

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

**Кафедра клінічної фармакології, фармації,
фармакотерапії і косметології**

**Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О.,
Саржевська А.В.**

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

(Змістовний модуль 2, VIII семестр)

Навчально-методичний посібник для підготовки до практичних занять для студентів 4 курсу фармацевтичного факультету спеціальності «Фармація»

Запоріжжя – 2018

УДК 615.2(075.8)

Ф 24

*Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол №__ від «__»_____ 2018 р.)*

Автори:

Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О., Саржевська А.В.,

Рецензенти:

*І. М. Фуштей - д.мед.н., професор, проректор з наукової роботи
ДЗ «ЗМАПО»*

*С. Я. Доценко - д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3
ЗДМУ;*

Клінічна фармація. Змістовний модуль 2, VIII семестр: навч.-метод. посіб. для студентів вищ. навч. за-кладів. / О. В. Крайдашенко, О.О. Свинтозельський, М.О. Саржевська А.В. – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2018. – 181 с

У навчально – методичному посібнику, відповідно до програми з клінічної фармації, на сучасному рівні представлені основні симптоми й синдроми патології дихальної системи, «загрозливі» симптоми, які потребують корекції лікаря, етіологія, патогенез і клінічна картина захворювань, сучасні підходи до медикаментозного лікування і профілактики цих патологічних станів. Дана порівняльна характеристика і клінічна фармакологія сучасних лікарських засобів для корекції патології органів дихальної системи. Посібник призначений для студентів фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів, провізорів, клінічних провізорів, фармацевтів.

©Колектив авторів, 2018.

©Запорізький державний медичний університет, 2018.

Зміст

| | |
|---|-----|
| Введення. | 4 |
| 1. Клінічна фармація в пульмонології. Симптоми і синдроми при основних захворюваннях органів дихання. | 6 |
| 1.2. Гострий бронхіт | 12 |
| 1.3. Пневмонія | 13 |
| 1.3. Бронхіальна астма | 22 |
| 1.4. Хронічне обструктивне захворювання легень | 27 |
| 2. Клінічна фармація в пульмонології. Основні принципи лікування та клінічна фармакологія лікарських засобів, які використовуються для лікування пневмонії, бронхіту | 44 |
| 2.1. Противірусні ЛЗ. | 48 |
| 2.2. Антибактеріальні ЛЗ. | 55 |
| 2.2.1. Пеніциліни | 57 |
| 2.2.2. Цефалоспорини | 67 |
| 2.2.3. Макроліди | 79 |
| 2.2.4. Фторхінолони | 85 |
| 2.2.5. Аміноглікозиди | 93 |
| 2.2.6. Антибіотики аліциклічної будови і їх напівсинтетичні аналоги (тетрацикліни) | 99 |
| 2.2.7. Лінкозаміди | 104 |
| 2.2.8. Карбапенеми | 107 |
| 2.2.9. Монобактами | 111 |
| 2.2.10. Глікопептидні антибіотики | 114 |
| 3. Клінічна фармація в пульмонології. Основні принципи лікування та клінічна фармакологія ЛП, які використовуються для лікування бронхіальної астми, хронічної обструктивної хвороби легень, туберкульозу | 129 |
| 3.1. Антимікобактеріальні препарати | 140 |
| 3.2. Бронхолітики | 151 |
| 3.2.1. В ₂ -Адреноміметики | 152 |
| 3.2.2. М-Холінолітики | 158 |
| 3.2.3. Ксантини | 161 |
| 3.3. Використання небулайзерів | 163 |
| 3.4. Інгаляційні глюкокортикостероїди | 164 |
| 3.5. Препарати хромогліцевої кислоти | 172 |
| 3.6. Блокатори лейкотрієнових рецепторів. | 173 |
| Література | 180 |

ВВЕДЕННЯ

Стратегічним напрямом розвитку охорони здоров'я в усьому світі є спрямування всіх галузей медицини на потреби пацієнта. Це положення закріплене в документах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і лежить в основі Програми дій з основних лікарських препаратів, затвердженої Європейським регіональним бюро ВООЗ.

За цією стратегією докорінно змінюється роль фармацевта в системі охорони здоров'я. Основною метою його професійної діяльності є не стільки збільшення асортименту і якості лікарських препаратів на ринку, скільки підвищення ефективності та безпеки лікарської терапії конкретного хворого. Для здійснення цієї мети Міжнародна фармацевтична федерація (МФФ) зобов'язує всіх практикуючих фармацевтів забезпечити кожному хворому належну якість фармацевтичної опіки.

Поняття "фармацевтична опіка" означає в першу чергу залучення фармацевта разом з лікарем до активної діяльності для збереження здоров'я і запобігання захворюваності населення. Фармацевт зобов'язаний і на нього покладається обов'язок забезпечити пацієнта не тільки якісними ліками і виробами медичного призначення, але й сприяти їхньому раціональному використанню. Для цього фармацевт повинен надати хворому повну інформацію про ліки, лікарські форми й особливості їх застосування, вплив на фармакодинамічні ефекти препарату віку, статі, захворювань нирок, печінки тощо, взаємодію ліків з іншими лікарськими препаратами та їжею, можливий несприятливий вплив ліків на організм хворого.

Для здійснення належної фармацевтичної опіки необхідно, щоб провізор володів достатнім обсягом медичних знань, що дозволять йому взаємодіяти з лікарем на рівні "рівноправного терапевтичного партнерства", проводити контрольну функцію з виявлення серед відвідувачів аптеки осіб із «загрозливими» симптомами, які потребують обов'язкового відвідування лікаря, надавати консультативну допомогу хворому при під час відпуску безрецептурних препаратів для самолікування.

Теоретичною базою при проведенні консультативної роботи серед лікарів

та населення з питань раціональної лікарської терапії й при здійсненні провізорами фармацевтичної опіки пацієнтів є клінічна фармація.

Клінічна фармація — інтегративна прикладна наука, що поєднує фармацевтичні та клінічні аспекти лікознавства, головним завданням якої є формування надійних теоретичних основ і методологічних підходів до раціонального застосування лікарських препаратів.

Участь провізора в проведенні лікарської терапії сприяє своєчасному забезпеченню хворого лікарськими засобами оптимальної якості, встановленню максимально раціональних шляхів та режимів введення, запобіганню призначенню несумісних лікарських препаратів, зниженню побічної дії ліків, а також зменшенню поліпрагмазії.

У процесі вивчення клінічної фармації на основі теоретичного матеріалу, одержаного на кафедрах фізіології, патологічної фізіології, біохімії, мікробіології, фармакології, поєднуються знання з етіології, патогенезу основних нозологічних одиниць в клініці внутрішніх хвороб, принципів їх лікарської терапії. Під час практичних занять, що проводяться безпосередньо в клініці, студенти мають можливість ознайомитися із структурою вітчизняної охорони здоров'я, основною медичною документацією, оволодіти навичками з медичної етики та деонтології. На основі теоретичних знань з фармакології, фармакотерапії та внутрішніх хвороб студенти оволодівають теоретичними та практичними навичками в галузі клінічної фармакології основних фармакологічних груп лікарських препаратів, вчаться проводити корекцію лікарської терапії та вибір найбільш раціональних лікарських препаратів і їх комбінацій для конкретного хворого. Саме клінічна фармація надає провізору необхідні знання та навички для здійснення фармацевтичної опіки. Включення клінічної фармації в систему вищого фармацевтичної освіти пов'язано з нагальною потребою часу і відображає світові тенденції модернізації підготовки фахівців для фармації.

1. КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ. СИМПТОМИ І СИНДРОМИ ПРИ ОСНОВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ДИХАННЯ.

ВВЕДЕННЯ

Захворювання дихальних шляхів – поширена патологія людини. За деякими даними захворюваність хронічними неспецифічними захворюваннями легенів в останні десятиліття досягає в різних країнах від 10 до 40%.

Інфекція нижніх дихальних шляхів є справжньою соціальною проблемою, оскільки на протиінфекційну терапію йде приблизно одна третина від всіх ЛЗ, що використовуються в стаціонарі. Більше лікарських засобів витрачається тільки на препарати для лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

Все це робить проблеми пульмонології надзвичайно актуальними. Лікування хвороб органів дихання і вибір оптимальних лікарських засобів для хворих з бронхолегеневою патологією – одне з основних завдань, що стоять перед лікарем і провізором в їх щоденній практичній діяльності.

I. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

Симптоми. До основних скарг, які характерні для захворювань органів дихання, належать задишка, кашель, кровохаркання, біль у грудній клітці.

Задишка характеризується порушенням частоти, глибини й ритму дихання.

Задишка може бути:

- фізіологічною (під час підвищеного фізичного навантаження);
- патологічною (у разі захворювання органів дихання та серцево-судинної системи і деяких отруень).

Розрізняють 3 види задишки:

- інспіраторна — виникає у разі затруднення вдиху за наявності сторонніх предметів у гортані й трахеї чи набряку легень;
- експіраторна — характеризується затрудненням видиху. Відзначають у хворих на бронхіальну астму та обструктивний бронхіт;
- змішана — виникає у разі затруднення вдиху й видиху під час зменшення дихальної поверхні легенів.

Задишка з порушенням ритму дихальних рухів.

- Дихання Біота—правильне чергування глибоких дихальних рухів і пауз.
- Дихання Чейна—Стокса — правильне чергування періодів дихання зі збільшенням і зменшенням частоти й глибини дихання з паузами. Спостерігають під час отруєнь наркотиками, уражень ЦНС.

- Дихання Куссмауля — ритм дихальних рухів не порушений, але значно змінюється глибина дихання. Воно стає глибоким, рідким, голосним. Виникає у разі розвитку діабетичної, печінкової та інших ком з ацидозом.

- Хвилеподібне дихання — дихання з періодичним коливанням глибини дихальних рухів.

Кашель — захисний рефлексний акт, який сприяє видаленню з дихальних шляхів патологічних продуктів (слиз, гній, кров), що утворюються в легенях, а також сторонніх предметів (пил, частинки їжі тощо), які надходять із зовні. Під час кашлю подразнення по чутливих нервах потрапляє у дихальний центр, що міститься в довгастому мозку, звідти по рухових нервах іде до дихальних м'язів і м'язів гортані. Відбувається їх скорочення, що сприяє рухові повітря, яке виштовхує харкотиння чи сторонній предмет.

За своїм характером кашель може бути:

- сухий
- з виділенням харкотиння.

За тривалістю розрізняють:

- постійний (кашель виникає у хворих на хронічні захворювання дихальних шляхів і легенів);
- періодичний (кашель спостерігається частіше. Він відзначається під час грипу, гострих катарів верхніх дихальних шляхів, пневмонії, туберкульозу легень, хронічного бронхіту у стадії загострення)

Кашель може мати різний характер:

- покашлювання — спостерігається у хворих на трахеобронхіт;
- серія кашльових поштовхів — так званий легеневий кашель;
- приступоподібний — відзначається у хворих на коклюш, бронхіальну

астму.

Харкотиння являє собою патологічний секрет, який виділяється під час кашлю з органів дихання. Поява харкотиння завжди свідчить про розвиток захворювання. Визначення кількості харкотиння і його властивостей має важливе діагностичне значення.

Кількість харкотиння може бути різна: від декількох пльовків (під час гострого бронхіту і пневмонії) до 1—2 л на добу (під час гнійних запалень легенів — абсцес, бронхоектатична хвороба).

Запах для звичайного харкотиння не характерний. Неприємний запах має харкотиння, що виділяється у разі гнильного розпаду легеневої тканини (гангрена легень, рак легенів).

За характером розрізняють:

- слизисте (бронхіт, пневмонія),
- пінисто-серозне (серцева астма, набряк легенів)
- гнійне (абсцес легенів) харкотиння.

Колір харкотиння залежить від виду захворювання. За наявності крупозної пневмонії воно має іржавий відтінок, абсцесу легенів — зелений, раку легенів — малиновий, у разі бронхіальної астми набуває склоподібного вигляду.

Кровохаркання — виділення крові з харкотинням під час кашлю. З харкотинням може виділятися невелика кількість крові (до 50 мл) або велика (до 200 мл і більше) — у разі легневих кровотеч. Кровохаркання характерне для хворих на бронхоектатичну хворобу, рак і туберкульоз легенів, а також для хворих з мітральними вадами серця.

Легеневу кровотечу слід віддиференційовувати від шлункової. У разі легеневої кровотечі кров, яка виділяється під час кашлю, має червоний колір, пінистий характер і лужну реакцію. Шлункова кровотеча супроводиться блюванням коричневою рідиною, що має кислу реакцію.

Біль у грудній клітці спостерігається у разі міжреберної невралгії, міозиту, удару грудної клітки та плевриту. Біль, який виникає під час дихання, частіше свідчить про ураження плеври.

Цианоз - синюшний колір шкіри або слизових оболонок, пов'язаний з

присутністю гемоглобіну еритроцитів, який недостатньо насичений киснем, у поверхневих судинах шкіри та слизової оболонки.

Існують 2 принципові форми ціанозу:

- Центральний ціаноз — характеризується зниженим насиченням кисню артеріальної крові внаслідок право-лівого шунтування крові або погіршення функції легень.
- Периферійний ціаноз — характеризується спазмом судин шкіри внаслідок низького серцевого викиду, або перебування на холодному повітрі чи у холодній воді.

