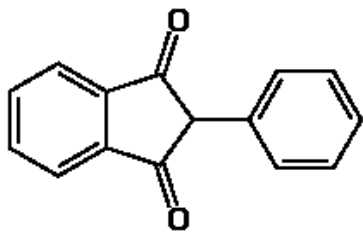
Стрептоліаза (стрептокіназа, кабікіназа, авелізін) – фібринолітичний препарат, фермент, що отримують із культури гемолітичного стрептокока. Стимулює утворення натурального фібринолізину. Як і препарат фібринолізин, він має властивість розсмоктувати свіжий тромб.

Показання до застосування: проведення термінової терапії у хворих з тромбозом вен та артерій, ранньою стадією інфаркту міокарда, тромбоемболією легеневої артерії.

Побічні ефекти: алергійні реакції, підвищення температури тіла тощо.

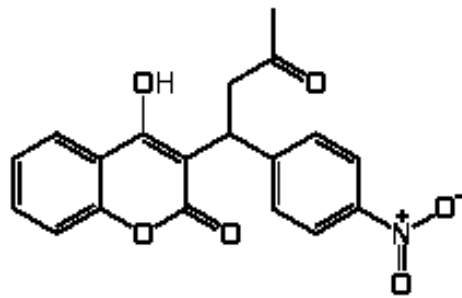
Кислота ацетилсаліцилова – ненаркотичний анальгетик, що має властивість гальмувати початкову фазу тромбоутворення (синтез тромбоксану А₂). Ця дія проявляється лише в разі вживання препарату у невисоких дозах (0,08-0,3 г) протягом тривалого часу.

Показання до застосування: для профілактики тромбоутворення у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, тромбозом судин сітківки, порушенням мозкового кровообігу.



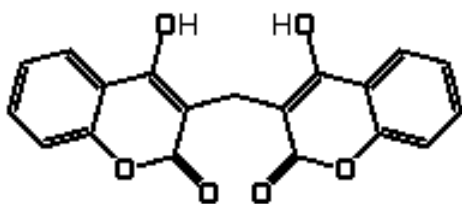
Феніндіон

2-phenyl-1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione



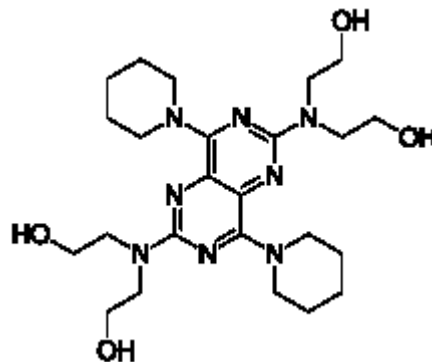
Аценокумарол

(*RS*)-4-hydroxy-3-[1-(4-nitrophenyl)-3-oxobutyl]-2*H*-chromen-2-one



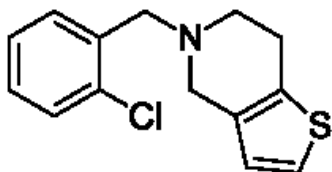
Дикумарин

2-Гідрокси-3-[(2-гідрокси-4-оксохромен-3-іл)метил]хромен-4-он



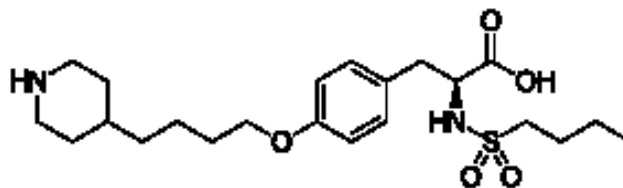
Дипіридамол

2,2',2'',2'''-(4,8-di(piperidin-1-yl)pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine-2,6-diyl)bis(azanetriyl)tetraethanol



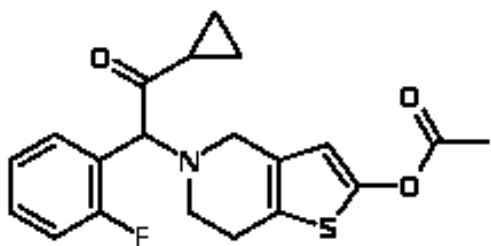
Тиклопідин

5-(2-chlorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine



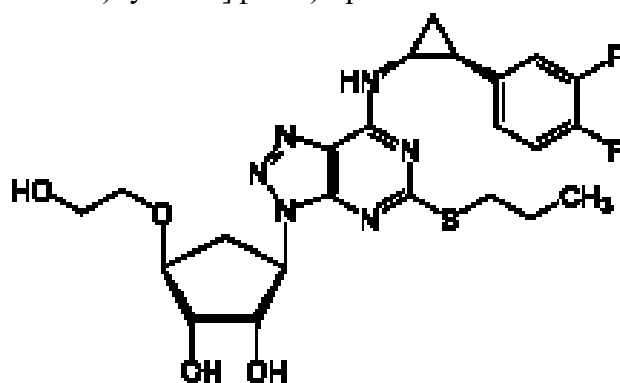
Тирофібан

(*S*)-2-(бутилсульфонаміно)-3-(4-[4-(піперидин-4-іл)бутоксифеніл]пропанова кислота



Прасугрель

(*RS*)-5-[2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-2-yl acetate



Тікаглероп

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-Difluorophenyl)cyclopropylamino]-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyethoxy)cyclopentane-1,2-diol

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Основна література

1. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2014. Т.1. 1128 с.; Т.2. 724 с.; Т.1. 732 с.
2. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.: за ред. П.О. Безуглого. Вінниця: Нова книга, 2017. 456 с.
3. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищих навчальних закладів / І.С. Гриценко, С.Г. Таран, Л.О. Перехода та ін.; за заг. ред. І.С. Гриценка. Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. 552с.
4. Цуркан О.О., Ніженковська І.В., Глушаченко О.О. Фармацевтична хімія. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами: навч. посіб., 3-є видання. К.: ВСВ «Медицина», 2019. 152 с.
5. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.С. Гриценко та ін.; за заг. ред. В.А. Георгіянц. Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. 552 с.

Допоміжна література

1. Фармацевтична хімія лікарських засобів неорганічної природи: навчально-методичний посібник / уклад. В.О. Мінаєва. Черкаси: Вид. від. Чабаненко Ю.А., 2019. 212 с.
2. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія: навчальний посібник. Вінниця: ТОВ «Нілан–ЛТД», 2018. 194 с.

Навчально-методичне видання

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ

Частина II

Укладачі: **Кадикало Елла Максимівна**

Салієва Леся Миколаївна

Голота Сергій Миколайович

Друкується в авторській редакції

Підписано до друку 25. 11. 2022. Формат 60×84 ¹/₁₆
Ум. друк. арк. 5.31. Зам. № 125. Тираж 50
Папір офсетний. Гарнітура Times. Друк офсетний
Друк П “Зоря–плюс” ВОО ВОІ СОІУ
43025, м. Луцьк, вул. Степана Бандери, 20
Свідоцтво гол. упр. внутр. політики
та зв’язків з громад. Волиноблдержадміністрації
ВЛн № 49 від 17.10.2011 р.