Ціаноз шкірних покривів може виникати в силу таких головних причин:

- обструкції, обтурації, звуженні дихальних шляхів при стриктурах, травмах, пухлинах, бронхолегеневих кровотечах, аспіраційному синдромі, чужорідних тілах, тиску ззовні, при бронхоспазмі;
- порушенні дихального механізму : механічне порушення дихання при ушкодженні каркаса грудей, запальних захворюваннях легеневої тканини, пневмофіброзі, при пухлинах, кістах, функціональному порушенні дихання (частоти, глибини, ритму);
- зменшенні об'єму плевральної порожнини (гідроторакс, пневмоторакс, піоторакс, гемоторакс, хілоторакс); асциті, релаксації діафрагми, парезі кишкового, деформації хребта;
- при захворюваннях серця і судин : сині вади серця, перикардити, порушення скорочувальної здатності міокарду, тромбоемболії, склерозі, ендартериите легеневої артерії (синдром Аерца).

Хрипи - патологічні дихальні шуми, що виникають у бронхах, трахеї, а також у патологічних порожнинах легень (абсцес, каверна, бронхоектаз). При відсутності порожнин у легнях поява хрипів свідчить про порушення бронхіальної прохідності.

Розрізняють: сухі і вологі хрипи.

- *Сухі* хрипи - мають єдиний механізм утворення - звуження просвіту бронхів, що виникає при спазмах бронхів (бронхіальна астма), набряку слизової оболонки бронха (запалення, алергічні реакції), за наявності в'язкого слизового

секрету, що липне до стінок бронхів (бронхіт), при зростанні бронхогенної пухлини або ж здавлення бронха ззовні (пухлина, збільшений лімфатичний вузол, запальний процес). Сухі хрипи вислуховуються під час вдиху і видиху. В залежності від ширини просвіту і ступеня звуження бронха розрізняють високі (дискантові) - свистячі і низькі, дзижчать - басові хрипи. Сухі хрипи відрізняються великою мінливістю: за короткий відрізок часу і на одному і тому ж ділянці кількість їх може то збільшуватись, то зменшуватись, вони можуть зникати і знову з'являтися. При кашлі в'язкий секрет переміщується з одного бронха в інший, тому хрипи можуть міняти свій характер - зникнути в місці, де вони вислуховуються до кашлю, і з'явитися там, де їх до кашлю не було. Це дозволяє відрізнити їх від інших додаткових дихальних шумів (крепітації, шуму тертя плеври), які при кашлі не змінюються. Чим енергійніше рух мас, що знаходяться в бронхах, тим голосніше хрипи. Виняток становить бронхіальна астма, коли сухі хрипи вислуховуються переважно під час видиху. Постійні сухі хрипи над ділянкою легеневої тканини мають велике) діагностичне значення, так як є симптомом місцевого запального вогнища або пухлини в легені, які зменшують просвіт бронха.

- *Вологі хрипи* виникають у бронхах і патологічних порожнинах легенів у тому випадку, якщо в них міститься секрет має рідку консистенцію (рідка мокротиння, ексудат або трансудат, кров). Вони нагадують звук пухирців повітря, які лопаються у воді. Повітря, проходячи при вдиху і видиху через рідину, що заповнює бронх, спінують її.

Слід диференціювати хрипи від *крепітації і шуму тертя плеври*. Дріднопузирчасті вологі хрипи різночасно вислуховуються в обидві фази дихання, тоді як крепітація вислуховується тільки на висоті вдиху у вигляді «вибуху». Вологі хрипи змінюються після кашлю (збільшуються, зменшуються, змінюють свою локалізацію), а крепітація не змінюється. Для відмінності шуму тертя плеври від вологих хрипів просять хворого покашляти - при цьому хрипи змінюються, а шум тертя плеври не змінюється; просять хворого закрити рот і затиснути ніс, а потім втягувати і випинати живіт - шум тертя плеври вислуховується, а хрипів немає, так як немає надходження повітря. При диханні шум тертя плеври найчастіше

супроводжується болем у відповідній половині грудної клітини, чого не

буває при охриплості.

Анамнез. Під час опитування хворого треба визначити, як почалось захворювання. *Гострий початок* спостерігається за наявності гострої пневмонії, особливо крупозної. Плеврит починається більш поступово.

Непомітний початок і тривалий прогресуючий перебіг характерні для раку легень і туберкульозу. Початок багатьох гострих захворювань легенів (бронхіт, пневмонія, плеврит) може бути пов'язаний з переохолодженням організму. Необхідно звернути увагу на умови праці та побуту хворого. Так, проживання або тривале перебування в сирому приміщенні, яке погано вентилується і опалюється, праця під відкритим небом можуть призвести до виникнення гострих запальних захворювань легенів, які згодом можуть набути хронічної форми. Деякі види пилу сприяють виникненню бронхіальної астми, вугільний пил — розвиткові хронічного пилового захворювання легенів — антракозу. Систематичне вдихання пилу, що містить двоокис кремнію, призводить до професійного захворювання легенів — силікозу, який, прогресуючи, може ускладнитись туберкульозом або раком легенів.

Синдроми.

Обструктивний синдром виникає внаслідок спазму бронхів або закупорки їх секретом, пухлиною; розвивається під час бронхіальної астми, раку легень. Характеризується задишкою, ціанозом, подовженням фази видиху під час спокійного і особливо під час форсованого дихання, а також свистячими хрипами під час видиху, які добре чути на відстані.

Синдром запалення легеневої тканини розвивається внаслідок заповнення альвеол запальною рідиною і фібрином. Відзначається під час пневмонії та абсцесу легенів. У хворих спостерігаються кашель з харкотинням, укорочення перкуторного звуку, посилення голосового тремтіння і бронхофонії, зміну частоти й характеру дихання, крепітацію та вологі хрипи, рентгенологічні зміни.

Синдром утворення порожнини виникає у тому разі, коли абсцес, туберкульозна каверна з'єднуються з бронхом. Під час огляду вражена половина грудної клітки відстає в акті дихання. Перкуторно відзначають притуплено-тимпанічний звук, аускультативно — амфоричне дихання, звучні, середньо- і крупнопухирчасті хрипи. Необхідне рентгенологічне підтвердження.

Синдром запалення плеври спостерігається під час сухого плевриту. Супроводжується болем у грудній клітці, болючим сухим кашлем. Спостерігають відставання в акті дихання враженої половини грудної клітки. Під час перкусії відзначають обмеження рухомості нижнього краю легенів, під час аускультатії — шум тертя плеври.

Синдром накопичення рідини в плевральній порожнині спостерігається у хворих на ексудативний плеврит. У них відзначають задишку, випинання міжреберних проміжків на враженій половині грудної клітки, відставання її в акті дихання. Під час пальпації спостерігають послаблення або відсутність голосового тремтіння. Під час перкусії — тупий перкуторний звук, під час аускультатії — послаблення або відсутність дихання і бронхофонії.

1.1. ГОСТРИЙ БРОНХІТ

Гострий бронхіт – одне з найпоширеніших захворювань дихальних шляхів - гостре дифузне запалення слизової оболонки бронхів (гострий ендобронхіт), рідше – одночасно інших оболонок стінки бронхів, аж до тотального їх ураження, без залучення паренхіми легенів. Ураження дихальних шляхів діаметром 2 мм і менш називають гострим бронхіолітом (частіше хворіють діти).

Етіологія: найчастіше захворювання викликають віруси грипу, парагрипу, аденовіруси, ріно-віруси. Можливо подальше приєднання бактеріальної інфекції (мікоплазма, хламідії, стрептокок та ін.). Гострий бронхіт може розвиватися при вдиханні сильних дратівливих і бойових отруйних речовин, дії холодного і гарячого повітря. Інфекційний фактор в цьому випадку є вторинним.

Патогенез: початковою ланкою патогенезу є адгезія збудників на епітеліальних клітинах, що вистилають трахею і бронхи. Зниження чинників захисту сприяє інвазії збудника. Потім розвивається гіперемія й набряк слизової оболонки, десквамація епітелію, слизистий або слизисто-гнійний ексудат. Порушується мукоциліарний кліренс, гине і злущується епітелій бронхів, набрякає слизова оболонка, проявляється гіперсекреція бронхіальних залоз, що сприяє розвитку обструктивного компоненту.

Клінічна картина. Симптоми гострого бронхіту обумовлені загальним дією

інфекції на організм і ознаками ураження безпосередньо бронхів. На початку хвороби з'являється слабкість, нездужання, головний біль. Іноді відзначається підвищення температури тіла аж до високих цифр (наприклад, при грипі). Виникає відчуття подразнення в горлі. Можуть з'явитися нежить, сльозотеча й інші ознаки вірусної інфекції.

Основний симптом гострого бронхіту - кашель. У перші дні захворювання він сухий, часто виснажливий, що приводить до сильного стомлення хворого, іноді супроводжується болем у м'язах грудної клітки і діафрагми. Потім починає відділятися слизова харкотиння, і стан хворого поліпшується. Захворювання зазвичай триває до 2 тижнів. Після перенесеного гострого бронхіту-кашель може зберігатися до 1 місяця.

При запаленні дрібних бронхів з розвитком бронхіоліту кашель виражений менше. На перший план виходять вентиляційні порушення, розвивається задишка при навантаженні, а потім і в спокої. Може з'явитися блідість і синюшність шкіри (ціаноз), що особливо характерно для дітей. Відзначається шумне дихання з утрудненим видихом (ознака спазму бронхів), кашель з мізерною мокротою.

1.2. ПНЕВМОНІЯ

Пневмонія - це хвороба, для якої характерне запалення легень, яке відбувається перш за все у повітряних міхурцях, що мають назву альвеоли. Зазвичай причиною є інфікування бактеріями, значно рідше - вірусами та іншими мікроорганізмами, ураження деякими медичними препаратами, ураження легень при аутоімунних захворюваннях, тощо.

До факторів ризику розвитку запалення легенів належать:

- літній вік - люди старше 60 років (внаслідок пригнічення кашльового рефлексу, рефлексу, що відповідає за спазм голосової щілини);
- період новонародженості та дитинства (причиною є неповний розвиток імунної системи);
- стани, що супроводжуються втратою свідомості (епілепсія, черепно-мозкові травми, стан наркозного сну, спроби суїциду снодійними або наркотиками, алкогольне сп'яніння);

- захворювання органів дихання (хронічний бронхіт, емфізема легенів, гострий респіраторний дистрес-синдром),
- куріння;
- супутні захворювання, що знижують активність імунітету (онкологічні захворювання, системні захворювання сполучної тканини, ВІЛ-інфекція та ін.);
- негативні соціально-побутові умови життя, недостатнє харчування;
- тривале знаходження пацієнта в положенні лежачи.

Етіологія

Етіологічна структура пневмоній включає 5 видів причинних факторів:

- мікробний,
- вірусний,
- мікоплазмовий,
- мікропаразитарний,
- грибковий.

Якщо пневмонія має поліетіологічне походження, це значно обмежує ефективність лікування, ускладнює проведення протиепідемічних заходів.

Основною причиною запалення легенів є стафілококи та віруси, тобто ті інфекції, які найменше піддаються впливу антибіотиків, сульфамідних препаратів та інших хіміотерапевтичних засобів.

Патогенез

Головною ланкою у комплексі функціональних розладів при пневмонії є дихальна недостатність, тобто такий стан, при якому порушується легеневий газообмін або він підтримується на межі нормального рівня за рахунок завеликих енергетичних затрат організму хворого. В основі майже всіх патологічних змін, які виникають при пневмонії, лежать два провідних причинних фактори - гіпоксія та токсикоз.

Гіпоксія респіраторного походження доповнюється гіпоксією циркуляторною, гемічною та гістотоксичною, тому кисневе голодування тканин, а також гіпоксемія та гіперкапнія хворих має складний генез.

До причинних факторів виникнення дихальної недостатності потрібно

віднести порушення прохідності дихальних шляхів, альвеолярно-капілярний блок з зупинкою або послабленням альвеолярного дихання, скорочення дихальної поверхні легенів, зміна легеневого кровообігу, дихальних рухів ребер та діафрагми. Порушення прохідності дихальних шляхів є наслідком скупчення у їхньому просвіті слизу, гною, продуктів десквамації епітелію та розпаду легеневої тканини, а також набухання та набряку слизової оболонки, спазму бронхів та бронхіол, а іноді ларингоспазму.

Альвеолярно-капілярний блок виникає внаслідок накопичення у порожнині альвеол ексудату та інших мас, появи гіалінових мембран, спадання стінок альвеол при нестачі сурфактанту, утворення навколо них «футляру» за рахунок клітковинної інфільтрації та розвитку сітки з волокон сполучної тканини (при інтерстиціальних та інших пневмоніях). Скорочення дихальної поверхні легенів відбувається внаслідок набряку, інфільтрації легеневої тканини, розвитку пультмофіброзу, ателектазів та емфіземи.

Класифікація пневмоній по МКБ-10 (за формами і термінами виникнення):

1. Позагоспітальна (ненозокоміальна) - виникає в домашніх умовах або в перші 48 годин перебування в лікувальному закладі. Протікає порівняно сприятливо, летальність становить 10-12%.

2. Госпітальна (нозокоміальна) - виникає після 48 годин перебування хворого в стаціонарі або якщо хворий за попередні 3 місяці перебував на лікуванні в якому-небудь лікувальному закладі протягом 2 і більше діб. В сучасних протоколах Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) включає в дану категорію хворих з вентилятор-асоційованої пневмонією (що знаходяться на ШВЛ тривалий час), а також пацієнтів із запаленням легенів, що знаходяться на утриманні в будинках престарілих. Характеризується високим ступенем тяжкості і летальністю до 40%.

3. Аспіраційна пневмонія - виникає при ковтанні великої кількості вмісту ротоглотки пацієнтами, які перебувають без свідомості, з порушеним актом ковтання і ослабленим кашльовим рефлексом (алкогольне сп'яніння, епілепсія, черепно-мозкові травми, ішемічний і геморагічний інсульт та ін.). При аспірації шлункового вмісту може виникати хімічний опік слизової оболонки дихальних шляхів соляною кислотою. Такий стан називається хімічним пневмонітом.

4. Пневмонії, що розвиваються на тлі імунодефіцитів, як первинних (аплазія тимуса, синдром Брутона), так і вторинних (ВІЛ-інфекція, онкогематологічні захворювання).

Різновиди пневмонії по збудника, ступеня тяжкості та локалізації

Класифікація за збудниками:

1. Бактеріальні - основними збудниками бувають *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*.

2. Вірусні - часто викликаються вірусами грипу, парагрипу, риновірусами, аденовірусами, респіраторно-синцитіальним вірусом. У більш рідкісних випадках це можуть бути віруси кору, краснухи, коклюшу, цитомегаловірусна інфекція, вірус Епштейна-Барр.

3. Грибкові - основними представниками в даній категорії є *Candida albicans*, грибки роду *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii*.

4. Пневмонії, викликані найпростішими.

5. Пневмонії, викликані гельмінтами.

6. Змішані - даний діагноз буває найчастіше при бактеріально-вірусній асоціації.

Пневмонії з тяжким перебігом

Пневмонія з тяжким перебігом - це особлива форма захворювання різної етіології, яка проявляється тяжким інтоксикаційним синдромом, гемодинамічними змінами, вираженою дихальною недостатністю та/або ознаками тяжкого сепсису або септичного шоку, характеризується несприятливим прогнозом та потребує проведення інтенсивної терапії.

Рекомендують виділяти «малі» та «великі» критерії визначення тяжкого перебігу пневмонії.

«Малі» критерії тяжкого перебігу пневмонії:

- частота дихання 30 за 1 хв. та більше;
- порушення свідомості;
- SaO₂ менше 90% (за даними пульсоксиметрії), парціальна напруга кисню в артеріальній крові (далі — PaO₂) нижче 60 мм рт. ст.;

- систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст.;
- двобічне або багаточасткове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт.

«Великі» критерії тяжкого перебігу пневмонії:

- потреба в проведенні штучної вентиляції легень;
- швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін в легенях — збільшення розмірів інфільтрації більше ніж на 50% протягом найближчих 2 діб;
- септичний шок або необхідність введення вазопресорних препаратів протягом 4 год. та більше;
- гостра ниркова недостатність (кількість сечі менше 80 мл за 4 год. або рівень креатиніну в сироватці крові вище 0,18 ммоль/л або концентрація азоту сечовини вище 7 ммоль/л (азот сечовини = сечовина (ммоль/л) / 2,14) за (відсутності хронічної ниркової недостатності).

Про тяжкий перебіг пневмонії свідчить наявність у хворих не менше двох «малих» або одного «великого» критерію, кожен з яких достовірно підвищує ризик розвитку летального кінця. У таких випадках рекомендується невідкладна госпіталізація хворих у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ)

Форми пневмонії за ступенем тяжкості:

- легка;
- середня;
- важка;
- вкрай важка.

Види пневмонії по локалізації:

- Вогнищева - в межах ацинуса і часточки.
- Сегментарная, полісегментарна - в межах одного або декількох сегментів.
- Долевая (застарілий діагноз: крупозне запалення легенів) - в межах однієї частки.
- Тотальна, субтотальна - може охоплювати все легке.

Запальний процес буває:

- одностороннім;

- двостороннім.

Клінічні категорії хворих позалікарняної пневмонією по МКБ-10

- 1-а клінічна категорія: амбулаторні хворі, зазвичай не потребують госпіталізації. Це в більшості випадків молоді люди без супутніх патологій. Збудниками найчастіше є респіраторні віруси, *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*.
- 2-а клінічна категорія: амбулаторні хворі з модифікованими факторами ризику (супутні порушення серцево-судинної системи та органів дихання, вік старше 60 років, діти до 2 років, несприятливі комунально-побутові умови), зазвичай не вимагають госпіталізації, за винятком окремо розглянутих випадків. Етіологічні агенти - ті ж, що і для попередньої категорії. У цих двох категоріях зазвичай визначається запалення легенів легкого ступеня тяжкості.
- 3-тя клінічна категорія: стаціонарні хворі, що вимагають цілодобового спостереження. Збудники представляють собою бактеріально-вірусні асоціації, анаеробну інфекцію, *Streptococcus pneumoniae*, включаючи резистентні до лікарських засобів форми. Характерно запалення легенів середнього ступеня тяжкості.
- 4-я клінічна категорія: хворі, що вимагають спостереження в умовах відділення інтенсивної терапії. Діагностується запалення легенів важкого і вкрай-важкого ступеня тяжкості. Етіологічну роль відіграють *Pseudomonas sp*, аеробна грамнегативна флора, *Streptococcus pneumoniae*, включаючи резистентні до лікарських засобів форми.

Форми нозокоміальних пневмоній за ВООЗ

- Ранні - виникають в період перших 4-5 днів з моменту потрапляння в стаціонар, мають відносно сприятливий діагноз, мікроорганізми в основному чутливі до антибіотикотерапії.
- Пізні - з'являються після 6 днів перебування в лікувальному закладі, діагноз в більшості випадків сумнівний або несприятливий, збудники бувають мультирезистентними до антибіотиків.

Клінічна картина. У хворих на інфекційну пневмонію часто спостерігають кашель із мокротою, гарячку разом з ознобом, задишкою, гострим або різким болем

у грудях при намаганні глибоко вдихнути, а також пришвидшену частоту дихання. У людей похилого віку сплутаність свідомості може бути найбільш вираженою ознакою. Типовими ознаками та симптомами в дітей віком до п'яти років є: гарячка, кашель, швидке чи утруднене дихання.

Гарячку не можна вважати характерною ознакою, адже вона має місце також і при інших захворюваннях, і може бути відсутня у хворих із тяжким перебігом пневмонії чи з недостатнім харчуванням. На додачу, кашель також часто відсутній у дітей віком менше 2-х місяців. Серйозніші ознаки та симптоми можуть включати: ціаноз, ослаблення спраги, конвульсії, постійне блювання, дуже високу чи дуже низьку температуру або знижений рівень свідомості.

Бактеріальні та вірусні пневмонії зазвичай супроводжуються однаковими симптомами. Деякі причини пов'язані з класичними, але не специфічними клінічними характеристиками. Легіонельоз, при якому частим є ураження легенів, може супроводжуватися болем в животі, діареєю або сплутаністю свідомості, при пневмонії, спричиненій пневмококами, часто є іржаве мокротиння, при пневмонії, спричиненій клебсієлою, у хворих спостерігається кров'яниста мокрота, яку часто називають «смородиновим желе». Кров'яниста мокрота (відома як кровохаркання) може також мати місце при туберкульозі, грамнегативній пневмонії та абсцесах легенів, а також при гострому бронхіті. Пневмонія, спричинена мікоплазмою, може мати місце разом із набряком лімфовузлів шиї, болем у суглобах, або інфекцією середнього вуха. При вірусній пневмонії аускультативні дані менш виражені, аніж при бактеріальній пневмонії.

Діагностика. Діагностика пневмонії звичайно базується на сполученні клінічних ознак та даних рентгенографії грудної клітки. Проте, кінцевий діагноз поставити буде важко через те, що не існує таких тестів, за результатами яких можна було б розрізнити походження інфекції: бактеріальне чи не бактеріальне. Всесвітня організація охорони здоров'я визначає пневмонію у дітей, клінічно опираючись на наявність у них кашлю чи важкості дихання та прискореної частоти дихання, втягнення грудної клітки чи зменшений рівень свідомості. Прискорена частота дихання - більша, ніж 60 вдихів на хвилину у дітей до 2-х місяців, 50 вдихів на хвилину у дітей від 2-х місяців до року або більша, ніж 40 вдихів на хвилину у

дітей від року до 5-ти років.

У дорослих обстеження загалом непотрібні у випадках середньої важкості: ризик наявності пневмонії малий, якщо всі життєві ознаки та аускультация у нормі. Особам, які потребують госпіталізації, слід провести обстеження: пульсоксиметрію, рентгенограму грудної клітки та забір крові - включаючи загальний аналіз крові, аналіз на електроліти сироватки, аналіз на рівень С-реактивного білка, а можливо і печінкові проби. Діагноз грипоподібного захворювання можна ставити, базуючись на ознаках та симптомах; однак, для підтвердження зараження саме інфлюенцою слід провести необхідні для цього аналізи. Таким чином, лікування часто ґрунтується на наявності грипу у певній громаді чи на швидкому аналізі на інфлюенцу.

Медичний огляд іноді може показати низький кров'яний тиск, високий серцевий ритм чи низьке насичення киснем. Частота дихання може бути пришвидшеною, і може передувати іншим симптомам за день-два. Обстеження грудної клітки може показати норму, але також і зменшену екскурсію грудної клітки у враженій частині. Звуки важкого дихання, що чути у великих дихальних шляхах, які передаються через запалені легені, мають назву бронхіальне дихання; його чути через аускультацию стетоскопом. Вологі хрипи можна почути у враженій частині під час інгаляції. Перкусія може бути приглушеною у враженій частині легень та швидше збільшеною, ніж зменшеною; голосовий резонанс відрізняє пневмонію від плеврального випоту.

Рентгенографія часто використовується у діагностиці. Пацієнтам із хворобою середньої важкості її проводять лише тоді, коли можливе ускладнення або ж тоді, коли діагноз непевний. Якщо особа важко хвора і підлягає госпіталізації, то рентгенографія обов'язкова. Результати не завжди збігаються із важкістю хвороби, і також за ними не можна впевнено розрізнити бактеріальну інфекцію від вірусної.

За результатами рентгенограми можна класифікувати:

- дольову пневмонію,
- бронхопневмонію (відому також як лобулярна пневмонія),
- інтерстиціальну пневмонію.

Бактеріальна, позалікарняна, пневмонія класично показує ущільнення

легень однієї сегментарної долі легень, що у свою чергу відоме як дольова пневмонія. Проте, результати можуть різнитися, й інші зразки можуть показати інші типи пневмонії. Аспіраційна пневмонія може бути у вигляді двостороннього затемнення в першу чергу в основі легень та з правого боку. Рентгенограми вірусної пневмонії можуть виглядати як норма, занадто розширені легені, наявні осередкові області з обох боків або ж показувати типове для бактеріальної пневмонії дольове ущільнення. Радіологічні показники можуть і не відобразитись на перших стадіях хвороби, особливо, якщо має місце зневоднення; чи, коли їх важко інтерпретувати у пацієнтів з ожирінням або у тих, хто має захворювання легенів в анамнезі. Сканування КТ може надати додаткову інформацію у невизначених випадках.

Бактеріологічне дослідження. Пацієнтам, які проходять лікування вдома, не варто проводити дослідження на визначення збудника хвороби. Це неефективно і зазвичай не впливає на хід та вибір лікування. Хворим, які не реагують на лікування, слід провести посів мокроти, а хворим із хронічним вологим кашлем - посів на мікобактерії туберкульозу. Аналіз на інші специфічні організми рекомендовано проводити під час спалахів хвороби, у цілях громадської охорони здоров'я. Госпіталізованим пацієнтам із важкою формою хвороби слід провести обидва аналізи: посів мокроти та аналіз крові, а також варто зробити аналіз сечі на антигени до легіонели та стрептококу. Вірусні інфекції можуть бути виявлені за допомогою посіву або полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) серед інших методів. За допомогою звичайних мікробіологічних аналізів збудник виявляють лише у 15% випадків.

Прогноз. При лікуванні розвиток більшості типів бактеріальної пневмонії стабілізується через 3—6 днів. Часто для повного зникнення симптомів потрібно декілька тижнів. Знімки рентгену звичайно прояснюються протягом 4-х тижнів, і рівень смертності низький (менший від 1%). У літніх людей та пацієнтів з іншими легеневими захворюваннями одужання може зайняти більше 12-ти тижнів. В осіб, яких госпіталізували, смертність може перевищувати 10%, а у пацієнтів в реанімації може досягати більше 30-50%. Пневмонія вважається найбільш розповсюдженою внутрішньо-лікарняною інфекцією із летальним наслідком.

Ускладнення можуть виникати особливо у літніх людей та в осіб із основними проблемами зі здоров'ям. Серед інших, ускладнення можуть бути такими: емпієма, абсцес легені, облітеруючий бронхіоліт, синдром гострої дихальної недостатності, сепсис та погіршення загального стану здоров'я або погіршення основних проблем зі здоров'ям.

1.3. БРОНХІАЛЬНА АСТМА

Бронхіальна астма - хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке супроводжується гіперреактивністю бронхів, кашлем, задишкою і нападами задухи, викликаними порушенням бронхіальної прохідності різного ступеня і тривалості.

Від 4 до 10 % дорослого населення планети страждають бронхіальною астмою, серед дітей поширеність складає 10-15 %. Захворювання переважає у дітей у віці до 10 років (чоловіча стать), дорослих (жіноча стать).

Фактори ризику виникнення бронхіальної астми:

I. Сприяючі фактори:

- Атопія
- Спадковість

II. Провокуючі фактори

1. Побутові алергени:

- домашній пил
- алергени домашніх тварин та тарганів
- гриби

2. Зовнішні алергени:

- гриби
- пилок

3. Ацетилсаліцилова кислота

4. Професійні алергени

III. Причинні фактори:

1. Респіраторні інфекції
2. Дитячий вік
3. Їжа

4. Повітряні поллютанти

5. Куріння

- пасивне
- активне

Патогенез: в основі патогенезу лежить хронічне запалення бронхів, яке призводить до їх гіперреактивності (до підвищеної чутливості до неспецифічних подразників в порівнянні з нормою). Запалені гіперреактивні бронхи реагують на дію тригерів спазмом гладких м'язів бронхів, гіперсекрецією слизу, набряком і запальною клітинною інфільтрацією слизистої оболонки бронхів, що призводить до розвитку обструктивного синдрому у вигляді нападу задухи.

Хронічне запалення при бронхіальній астмі проходить наступні етапи:

- гостра обструкція – зумовлена спазмом гладеньких м'язів бронхів;
- підгостра обструкція – набряк слизової оболонки дихальних шляхів;
- хронічна обструкція – obturaція термінальних відділів дихальних шляхів в'язким секретом;
- прогресуюча обструкція – незворотній процес зумовлений склеротичними змінами в стінці бронхів.

Перших три етапи обструкції зворотні.

В запальному процесі при бронхіальній астмі приймають участь п'ять типів клітин:

- опасисті клітини та медіатори запалення, що виділяються з них;
- еозинофільні гранулоцити та їх медіатори;
- Т-лімфоцити;
- епітеліальні клітини і пов'язані з ними медіатори;
- макрофаги.

Медіатори ранньої фази алергічної реакції 1-го типу та їх біологічний ефект:

- Гістамін: вазодилатація, збільшення судинної проникливості, свербіж, бронхоспазм;
- Протеази – триптази: руйнування базальної мембрани кровоносних судин, підсилення виділення гістаміна та міграція еозинофільних гранулоцитів;

- Гепарин: формування комплексу з протеазами, руйнування міжклітинного матрикса;
- Еозинофільний хемотоксичний фактор А: хемотаксис еозинофільних гранулоцитів;
- Нейтрофільний хемотоксичний фактор: хемотаксис нейтрофільних гранулоцитів.

Медіатори, що утворюються при руйнуванні фосфоліпідів клітинних мембран:

- Простагландин D₂: підсилення судинної проникливості, бронхоспазм;
- Лейкотрієни C₄, D₄, T₄: підсилення судинної проникливості, бронхоспазм, міграція еозинофільних гранулоцитів;
- Тромбоцитаактивуєчий фактор: бронхоспазм, залучення еозинофільних гранулоцитів.

Класифікація БА.

БА класифікують за ступенем тяжкості перебігу за результатами аналізу комплексу клінічних та функціональних ознак бронхіальної обструкції, відповіді на лікування в період між приступами. Оцінку змін функціональних показників для визначення тяжкості захворювання проводять в період відсутності епізодів експіраторної задишки. Класифікація БА згідно ступеня тяжкості особливо важлива при вирішенні питання ведення захворювання при первинній оцінці стану хворого.

Виділяють:

1. інтермітуючий (епізодичний) перебіг: симптоми (епізоди кашлю, свистячого дихання, задишки) короткотривалі, виникають рідше 1 разу на тиждень на протязі не менше як 3 місяці; короткотривалі загострення; нічні симптоми виникають не частіше 2 разів на місяць. Відсутність симптомів, нормальні значення показників ФЗД між загостреннями: ОФВ₁ або ПОШвид > 80 % від належних; добові коливання ПОШвид або ОФВ₁ < 20 %.

2. персистуючий (постійний) перебіг:

- легкий: симптоми виникають як мінімум 1 раз на тиждень, але рідше 1 разу на день на протязі більше 3-х місяців; симптоми загострення можуть

порушувати активність і сон; наявність хронічних симптомів, які потребують симптоматичного лікування, майже щоденно; нічні симптоми астми виникають частіше 2 разів на місяць; ОФВ1 або ПОШвид. > 80 % від належних; добові коливання ПОШвид або ОФВ1 - 20-30 %.

- середньої тяжкості: симптоми щоденні; загострення призводять до порушення активності і сну; нічні симптоми астми частіше 1 разу на тиждень; необхідність у щоденному прийомі b2-агоністів короткої дії. ОФВ1 або ПОШвид. в межах 60-80 % від належних; добові коливання ПОШвид або ОФВ1 > 30 %.

- тяжкий: наявність в значній мірі варіабельних тривалих симптомів, частих нічних симптомів, обмеження активності, тяжкі загострення. Незважаючи на лікування, що проводиться, відсутність належного контролю захворювання: постійна наявність тривалих денних симптомів; часті нічні симптоми; часті тяжкі загострення; обмеження фізичної активності, зумовлене БА. ОФВ1 або ПОШвид < 60 % від належних, добові коливання ПОШвид або ОФВ1 > 30 %. Досягнення контролю БА може бути неможливим.

З метою визначення можливих, найкращих результатів лікування, відповіді на питання, як саме пацієнт повинен реагувати на призначену терапію, введено поняття контролю БА. Виділяють:

- контрольований перебіг (відсутність або мінімальні (< 2/тиждень) денні симптоми, відсутність обмеження активності, нічних симптомів, відсутність або мінімальна (<2/тиждень) потреба в бронхолітиках за потребою для зняття симптомів, нормальні показники ФЗД, відсутність загострень);

- частковий контроль (будь-яка ознака може відмічатися у будь який тиждень) та неконтрольований перебіг (>3 ознаки часткового контролю наявні у будь який тиждень).

Рівень контролю та об'єм лікування на даний момент визначають вибір відповідної тактики подальшої терапії.

Клініка та діагностика бронхіальної астми

Діагностика бронхіальної астми базується на даних про наявність: алергічних реакцій в анамнезі (на харчові продукти, медикаменти, хімічні речовини, рослини); спадковості; добової або сезонної варіабельності симптомів; експіраторної

задишки; відчуття стиснення в грудях; дихального дискомфорту; кашлю, що виникає переважно в ночі або ранком.

Прояви симптомів здебільшого посилюються вночі та в ранковий час. Перебіг бронхіальної астми погіршується при: фізичному навантаженні; вірусній інфекції; впливі алергенів (харчових, свійських тварин, домашнього пилу, пилку рослин); палінні; перепаді зовнішньої температури; сильних емоціях (плачу, сміху); дії хімічних аерозолів; прийомі деяких ліків (НПЗП, β -блокатори).

Під час фізикального обстеження лікар може виявити:

- Сухі свистячі експіраторні хрипи (гучність хрипів не завжди відповідає тяжкості захворювання);
- Під час тривалого перебігу - ознаки емфіземи («бочкоподібну» грудну клітину, коробковий звук при перкусії);
- При загостренні – участь в акті дихання допоміжної мускулатури (м'язів плечового поясу), втягування піддатливих ділянок грудної клітини на вдиху (особливо у дітей);
- Тахіпное, тахікардію.

Клінічні маркери БА:

- повторні загострення хвороби, які провокуються алергенами, фізичним навантаженням, вірусною інфекцією,
- зникнення симптомів спонтанне або, що більш типово, у разі застосування бронходилататорів,
- сезонна варіабельність симптомів,
- наявність в родинному анамнезі БА та/або алергічних захворювань.

Критерії порушення функції зовнішнього дихання при бронхіальній астмі - наявність ознак бронхіальної обструкції:

- значення пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШвид) та об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) менше 80% від належних;
- добова варіабельність ПОШвид і ОФВ1 більше 20%;
- виражена зворотність бронхіальної обструкції: підвищення рівня ПОШвид і ОФВ1 більше 12% або 200 мл за результатами фармакологічної проби з

β 2-агоністами короткої дії.

Алергологічне дослідження. Алергологічний анамнез: наявність у хворого екземи, сінної лихоманки або БА чи atopічних захворювань у членів його родини; позитивні шкірні проби з алергенами; підвищення рівня загального чи специфічного Ig E.

Додаткові методи обстеження:

- Рентгенографія легень.
- Дослідження харкотиння.
- Клінічний аналіз крові.
- ЕКГ.
- IgE в сироватці крові.

Тяжке загострення астми та загроза зупинки дихання (попередня назва - *астматичний статус*) – незвичайний по тяжкості для даного хворого астматичний напад, резистентний до звичайної для хворого терапії бронходилататорами. Однією з причин може бути передозування бета2-адреноміметиків. Для статусу характерна різко виражена експіраторна задишка і відчуття тривоги, аж до страху смерті. Для лікування спочатку призначають інгаляцію бета2-адреноміметиком (за відсутності в анамнезі даних про передозування) або комбінацію бета2-адреноміметик + м-холіноблокатор. ГК застосовують всередину або внутрішньовенно (предні-золон по 0,03-0,06 всередину кожні 6 годин або метилпреднізолон по 0,06-0,125 внутрішньовенно кожні 6-8 годин).

1.4. ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Хронічне обструктивне захворювання легень (далі - ХОЗЛ) - захворювання, що можна попередити і яке піддається лікуванню. Воно характеризується не повністю зворотнім обмеженням прохідності дихальних шляхів. Обмеження прохідності дихальних шляхів зазвичай прогресує і асоціюється із незвичною запальною відповіддю легень на шкідливі частки або гази, головним чином у зв'язку із палінням. Поряд із ураженням легень, ХОЗЛ призводить до значних позалегенових системних ефектів, супутніх захворювань, які обтяжують перебіг

захворювання у окремих хворих. Характерними являються системні порушення при ХОЗЛ, вони є важливою частиною хибного кола і їх необхідно завжди враховувати в клінічному веденні хворих. До них належать: кахексія з втратою жирової маси; втрата скелетної мускулатури та її слабкість; остеопороз; депресія; анемія; підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

Діагностика ХОЗЛ:

Фактори ризику розвитку ХОЗЛ:

- довготривале тютюнопаління (індекс паління - 10 - 20 пачко-років);
- промислові та побутові шкідливі викиди (повітряні поллютанти, гази та пари хімічних сполук, продукти згоряння біоорганічного палива);

- інфекції.
- Спадковий дефіцит α -1-антитрипсину;
- гіперреактивність бронхів.

Клінічні симптоми

- Хронічний кашель:
 - 1) звичайно являється першим симптомом у розвитку ХОЗЛ, що упереджує задишку;
 - 2) спочатку може виникати інколи, з часом - турбує щоденно;
 - 3) частіше турбує вдень, рідше - вночі; може бути непродуктивним, без виділення харкотиння; в деяких випадках може бути відсутнім.

- Виділення харкотиння - зазвичай в невеликій кількості, слизове, після кашлю.

- Задишка - прогресуюча (посилюється поступово впродовж років); персистуюча (турбує хворого щоденно); виникає чи погіршується при фізичному навантаженні, що спричиняє його погану переносимість; в подальшому виникає в спокої і значно обмежує життєдіяльність; посилюється під час респіраторних інфекцій; може визначатися хворим як необхідність додаткового зусилля при диханні, дихальний дискомфорт, стиснення грудної клітки, часте дихання.

- При тяжкому ХОЗЛ можливі втрата ваги, анорексія; остеопороз; депресивні стани та/або занепокоєння, тривога (системні наслідки захворювання).

Фізикальні ознаки зазвичай з'являються при тяжкому ХОЗЛ. Найбільш

характерними фізикальними ознаками у хворого на ХОЗЛ з тяжким перебігом є центральний ціаноз, синюшність слизових; велика діжкоподібна грудна клітка, сплющення куполів діафрагми, участь у диханні допоміжної мускулатури, втягування нижніх ребер при вдосі, зменшення серцевої тупості при перкусії, розширення ксіфостернального кута; збільшення частоти дихання ($> 20/\text{хв.}$), зменшення глибини дихання; подовжений видих; пацієнти видихають скрізь зімкнуті губи (щоб уповільнити видих і покращити спорожнювання легень); при аускультатії - послаблення дихальних шумів, свистячі хрипи при спокійному диханні, потріскування на вдосі; серцеві шуми найкраще вислуховуються в області мечоподібного відростка.

Рентгенологічні ознаки - легені великого об'єму, низьке стояння діафрагми, вузька тінь серця, збільшений ретростернальний повітряний простір, іноді визначаються емфізематозні були.

Дослідження ФЗД: Спірометрія являється обов'язковою при встановленні діагнозу ХОЗЛ, вона потрібна і для оцінки ступеня тяжкості захворювання, і для періодичного моніторингу для оцінки прогресування захворювання.

Для пацієнтів з ХОЗЛ легкого та помірного ступеня тяжкості характерне незначне зменшення як ОФВ1, так і форсованої життєвої ємності легень (далі - ФЖЄЛ). Значення після прийому бронхолітика ОФВ1 $< 80\%$ на тлі співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ $< 70\%$ підтверджує наявність обмеження дихальних шляхів, що є не повністю зворотніми. Якщо немає можливості провести спірометричне дослідження, наявність подовження форсованого видиху більше 6 секунд є грубим, але корисним визначенням-предиктором зменшення співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ $< 50\%$.

При прогресуванні захворювання збільшується бронхіальна обструкція, зростає загальний бронхіальний опір, виникає та зростає експіраторне здуття легень, розвиваються повітряні пастки в легенях, що виникають внаслідок втрати еластичної віддачі легень та колапсу дихальних шляхів, перерозподіляється структура загальної ємності легень (далі - ЗЄЛ). З метою комплексної оцінки цих показників необхідно проводити більш повне і інформативне дослідження - загальну бодіплетизмографію. В складних діагностичних випадках та для

вирішення питання щодо оперативних втручань проводиться вимірювання дифузійної здатності легень, що виявляє порушення газообміну.

З метою моніторингу прогресування ХОЗЛ, оцінки ефективності застосованих лікувальних заходів у конкретного хворого проводиться щорічна спірометрія. Так, якщо у здорових людей щорічне зниження ОФВ1 <30 мл, то у хворих ХОЗЛ - 30 - 60 мл і більше.

Вимірювання газів артеріальної крові проводиться у пацієнтів при ОФВ1 <40 % належних, або при наявності клінічних проявів легеневої недостатності, недостатності правих відділів серця.

Клінічний та функціональний моніторинг

Частота звернень до лікаря залежить від тяжкості ХОЗЛ і зростає із збільшенням тяжкості захворювання. Візити можуть бути планові і позапланові (наприклад, при погіршенні стану, виникненні небажаних проявів терапії, загостреннях, тощо). Під час кожного візиту оцінюються вплив шкідливих факторів, статус паління; прогресування захворювання та розвиток ускладнень; оцінюється ефективність призначеного раніше лікування, при потребі - переглядаються дози медикаментів, монітуються небажані прояви терапії; анамнез загострень (оцінюються частота, тяжкість, при можливості - визначається причинний фактор); супутня патологія; перевіряється комплаєнтність хворого, техніка володіння інгаляторами. Періодично проводиться спірометричне дослідження (зазвичай раз на рік, та при суттєвому погіршенні симптомів або виникненні ускладнень).

Класифікація ХОЗЛ

Виділяється 4 стадії ХОЗЛ згідно ступеня тяжкості перебігу захворювання, які визначають за результатами обстеження хворого в клінічно стабільний період у разі відсутності загострення захворювання. Враховуються вираженість клінічних ознак хвороби та функціональних характеристик бронхообструктивного синдрому.

Ознаки стадії (ступеня тяжкості перебігу) ХОЗЛ

| Стадія та ступінь тяжкості перебігу ХОЗЛ | Ознаки ХОЗЛ |
|--|---|
| I, легкий | <ul style="list-style-type: none"> - ОФВ₁/ФЖЄЛ <70 % - ОФВ₁ 80 % від належних - Звичайно, але не завжди, хронічний кашель, виділення харкотиння |
| II, помірний | <ul style="list-style-type: none"> - ОФВ₁/ФЖЄЛ <70 % - 50 % £ ОФВ₁ <80 % від належних - Симптоми прогресують, з'являється задишка при фізичному навантаженні та під час загострень |
| III, тяжкий | <ul style="list-style-type: none"> - ОФВ₁/ФЖЄЛ <70 % - 30 % £ ОФВ₁ <50 % від належних - Збільшення задишки, повторні загострення, що погіршує якість життя хворих |
| IV, дуже тяжкий | <ul style="list-style-type: none"> - ОФВ₁/ФЖЄЛ <70 % *, ОФВ₁ <30 % від належних, або ОФВ₁ < 50 % від належних з наявністю хронічної легеневої недостатності - Подальше прогресування симптомів, якість життя значно погіршена, загострення можуть загрожувати життю |

ТУБЕРКУЛЬОЗ (або ТБ - скорочення від туберкульозна бактерія) - поширене і, нерідко, смертельне інфекційне захворювання. Його спричинюють різноманітні види мікобактерій, частіше за все *Mycobacterium tuberculosis*. При туберкульозі найчастіше уражені легені, також може розвиватися патологічний процес в інших органах і тканинах. Передається через повітря, коли люди з активним туберкульозом кашляють, чхають або іншим чином виділяють збудника у повітря. Перебіг більшості випадків є асимптоматичним і латентним. Приблизно кожна 10-та латентна інфекція прогресує до активної хвороби. Якщо туберкульоз

не лікувати наслідки можуть бути трагічними. Туберкульоз вбиває більше 50 % уражених людей.

Приблизно третина населення світу заражена туберкульозною паличкою. Кожну секунду вона вражає одну людину у світі. Однак більшість заражень туберкульозною паличкою не призводять до туберкульозу, 90-95 % інфекцій залишаються безсимптомними.

Ведучий збудник туберкульозу - *Mycobacterium tuberculosis*, невелика аеробна нерухома бактерія. Бацила ділиться кожні 16-20 годин. МТБ є стійкою до слабких дезінфікуючих засобів і може існувати в сухому стані протягом кількох тижнів. У природі бактерія росте тільки в клітинах організму хазяїна, але культуру *M. tuberculosis* можна виростити і штучно в лабораторії.

Комплекс *M. tuberculosis* (МТБК) включає чотири інші мікобактерії, які спричинюють туберкульоз: «*M. Bovis*», «*M. Africanum*», «*M. canetti*» та «*M. microti*». «*M. africanum*» не є широко розповсюдженою, але є частою причиною туберкульозу в деяких частинах Африки. «*M. bovis*» була частою причиною туберкульозу, але запровадження пастеризації молока в цілому усунуло цю мікобактерію як загрозу громадському здоров'ю в розвинених країнах. «*M. canetti*» є рідкісною, і скоріше за все її розповсюдження обмежене Африканськими странами. «*M. microti*» також зустрічається рідко і в основному серед людей із імунодефіцитом, хоча цей патоген може бути більш розповсюдженим, ніж вважається.

Деякі фактори ризику роблять людей більш вразливими до туберкульозних інфекцій:

- ВІЛ - це найбільш значущий фактор ризику по всьому світу (13 % усіх хворих на туберкульоз також інфіковані вірусом ВІЛ). Ця проблема є розповсюдженою у Тропічній Африці, де рівень захворюваності на ВІЛ є високим. Туберкульоз тісно пов'язаний із перенаселенням і поганим харчуванням. Це робить туберкульоз однією з основних хвороб бідності;

- люди, що приймають ін'єкційні наркотики;
- жителі та співробітники територій, де збираються вразливі категорії населення (наприклад, в'язниці та притулки для бездомних);

- бідні люди, що не мають доступу до адекватного медичного догляду;
- етнічні меншини з групи високого ризику;
- діти, що перебувають у тісному контакті з людьми з групи високого ризику;
- медичні працівники, що обслуговують населення з груп ризику;
- ще одним серйозним фактором ризику є хронічна хвороба легенів (наприклад, силікоз збільшує ризик приблизно у 30 разів);
- Люди, що палять цигарки, знаходяться під удвічі більшим ризиком, ніж ті, що не вживають тютюну;
- алкоголізмом і цукровим діабетом також можуть збільшити ризик виникнення туберкульозу;
- Деякі ліки, наприклад кортикостероїди та інфліксімаб (моноклональне анти- α TNF антитіло), є все більш важливими факторами ризику, особливо в розвинених країнах;
- Крім того, існує генетична вразливість, але вчені ще не дослідили, наскільки важливим є її значення.

Передача. Коли люди з активним пульмонарним туберкульозом кашляють, чхають, розмовляють, співають або плюють, вони виділяють у повітря інфіковані аерозольні краплі діаметром від 0,5 до 5 мкм. Унаслідок одного чихання у повітрі може опинитися до 40 000 таких крапель. Кожна крапля може переносити захворювання, оскільки необхідна кількість для інфікування туберкульозом дуже мала. (Людина, яка вдихнула менше 10 бактерій, може бути інфікована).

Люди, які вступають у тривалі, часті або близькі контакти з хворими на туберкульоз, знаходяться під високим ризиком зараження - приблизно 22 %. Людина з активним туберкульозом, що не лікується, може інфікувати 10-15 (або більше) осіб на рік. Зазвичай хворобу передають лише люди з активним туберкульозом. Особи з прихованою інфекцією не вважаються її розповсюдниками.

Імовірність передачі від однієї людини до іншої залежить від декількох факторів:

- кількість інфікованих крапель, що виділяє носій,
- ефективність вентиляції у середовищі, де знаходиться ця людина,
- тривалість контакту,
- вірулентність штаму *M. tuberculosis*,
- рівень імунітету здорової людини.

Для попередження масової передачі від однієї людини до іншої необхідно відділяти людей із активним («відкритим») туберкульозом та почати курс лікування. Приблизно через два тижні після ефективного лікування люди з активними нерезистентними інфекціями зазвичай уже не є заразними для інших. Якщо ж буде інфіковано нову особу, пройде зазвичай від трьох до чотирьох тижнів, перш ніж ця особа стане джерелом інфекції для інших.

Патогенез. Приблизно 90 % людей, інфікованих бацилою *M. tuberculosis*, мають асимптоматичні, латентні туберкульозні інфекції. У цих людей існує лише 10 % імовірність того, що протягом їхнього життя прихована інфекція прогресуватиме до відкритої, активної форми. Для людей із ВІЛ ризик розвитку активного туберкульозу збільшується майже на 10% на рік. За відсутності ефективного лікування показник смертності від активного туберкульозу становить до 66 %.

Туберкульозна інфекція починається, коли мікобактерії досягають пульмональних альвеол, де вони втручаються в ендосоми альвеолярних макрофагів і розмножуються в них. Первинне місце інфікування в легенях, також відоме як «вогнище Гона», розташоване у верхній частині нижньої долі або у нижній частині верхньої долі. Туберкульоз легень також може розвиватися через потрапляння збудника з кровотоку, що має назву «вогнища Симона». Зміни по типу «вогнища Симона» зазвичай спостерігають у верхній частині легень. Така гематогенна передача також може поширювати збудника до інших ділянок, таких як периферійні лімфовузли, нирки, мозок та кістки. Туберкульоз уражає всі частини тіла, хоча з невідомих причин він рідко вражає серце, скелетні м'язи, підшлункову, або щитоподібну залозу.

Туберкульоз класифікують як одну з гранулематозних запальних захворювань. Макрофаги, Т-лімфоцити, бета-лімфоцити, та фібробласти є деякими

з клітин, що об'єднуються у гранульоми. Лімфоцити оточують інфіковані макрофаги. Гранулема попереджує розповсюдження мікобактерій і надає місцеве середовище для взаємодії клітин імунної системи. Бактерії всередині гранулеми можуть перейти у фазу сплячки, що призведе до прихованої інфекції. Ще одна ознака гранулем — аномальна загибель клітин (некроз) у центрі туберкулів. Для неозброєного ока некроз має текстуру м'якого білого сиру і називається казеозним некрозом.

Туберкульозні бактерії можуть потрапляти до кровотоку з ділянки ушкодженої тканини. Вони можуть розповсюджуватися по всьому тілу і створювати багато осередків інфекції, що виглядатимуть як маленькі білі туберкули в тканинах. Ця важка форма туберкульозу називається *міліарним туберкульозом*. Така форма туберкульозу найбільш поширена серед дітей і людей із ВІЛ.[83] Люди з цим туберкульозом мають високі показники смертності навіть після лікування (приблизно 30 %).

Вражена тканина замінюється рубцевою та порожнинами, заповненими казеозним некротичним матеріалом. Протягом активної стадії хвороби деякі з цих порожнин об'єднуються з повітряними шляхами бронхів, і цей матеріал може викашлюватися. Він містить живі бактерії і може розповсюджувати інфекцію. Лікування відповідними антибіотиками вбиває бактерії і дозволяє настати одужанню. Післявилікування хвороби уражені ділянки замінюються рубцевою тканиною.

Клінічні прояви. Багато симптомів є спільними для кількох варіантів, а деякі є більш (але не цілком) притаманними певним варіантам. Одночасно можуть бути наявними декілька варіантів.

Туберкульоз може уразити будь-які органи і системи, але зазвичай розвивається в легенях (такий варіант хвороби називають *пульмонарним туберкульозом*). *Екстрапульмонарний туберкульоз* також може співіснувати з пульмонарним. Серед загальних ознак і симптомів - підвищена температура, озноб, нічна пітливість, втрата апетиту, втрата ваги та втома. Може також спостерігатися значне потовщення кінцевих фаланг пальців.

Пульмонарний (легеневий) туберкульоз. Якщо туберкульозна інфекція стає

активною, то розвивається в легенях приблизно у 90 % хворих. Серед симптомів - біль у грудині і тривалий кашель із виділенням мокроти. Приблизно 25 % людей не мають жодних симптомів (тобто залишаються «асимптоматичними» хворими). Іноді спостерігається кашель із кров'ю в невеликих кількостях. Туберкульоз може стати хронічною хворобою та призвести до утворення значного рубцювання верхніх долів легенів. Найчастіше хвороба уражає саме верхні долі. Причина цього не є до кінця зрозумілою. Можливо, вони частіше вражаються тому, що через них проходить більший об'єм повітря, або через погане відведення лімфи.

Клінічними формами туберкульозу легень (ТБЛ) є:

- Первинний туберкульоз - це комплекс ознак, характеризується розвитком запальних змін в легенях, ураженням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і лімфангітом. При ускладненому перебігу може спостерігатися розпад з утворенням первинної каверни, лімфогенна та гематогенна дисемінація, а також перехід у первинний туберкульоз з хронічним перебігом.

- Дисемінований туберкульоз легень, характеризується наявністю множинних вогнищ дисемінації гематогенного, лімфогенного або змішаного генезу. Має варіанти перебігу: гострий, підгострий, хронічний.

- Вогнищевий туберкульоз легень, характеризується малосимптомним перебігом та наявністю різного генезу та давності вогнищ. До вогнищевих форм відносять як ті, що нещодавно виникли, свіжі (м'яковогнищеві) процеси з вогнищами, так і більш давні (фіброзно-вогнищеві) утворення з явно вираженими ознаками активності процесу. При вогнищевому туберкульозі прояви інтоксикації та "грудні" симптоми, як правило, зустрічаються у хворих у період загострення, у фазі інфільтрації або розпаду.

- Інфільтративний туберкульоз легень - це специфічний ексудативно-пневмонічний процес зі схильністю до прогресуючого перебігу. Клінічні прояви інфільтративного туберкульозу залежать від поширеності інфільтративно-запальних змін в легенях. Одним із симптомів інфільтративного туберкульозу може бути кровохаркання при загальному задовільному стані хворого. Розрізняють такі клініко-рентгенологічні варіанти інфільтративного туберкульозу легень: лобулярний, круглий, хмароподібний, перисцисурит, лобіт.

- Казеозна пневмонія - це гостра специфічна пневмонія, яка характеризується швидко наростаючими казеозно-некротичними змінами та тяжким перебігом, нерідко швидко прогресуючим, що призводить до летального наслідку. Перебігає казеозна пневмонія у вигляді лобарної та лобулярної форми. При швидкому розрідженні казеозних мас утворюються гігантські порожнини або велика кількість невеликих каверн.

- Туберкулома легень - утворення різного генезу, як правило, інкапсульоване з перевагою казеозу. Клініка малосимптомна. Клінічні варіанти перебігу туберкулом: прогресуючий (при якому виникає розпад, перфокальне запалення навколо туберкуломи), стабільний (рентгенологічні зміни у динаміці спостереження відсутні), а також - нечасті загострення без ознак збільшення туберкуломи, що навпаки характеризується її повільним зменшенням з наступним утворенням вогнища чи групи вогнищ.

- Фіброзно-кавернозний туберкульоз легень - наявність фіброзної каверни, розвиток фіброзних змін у легеневій тканині. Характерне бактеріовиділення. Уражаються бронхи, що дрениують каверну. Вторинні легеневі зміни: пневмосклероз, емфізема, бронхоектази. Формується фіброзно-кавернозний туберкульоз з прогресуючого інфільтративного або дисемінованого туберкульозу. Розрізняють 3 клінічні варіанти перебігу фіброзно-кавернозного туберкульозу: обмежений і відносно стабільний та прогресуючий, що характеризується зміною загострень і ремісій. У хворих розвивається серцево-легенева недостатність, амілоїдоз, мають місце кровохаркання і легеневі кровотечі, загострюється неспецифічна інфекція (грибкова, бактеріальна).

- Циротичний туберкульоз легень - значне розростання рубцевої сполучної тканини в легенях і плеврі в результаті інволюції фіброзно-кавернозного, хронічного дисемінованого, масивного інфільтративного туберкульозу, туберкульозу внутрішньолегеневих лімфатичних вузлів. Циротичний туберкульоз буває сегментарний і лобарний (дольовий), обмежений і поширений, одnobічний і двобічний, він характеризується розвитком бронхоектазів, емфіземи легень, спостерігаються симптоми легеневої і легенево-серцевої недостатності. Спостерігається бактеріовиділення.

- Туберкульоз легень, поєднаний з професійними пиловими захворюваннями легень (конікотуберкульоз).

Екстрапульмонарний (позалегеневий) туберкульоз. У 15—20 % активних випадків збудник поширюється за межі органів дихання, що спричинює інші види туберкульозу. Туберкульоз за межами органів дихання називають «екстрапульмонарним туберкульозом». Екстрапульмонарний туберкульоз найчастіше виникає в осіб із пригніченим імунітетом і у маленьких дітей. Екстрапульмонарний туберкульоз виникає більш ніж у 50 % людей із ВІЛ.

Найбільш розповсюджені осередки екстрапульмонарної інфекції:

- плевра (туберкульозний плеврит),
- центральна нервова система (туберкульозний менінгіт),
- лімфатична система (туберкульозний шийний лімфаденіт),
- сечостатева система (сечостатевий туберкульоз),
- кістки та суглоби хребта (хвороба Потта),
- кишківник, очеревина,
- в інших ділянках.

Коли туберкульоз розповсюджується на кістки, його також називають «туберкульозом кісток», що є формою остеомієліту. Потенційно більш серйозна та розповсюджена форма туберкульозу називається гострим міліарним туберкульозом. Міліарний туберкульоз спостерігається в 10 % екстрапульмонарних випадків.

Виділяють наступні стадії кістково-суглобового туберкульозу:

- преартритична (характерні загальні симптоми: відчуття втоми, періодичні болі в уражених кістках),
- артритична (загальна інтоксикація, порушення рухів у суглобах, постійний біль),
- постартритична (характеризується патологічними переломами, вивихами уражених кісток та суглобів, сколіозом та іншими дегенеративно-диструктивними змінами).

За формами кістково-суглобовий туберкульоз :

- ексудативний синовіт (накопичення серозного ексудату з фібрином у порожнині суглоба),
- фунгозний остеоартрит (порожнина заповнюється специфічними грануляціями, які поширюються на суглобові хрящі та кістки),
- кістковий остеомієліт.

Туберкульозний спондиліт (хребтового стовпа) - найчастіша форма кісткового туберкульозу, частіше розташована у грудному і поперековому відділах, рідко шийному.

За класифікацією МОЗ України від 09.06.2006 №385 фази туберкульозного процесу поділяють на:

- інфільтрація,
- розпад,
- обсіменіння;
- розсмоктування,
- ущільнення, рубцювання,
- звапнення (кальцинація).

Активний туберкульоз. Діагностувати активний туберкульоз лише на основі ознак і симптомів складно. Також складно діагностувати хворобу в людей, які мають пригнічений імунітет. Однак пацієнти з ознаками хвороби легенів або системними симптомами, що тривають довше двох тижнів, можуть мати туберкульоз. Рентгенографія грудної клітки та посів культур мокроти (на середовище Левенштейна-Йенсена) на предмет наявності кислотостійких бактерій, зазвичай проводяться під час першого етапу оцінки.

Точне діагностування туберкульозу відбувається, коли у клінічному зразку (це може бути слиз, гній або біопсія тканини) буде виявлено *M. tuberculosis*. Однак складний процес вирощування культури цього організму, що росте повільно, може тривати від двох до шести тижнів для зразків крові або слизу. Отже, лікування часто починають ще до підтвердження наявності культур.

Тести ампліфікації нуклеїнових кислот, а також тестування аденозиндеамінази може допомогти швидко діагностувати туберкульоз. Однак такі тести не рекомендуються як стандартні, оскільки вони рідко приводять до

зміни способу лікування пацієнта. Аналіз крові для виявлення антитіл не є специфічним та достатньо чутливим, тому також не рекомендується.

Латентний туберкульоз. Туберкулінова проба на шкірі часто дозволяє виявити людей з високим ризиком розвитку туберкульозу. У людей, яким раніше проводили імунізацію, позитивна реакція на туберкулін не завжди свідчить про інфікування. Негативну пробу у хворих на туберкульоз спостерігають, якщо вони хворіють на саркоїдоз, лімфогранулематоз та недоїдання. Але найголовніше, що результати проби можуть бути негативними у людей, дійсно хворих на туберкульоз. Людям з позитивною реакцією Манту необхідно зробити аналіз крові на наявність гамма-інтерферону (IGRA). Вакцинація чи мікобактерії навколишнього середовища не впливають на IGRA, тому існує менша імовірність, що результати аналізу будуть позитивними у здорових людей. Результати IGRA є більш точними разом із пробю на реакцію шкіри. Однак при проведенні IGRA та проби на реакцію шкіри окремо результати проби на реакцію шкіри будуть більш точними.

Рецидив захворювання. Якщо туберкульоз з'явився знову, то перед призначенням лікування необхідно зробити аналізи для виявлення антибіотиків, які на нього діють. Якщо аналізи встановили наявність мультирезистентного туберкульозу (MDR-TB), то необхідно призначити не менше чотирьох ефективних антибіотиків, які треба приймати протягом 18-24 місяців.

Прогноз. Туберкульозна інфекція розвивається у відкриту форму туберкульозу, коли бацили долають захист імунної системи та починають розмножуватись. У початковій формі туберкульозу (у 1-5% випадків) вона розвивається невдовзі після первинного інфікування. Однак у більшості випадків латентна інфекція не має очевидних проявів. Бацили, які перебувають у «сплячому» стані, викликають активний туберкульоз у 5-10% випадках латентного туберкульозу, часто це відбувається через декілька років після зараження.

Ризик рецидиву хвороби зростає унаслідок імунодепресії, наприклад, викликані ВІЛ-інфекцією. У людей, інфікованих одразу туберкульозною паличкою та ВІЛ, ризик рецидиву збільшується до 10% на рік. У країнах, де туберкульоз є поширеним, повторене зараження є причиною рецидиву хвороби у

понад 50 % випадків.

Профілактика. Для запобігання та контролю туберкульозу у дітей необхідно робити вакцинацію, вчасно виявляти випадки захворювання та надавати необхідне лікування. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) досягла певних успіхів у поліпшенні методів лікування. Було зафіксоване невелике зменшення випадків на захворювання туберкульозом.

Дієвою наявною вакциною є бацила Кальметта-Герена (БЦЖ). БЦЖ є ефективною для запобігання дисемінованого ураження у дітей, але вона не є надійним захисником від туберкульозу легень. Тим не менш БЦЖ використовують в усьому світі частіше, ніж інші вакцини; більш ніж 90% дітей проходять щеплення саме цією вакциною. Однак імунітет до захворювання, який створює вакцина, через 10 років починає слабшати. Нові вакцини знаходяться у стадії розробки.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Симптоми й синдроми (задишка, кашель, кровохаркання, болі в грудях та ін.) при основних захворюваннях органів дихання. Механізм їх виникнення.
2. «Загрозливі» симптоми, що вимагають обов'язкового звернення до лікаря.
3. Методи обстеження хворих із захворюваннями органів дихання (розпитування, фізичні, лабораторні й інструментальні методи дослідження).
4. Основні збудники інфекцій респіраторного тракту.
5. Етіологія, патогенез, діагностичні критерії, напрямки медикаментозної терапії бронхітів та туберкульозу.
6. Вибір антибактеріального засобу при туберкульозі.
7. Вибір відхаркувального засобу залежно від характеру порушень реологічних властивостей мокротиння.
9. Синдроми й захворювання дихальної системи, які можуть лікуватися хворими самостійно за допомогою безрецептурних препаратів при консультативній допомозі провізора.
10. Рецептурні й безрецептурні ліки, що застосовуються при захворюваннях органів дихання.

ІІІ. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Знайомство з тематичними хворими та аналіз ефективності терапії.

2. Курація хворого.

3. Вирішення ситуаційних задач.

1. Вирішити ситуаційні задачі:

1. Хворому 20 років з ГРВІ (фарингіт, риніт) і підвищенням температури тіла до 39⁰С для профілактики бактеріальних ускладнень призначений бісептол. Оцініть правильність лікарської тактики. Ваші рекомендації. _____

2. Пацієнт М, 16 років, мав тісний побутовий контакт із хворим туберкульозом, який виділяв мікобактерії Коха. Туберкулінова проба Манту позитивна. Чи показана специфічна антимікобактеріальна терапія? Відповідь поясніть. Ваші рекомендації. _____

3. Хворий Н., 45 років. Пред'являє скарги на сухий кашель, підвищення температури тіла до 38,5⁰С, нездужання, головний біль. Занедужав гостро в результаті переохолодження. Хворіє 2 дні. Об'єктивно: перкуторно над легеньми ясний легеневий звук, аускультативно жорстке дихання, сухі свистячі хрипи. Яке захворювання можна припустити у даного хворого? _____

4. Хвора 70 років поступила у відділення із скаргами на кашель з виділенням слизисто-гнійної мокроти, біль в грудній клітці при диханні, слабкість, пітливість, підвищення температури тіла до 38⁰С, частота дихання 28 за 1 хв. Ваш ймовірний діагноз? Який метод дослідження найінформативніший при даному захворюванні? _____

5. У стаціонарне відділення поступив пацієнт, який скаржиться на пришвидшене дихання, підвищену температуру, вологий кашель з виділенням незначної кількості харкотиння, біль в ділянці грудної клітки. Яке захворювання

можна запідозрити ? Які необхідно провести методи обстеження? _____

6. Хворий 40 років пред'являє скарги на відчуття закладеності в носі, сухий нападаподібний кашель, утруднене дихання, особливо видих. Хворий неспокійний, переляканий, мова його утруднена. Об'єктивно: хворий стоїть, упираючись руками об стіл, шкірні покриви ціанотичні, експіраторна задишка. Якому захворюванню відповідає приведений клінічний випадок? _____

_____ . Чи можливе самолікування у цьому випадку? Чому? _____

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Прогноз при туберкульозі, бронхіті.

2. Роль провізора в підвищенні ефективності терапії хворих пульмонологічного профілю.

2. КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ. КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ЛЗ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІТУ ТА ПНЕВМОНІЇ

ВВЕДЕННЯ

Проблема лікування бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи потребує удосконалення знань провізора, тому що на сучасному етапі використовуються велика кількість антибактеріальних та хіміотерапевтичних засобів. Натепер при проведенні антибактеріальної терапії стали актуальними декілька запитань – антибіотикорезистентність збудників, виникнення алергічних реакцій на різні групи антибіотиків, встановлення ефективності лікування. Удосконалення знань майбутніх провізорів та фармацевтів щодо клінічних та побічних ефектів різних груп та поколінь цих препаратів дозволить здійснювати ефективне та безпечне лікування хворих.

I. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

ГОСТРИЙ БРОНХІТ

Фармакотерапія:

1. Противірусні ЛЗ: ефективні в перші 24-48 годин клінічних проявів гострого вірусного захворювання (ремантадин по схемі). У хворих гострим бронхітом, який розвинувся на тлі вірусної інфекції в комплексну терапію можна включити протигрипозний імуноглобулін (по 2-4 мл внутрішньом'язово один-два рази) та інтерферон (інтраназально).

2. Антибактеріальна терапія хворим гострим бронхітом не потрібна. Показанням до призначення антибіотиків вважають наявність гнійної мокроти, вік старше 50 років, рецидивуючий характер захворювання. ЛЗ першої лінії – макроліди (азитроміцин, кларітроміцин). Альтернативою є амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін).

3. Відхаркувальні ЛЗ: для полегшення відходження мокроти і поліпшення її реологічних властивостей (ацетилцистеїн, бромгексин, амброксол) призначають з

першого дня захворювання.

4. Протикашльові ЛЗ: показані тільки для купування болісного сухого кашлю. Тривалий їх прийом, а також поєднання з відхаркувальними ЛЗ сприяють застою мокроти в бронхах і затяжному перебігу захворювання.

5. Протизапальні і жарознижуючі засоби: показані при температурі тіла вище 38⁰С (ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен та ін.).

6. Бронхолітики: призначають тільки за наявності бронхообструктивного синдрому (іпратропія бромід).

7. Глюкокортикоїди (ГК): преднізолон в дозі 0,02-0,025 на добу протягом 7-10 днів з подальшим поступовим зниженням дози призначають при приєднанні бронхіоліту.

ПНЕВМОНІЯ

Фармакотерапія:

- позалікарняні пневмонії легкої течії: амоксицилін або кларитроміцин, як альтернативний препарат призначають доксациклін;

- позалікарняні пневмонії важкої течії: амінопеніциліни в поєднанні з інгібіторами бета-лактамаз (амоксицилін+клавуланова кислота) або макроліди (кларитроміцин), або цефалоспорини другого покоління (цефуроксиму аксетил), як альтернативу фторхінолони III-IV покоління;

- нозокоміальні пневмонії: монотерапія цефалоспоринами другої і третьої генерації; бета-лактамами/інгібіторами бета-лактамаз; фторхінолонами; ін'єкційними макролідами. При патогенній етіологічній ролі поєднаної аеробної та анаеробної інфекцій призначається іміпенем. При виявленні діагностично-значимої кількості грибової флори призначається дефлюкан, амфотеріцин В.

Важким хворим, які довго знаходяться в стаціонарі, у відділеннях інтенсивної терапії, і приймали антибіотики раніше, необхідно призначати комбіновану терапію: аміноглікозид + антипсевдомонадні пеніциліни або цефалоспорин + ванкоміцин; аміноглікозид + іміпенем + ванкоміцин.

Типові помилки при лікуванні пневмоній

- Призначення аміноглікозидів при позалікарняній пневмонії протипоказане,

тому що вони не діють саме на пневмокок та атипovu флору, їх ото- та нефротоксичність досягає 10-15 % на тлі високої резистентності до них в Україні;

- Ампіцилін в якості стартового антибіотика не можна призначати через низьку його біодоступність (до 40 %) порівняно з амоксициліном (до 90 %);

- Визначена недоцільність профілактичного застосування антигістамінних ЛЗ або протигрибкових антибіотиків (крім випадків нейтропеній) одночасно з етіотропною терапією антибіотиками;

- Небажана часта зміна антибіотиків під час фармакотерапії пневмоній та їх низькі дози для обмеження розвитку резистентності в популяції;

- Не доведено збільшення ефективності фармакотерапії на тлі прийому антиоксидантів або вітамінів;

- Нестероїдні протизапальні засоби не слід призначати одночасно з антибіотиками – це ускладнює оцінку правильного вибору та ефективність саме антибіотика.

Для лікування негоспітальної та госпітальної пневмонії застосовують в основному 5 груп антибіотиків:

- Пеніциліни.
- Цефалоспорини.
- Макроліди.
- Фторхінолони.

Рекомендації Американського товариства щодо стандартизації лікування пацієнтів із позалікарняною пневмонією:

| Група (категорія) пацієнтів | Збудник інфекції | Рекомендації |
|---|--|---|
| 1. Хворі віком молодше 60 років без супутньої патології (смертність 1–5%) | Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumonia Респіраторні віруси Chlamydomphila pneumonia | Макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, спіраміцин, |

| Група (категорія) пацієнтів | Збудник інфекції | Рекомендації |
|---|---|---|
| | Haemophilus influenzae Legionella pneumonia Staphylococcus aureus, Гриби, Грамнегативні анаероби | рокситроміцин) Тетрацикліни (доксидиклін) |
| 2. Хворі віком молодше 60 років і старше із супутньою патологією за можливості амбулаторного лікування (смертність <5%) | Streptococcus pneumoniae Респіраторні віруси Haemophilus influenzae Грамнегативні анаероби Staphylococcus aureus Moxarella catarrhalis Legionella pneumoniae | Макроліди + цефалоспорини II–IV покоління Ко-тримоксазол β-лактамі антибіотики, в тому числі імipенем + циластатин натрію, амоксицилін + клавуланова кислота |
| 3. Хворі віком старше 60 років. Необхідна госпіталізація, але без застосування інтенсивної терапії (смертність 5–25%) | Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Полімікробні агенти Грамнегативні анаероби Legionella pneumoniae Респіраторні віруси Staphylococcus aureus Mycoplasma pneumoniae Moxarella catarrhalis, Гриби | Макроліди + цефалоспорини II– IV покоління β- лактамі антибіотики (імipенем + циластатин натрію, амоксицилін + клавуланова кислота) Левофлоксацин |
| 4. Хворі з тяжким перебігом, потребують проведення інтенсивної терапії (смертність сягає 50%) | Streptococcus pneumoniae Legionella pneumoniae Грамнегативні анаероби Mycoplasma pneumoniae Респіраторні віруси | Макроліди + цефалоспорини II– IV покоління Фторхінолони (пefлоксацин, |

| Група (категорія) пацієнтів | Збудник інфекції | Рекомендації |
|-----------------------------|---|---|
| | Haemophilus influenzae, Гриби, Pseudomonas aeruginosa | ципрофлоксацин, левофлоксацин) Аміноглікозиди |

2.1. Протівірусні ЛЗ.

Протівірусні засоби - це лікарські препарати, які використовуються для профілактики та лікування захворювань збудниками яких є патогенні віруси. Розрізняють *специфічні*, тобто вакцино-сироваткові імунобіологічні засоби (наприклад, вакцини), і *неспецифічні препарати*. До останніх належать засоби, які отримують переважно хімічним шляхом, тобто без використання будь-яких структурних фрагментів вірусів. Вони мають властивість активно впливати на ті чи інші фази репродукції збудників вірусних захворювань в клітинах макроорганізму, практично не впливаючи на функціональний стан цих клітин. Більшість неспецифічних протівірусних засобів представляють собою хіміопрепарати, інтерферони, їх індуктори (знаходяться на стадії вивчення), а також препарати, які підвищують неспецифічну реактивність організму. Це, перш за все, аномальні нуклеозиди, синтетичні амінокислоти, похідні адамантана і тіосемікарбазона, природні і генно-інженерні інтерферони, нуклеїнові кислоти тощо.

Класифікація сучасних протівірусних препаратів

| Клас | Головна група | Основні препарати |
|----------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Хіміопрепарати | Аномальні нуклеозиди | Азидотимідин, ацикловір, |
| | Синтетичні амінокислоти | рибавірин, ставудин |
| | Аналоги пірофосфата | Кислота амінокапронова |
| | Похідні адамантана | Фоскарнет |
| | Похідні тіосемікарбазонів | Мідантан, ремантадин |
| | Віруліцидні | Метисазон |
| | Антибіотики | Оксолін, фрореналь Ципрофлоксацин |

| | | |
|-----------------|---------------------------------------|---|
| Інтерферони | Лейкоцитарні людські Рекомбінантні | Інтерферон а Реаферон |
| Імуномодулятори | Ендогенні Екзогенні Синтетичні | Інтерлейкіни Левамізол, продигіозан Дибазол |

Мішенями для дії противірусних засобів можуть бути численні біохімічні процеси в інфікованих клітинах організму, які забезпечують репродукцію вірусів, але суттєво не зв'язані з життєдіяльністю клітин хворої людини. Це, зокрема, селективне фосфорилування вірусспецифічних білків, інактивація вірусних ферментів, інгібування синтезу вірусних глікопротеїдів і нуклеїнової кислоти, а також процесів трансляції.

Практичне значення в наш час мають препарати:

- протиретровірусні,
- протигерпетичні,
- протигрипозні
- інші противірусні засоби.

Протиретровірусні препарати - це такі засоби, які пригнічують життєдіяльність ретровірусів імунодефіциту людини (ВІЛ), тому використовуються для лікування синдрому набутого імунодефіциту (СНІДу). По характеру впливу на збудників цього захворювання вони є інгібіторами зворотної транскриптази чи протеаз ретровірусів. Так, похідне нуклеозидів азидотимідин (зідовудин), фосфорилуючись в клітинах організму, у вигляді трифосфата інгібує активність ДНК-полімерази, тим самим перешкоджає утворенню ДНК із вірусної РНК. А це призводить до пригнічення синтезу іРНК і вірусних білків, значно знижує реплікацію вірусів.

Цей препарат добре абсорбується в ШКТ, легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Метаболізується в печінці до глюкуроніду азидотимідина, виділяється нирками.

Лікування СНІДу зідовудином слід починати якомога раніше. Терапевтична дія у вигляді затримки розвитку захворювання проявляється в основному в перші 6-8 міс. Після цього ефект зменшується через появу стійкості збудника ВІЛ-

інфекції.

Лікувальний ефект зідовудину проявляється продовженням життя хворих, а також зменшенням частоти і тяжкості супутніх інфекційних захворювань, збудниками яких можуть бути умовно-патогенні мікроорганізми. Раніше всього зникають неврологічні і інші прояви у хворих СНІДом. З цією метою зідовудин призначається перорально по 0,2 г 3-5 разів на день.

В процесі лікування препарат нерідко викликає такі ускладнення зі сторони кровотворення як анемія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, а також ураження нирок, міалгії тощо.

Зідовудин не слід комбінувати з нестероїдними протизапальними засобами і сульфаніламидами, бо при цьому зростає його токсичність.

Вичерпавши можливості зідовудину лікування СНІДу продовжують препаратом ставудином - також синтетичним аналогом тимідину. Механізм його противірусної дії аналогічний зідовудину. Він в меншій мірі уражує кровотворення, але може викликати периферичну нейропатію, головний біль, диспепсичні порушення, безсоння, алергічні реакції.

З аналогічною метою використовується діданозид і зальцитабін.

В лікуванні ВІЛ-інфекцій застосовуються також інгібітори протеаз ВІЛ, які пригнічують розмноження ретровірусів, бо при їх недостатності утворюються незрілі попередники вірусів. Вони невзможі забезпечити нормальні процеси синтезу вірусних білків і ферментів.

До препаратів цієї групи відносяться такі похідні пептидів як санквінавір, нельфінавін, індинавір тощо. Так, санквінавір вибірково інгібує протеази ВІЛ-1 і ВІЛ-2, що призводить до пригнічення життєдіяльності ретровірусів.

Протигерпетичні засоби - це такі похідні нуклеозидів, які здатні пригнічувати життєдіяльність збудників багатьох вірусних захворювань, зокрема, простого герпесу, герпетичних уражень очей, геніталей, оперизуючого герпесу та ін. Серед них найбільш ефективними виявились ацикловір, валацикловір, відарабін тощо.

Ацикловір - найбільш ефективний засіб лікування простого герпесу і інших герпетичних уражень. Проявляє деяку імуностимулюючу дію. Механізм

протигерпетичної дії полягає в інгібуючому впливові на ДНК-полімеразу вірусів, що призводить до пригнічення реплікації вірусної ДНК.

Застосовують ацикловір перорально, внутрішньовенно та місцево. При герпесі він попереджує появу нових елементів, прискорює регенерацію, при оперізуючому герпесі, крім цього, зменшує біль. Тривалість лікування герпетичних захворювань звичайно 5 днів, при оперізуючому герпесі - ще 3 дні після зникнення проявів захворювання. Крем ацикловіру використовують при інфекціях шкіри і слизових оболонок, в тому числі при герпесі губ, статевих органів. Наносять його на уражену поверхню 5 разів на день протягом 5-10 днів. Внутрішньовенне введення препарату (у вигляді натрієвої солі) проводиться при тяжкому перебігу вірусних інфекцій, у хворих з порушеннями імунної системи.

При ентеральному введенні може виникнути нудота, блювання, пронос, головний біль; після уведення в вену - недостатність нирок, енцефалопатія, флебіт тощо.

Ізоксуридин (керицид) - противірусний засіб, який застосовується для лікування кератитів, викликаних вірусом простого герпесу. Призначають його у вигляді 0,1 % розчину - по 2 краплі в кон'юнктивальний мішок кожену годину упродовж дня і через кожні дві години вночі.

До *протигрипозних* засобів відносять мідантан, ремантадин, оксолін.

Мідантан – синтетичний противірусний і протипаркінсонічний препарат. Застосовується лише для профілактики грипу, викликаного вірусом типу А2. При вже розвиненому захворюванні він неефективний, але може дещо скоротити тривалість лихоманки. Призначається всередину по 1 таблетці (0,1 г) 2 рази на день. В окремих осіб можуть з'явитися диспепсичні розлади, шкірна висипка, сухість у роті, тремор пальців тощо. Препарат протипоказаний при захворюваннях печінки і нирок, а також при вагітності.

Ремантадин – похідне мідантану, є більш активним противірусним засобом. Він ефективний щодо вірусів групи А, проявляє також антитоксичну дію при грипі, викликаному вірусом В. Аналогічно мідантану, ремантадин неефективний при інших гострих респіраторних вірусних інфекціях. Застосовується для профілактики і раннього лікування грипу, особливо викликаного вірусом типу А2. Для

профілактики призначають усередину по 1 таблетці щоденно протягом 10-15 днів, після їди а для лікування - за схемою: в перший день по 2 таблетки 3 рази на день, на 2-3-й дні по 2 таблетки 2 рази і 4-й – 2 таблетки. В деяких хворих може з'явитись відчуття печії в шлунку. Ремантадин протипоказаний при гострих захворюваннях печінки і нирок, тиреотоксикозі, вагітності.

Оксолін – препарат, що застосовується для лікування вірусних захворювань очей, шкіри і носа. Випускається в порошку, який використовується для виготовлення розчинів, і в мазях.

Для профілактики грипу використовують 0,25 % оксолінову мазь, якою двічі на день (ранком і ввечері) змащують слизову оболонку носа в період підйому і максимуму спалаху захворювання. Для лікування вірусного кон'юнктивіту, кератокон'юнктивіту чи кератиту з виразками рогівки також використовують цю мазь або розчин такої самої концентрації. При цьому може виникати відчуття печії з боку слизової оболонки очей чи шкіри.

Серед інших противірусних засобів особливе значення мають *інтерферони*. В 1957 році було встановлено, що клітини людей, інфікованих грипом, продукують і виділяють в кров особливий білок, який здатний гальмувати розмноження вірусів. Цей білок був названий інтерфероном. Він є ендогенним фактором захисту людей від вірусної інфекції. Вважають, що чим більше виробляється інтерферон в організмі, тим краще він захищений від такої інфекції.

Біосинтез інтерферонів починається з появою ознак вірусного захворювання (або навіть раніше), поступово зростаючи. Після виздоровлення утворення їх припиняється і вони зникають з крові.

За імунної реактивності, лабільності в кислотному середовищі, виду продукуючих клітин і гомології антикислотних послідовностей інтерферони складають 3 класи речовин:

- альфа-інтерферони (отримують із суспензійних культур лейкоцитів донорської крові або лімфобластних клітин. Тому його називають лейкоцитарним. На сьогодні цей клас інтерферонів представлений більш як 22 підкласами, зокрема людський - 12 підкласами);

- бета-інтерферон ((фібробластний) має біля 40 % гомологічних структур а-

інтерферонів. Отримують його з культур первинних фібробластів шкіри ембріонів людей);

- гама-інтерферон (імунний) продукується в суспензіях лейкоцитів донорів у відповідь на дію мутагенів чи антитіл, тобто до яких вони сенсibiliзовані. Від інших ці інтерферони відрізняються лабільністю в кислотному середовищі.

Характерною особливістю інтерферонів у порівнянні з іншими противірусними засобами є їх унікальна властивість пригнічувати розмноження більшості відомих вірусів, зокрема більш ніж 100 видів тих, які у людей викликають грип і інші гострі респіраторні захворювання. Вони ефективні також при герпесі, гепатиті, СНІДі. Їх використовують також для лікування деяких онкологічних хворих, особливо важких вірусних хвороб тощо. Стійкість у вірусів до інтерферонів не розвивається.

Безпосередньо інтерферони не впливають на життєдіяльність сформованих патогенних вірусів. Вони здатні підвищувати стійкість клітин макроорганізму до пошкоджуючої дії вірусів. Встановлено, що після приєднання їх до рецепторів, які локалізуються на оболонці відповідних клітин людини, активуються гени хромосоми 21, внаслідок чого продукується понад 12 нових внутрішньоклітинних білків. Деякі з них мають здатність каталізувати біосинтез олігомерів аденілової кислоти, які пригнічують утворення вірусних білків чи розщеплюють вірусні РНК. В результаті цього нові вірусні часточки або зовсім не формуються, або кількість їх різко зменшується. Таким чином інтерферони пригнічують розмноження багатьох видів вірусів, тобто за рахунок змін в обмінних процесах, синтезі РНК і білків.

Як білкові субстанції з молекулярною масою від 15000 до 25000 інтерферони застосовуються для лікування таких вірусних інфекцій, як герпетичні кератити, герпетичні ураження шкіри і статевих органів, вірусний гепатит В і С, СНІДу, гострі вірусні респіраторні інфекції та ін. Найбільші успіхи досягнуті в лікуванні всіх клінічних форм герпесу, включаючи герпетичний менінгіт, а також грипу, вірусних гепатитів, цитомегаловірусної інфекції, аденовірусних уражень органу зору тощо. Мало ефективного виявилось лікування особливо небезпечних вірусних геморагічних лихоманок, енцефалітів, інших захворювань.

Деякі препарати інтерферону при ранньому використанні можуть попередити дисемінацію оперизуючого герпесу у хворих на злоякісні пухлини, зменшувати розповсюдження цитомегаловірусу після пересадки нирки. При хронічних гепатитах типів В і С вони можуть тимчасово полегшувати їх перебіг. Введення інтерферону в ділянки пошкодження при генітальних кондиломах може сприяти відновленню нормальної структури. Інтерферони покращують стан хворих і при деяких злоякісних захворюваннях.

Крім протівірусної дії інтерферони мають протиклітинні та протипухлинні властивості, мабуть, через здатність пригнічувати поділ клітин. “Імунний інтерферон” проявляє протипроліферативну дію, підвищує фагоцитарну активність макрофагів і цитотоксичність природних клітин-кілерів.

У процесі лікування хворих препаратами інтерферону можуть проявитись такі побічні ефекти і ускладнення як лихоманка, ерітема і болючість в ділянці ін’єкції, зменшення маси тіла, прогресуюча втома, анорексія, анемія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія.

Виходячи з цього до протівірусних засобів пред’являються наступні вимоги. Поряд з високою селективною дією вони повинні бути нетоксичними для хворих людей, не пригнічувати імунітет, легко доступними для синтезу, розчинятися у воді, хімічно стабільними, доступними для поєднання з іншими лікарськими засобами.

Інтерферон лейкоцитарний - препарат, який отримують з донорської крові людей. Використовується в розчинах для профілактики і лікування грипу, інших гострих респіраторних вірусних захворювань, як і вірусних захворювань очей. Розчин готують на дистильованій або кип’яченій воді кімнатної температури.

Для профілактики грипу і гострих вірусних захворювань розчин інтерферону закапують у носові ходи по 5 крапель 2 рази на добу з інтервалом не менше 6 год до тих пір, доки не зникне загроза захворіти. З лікувальною метою його використовують при перших проявах хвороби, доцільніше інгаляційним методом. Для цього вміст 3-х ампул інтерферону розчиняють у 10 мл води. Інгаляцію проводять двічі на день, попередньо підігрівши розчин до 37 °С. Його можна вводити і в носові ходи по 5 крапель через кожні 1-2 год (не менше 5 разів на добу)

протягом 2-3 днів. При вірусних захворюваннях очей розчин інтерферону вводять в кон'юнктивальний мішок.

2.2. Антибактеріальні ЛЗ.

Антибіотики - хіміотерапевтичні речовини біологічного походження, які володіють здатністю знищувати або вибірково пригнічувати ріст збудників різноманітних захворювань (бактерій, вірусів, грибів, найпростіших мікроорганізмів) або затримувати розвиток злоякісних пухлин. Антибіотики, які використовуються в медичній практиці, продукуються актиноміцетами (променисті гриби), пліснявими грибами, а також деякими бактеріями. В теперішній час відомо більше 10 тис. природних і синтетичних антибіотиків. Понад 100 з них застосовуються в медицині, а також для захисту від хвороб тварин і рослин. Світове виробництво антибіотиків становить біля 50 тис. тон/рік.

Хімічна класифікація антибіотиків:

1. Аліциклічної будови (тетрацикліни)
2. Ароматичної будови (левоміцетин і його похідні).
3. Гетероциклічної будови (нокардицини, монобактами, пеніциліни, карбапенеми, оксапенами, цефалоспорини, оксацефеми, карбацефеми).
4. Глікозиди :
 - стрептоміцин;
 - аміноглікозиди (канаміцин, неоміцин, гентаміцин, ін.);
 - макроліди (еритроміцин, олеандоміцин та ін.);
 - анзаміцини (рифампіцин);
 - лінкоміцини (лінкоміцин, кліндаміцин).
5. Полієнові (ністатин, амфотерицин).
6. Поліпептидної будови (граміцидин, поліміксин)
7. Протипухлинні:
 - похідні ауреолової кислоти (олівоміцин);
 - антрацикліни (рубоміцин, доксорубіцину г/х);
 - похідні хінолін-5,8-діону (брунеоміцин);
 - актиноміцини (дактиноміцин).

Фармакологічна класифікація за Д.А. Харкевичем:

- Антибіотики, що мають в структурі β -лактамне кільце: (пеніциліни, цефалоспорини; імінепем, карбонепами, монобактами).
- Антибіотики, структура яких містить макроциклічне лактонне кільце: (кларитроміцин, рокситроміцин, олеандоміцин, азитроміцин, еритроміцин)
- Антибіотики в структурі яких є 4 конденсованих 6-членних цикли (тетрацикліни)
- Похідні діоксиамінофеніл-пропану (левоміцетин)
- Антибіотики, в склад яких входять аміноцукри (стрептоміцин, канаміцин, гентаміцин).
- Антибіотики з групи циклічних поліпептидів (поліміксин)

Фармакологічна класифікація за М.Д.Машковським:

- Антибіотики групи пеніцилінів
- Антибіотики групи цефалоспоринів
- Антибіотики бета-групи лактамів дів (тіенам, карбопен, монобактами)
- Антибіотики – тетрацикліни (тетрациклін, доксициклін, метациклін)
- Антибіотики – аміноглікозиди (стрептоміцин, канаміцин, гентаміцин)
- Антибіотики – макроліти та азаліди
- Антибіотики групи лінкоміцину (лінкозаміди)
- Антибіотики групи левоміцетину
- Протигрибкові антибіотики
- Антибіотики різних груп

Класифікація антибіотиків за дією на мікроорганізми:

- Антибіотики, що впливають на грампозитивні бактерії.
- Пеніциліни порушують синтез клітинної стінки бактерії – проявляють бактерицидну дію; макроліди – порушують внутрішньоклітинний синтез білка на рівні рибосом – бактериостатична дія.
- Антибіотики, що впливають на грамнегативні бактерії (поліміксин – порушує проникнення цитоплазми мембрани (бактерицидна дія).
- Антибіотики широкого спектру дії. Левоміцетин і тетрациклін

(бактеріостатична дія на рівні рибосом); цефалоспорини (бактерицидна дія - пригнічують синтез клітинної стінки бактерії). Стрептоміцин, неоміцин, канаміцин (бактеріостатична дія - пригнічують синтез білка на рівні рибосом). Рифампіцини – порушують синтез РНК.

2.2.1. ПЕНІЦИЛІНИ

Як відомо, першим антибіотиком був пеніцилін, який було виділено англійцем Александером Флемінгом у 1928 р., однак кількість отриманого препарату була мізерною, а перспективи його застосування здавалися сумнівними. Лише в 1940 р. було розгорнуто промислове виробництво, для створення якого значних зусиль доклали Ернст Чейн та Хауард Флорі, які разом з А. Флемінгом у 1945 р. отримали Нобелівську премію з фізіології та медицини «за відкриття пеніциліну та його лікувального ефекту при багатьох інфекційних захворюваннях». Незважаючи на свою давню історію, пеніциліни досі залишаються одними з найважливіших препаратів, які є в арсеналі сучасної медицини.

В основі хімічної будови пеніцилінів є 6-амінопеніциланова кислота, яка в свою чергу складається з двох кілець - β -лактамного та тіазолідинового. Пеніциліни, які утворюються впродовж життєдіяльності грибів роду *Penicillium*, традиційно називають природними, ті ж, які утворюються шляхом хімічної модифікації вихідної молекули, приєднанням радикалів, отримали назву напівсинтетичних пеніцилінів.

На сьогодні пеніциліни відносять до групи β -лактамних антибіотиків, до якої також входять цефалоспорини, карбапенеми та монобактами.

Залежно від спектра активності пеніциліни можна розділити на декілька підгруп:

- природні пеніциліни: бензилпеніцилін та феноксиметилпеніцилін;
- пеніциліназостійкі антистафілококові пеніциліни: диклоксацилін, флуклоксацилін, метицилін, оксацилін;
- пеніциліни широкого спектра дії: ампіцилін, амоксицилін;
- антисиньогнійні пеніциліни:
- карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін);
- уреїдопеніциліни (азлоцилін, мезлоцилін, піперацилін);

- комбінація пеніцилінів з інгібіторами β -лактамаз: ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланат.

Механізм дії (фармакодинаміка) пеніцилінів

Незважаючи на тривале вивчення, досі ще залишаються питання щодо точного описання механізму дії пеніцилінів. Відомо, що основний напрямок ураження бактеріальної клітини пеніцилінами пов'язаний із порушенням синтезу пептидоглікану — головної складової клітинної стінки бактерій. Зокрема, вони зв'язуються з так званими пеніцилінзв'язувальними білками (ПЗБ), які входять до складу бактеріальної клітинної стінки. ПЗБ були ідентифіковані як структури бактеріальної клітини, з якими зв'язуються пеніциліни та інші антибіотики з групи β -лактамів, вони складають близько 1% мембранних білків. ПЗБ у бактеріальній клітині беруть участь у побудові пептидоглікану і за своїми функціями вони є карбоксипептидазами, ендопептидазами, транспептидазами. Згідно з номенклатурою ПЗБ позначаються арабськими цифрами від найважчого — ПЗБ 1 до більш легких, відповідно до їхньої молекулярної маси, яку визначають під час електрофоретичного розділення в поліакриламідному гелі. Кількість ПЗБ є різною у різних видів мікроорганізмів. Так, наприклад, *E. coli* має щонайменше сім різних ПЗБ, а *S. aureus* — лише чотири. Кількість ПЗБ у певного мікроорганізму не еквівалентна клінічній ефективності пеніцилінів.

Летальні ефекти пеніцилінів на бактеріальні клітини переважно пов'язані зі зв'язуванням з ПЗБ 1, ПЗБ 2, ПЗБ 3. У той же час вважається, що зв'язування з ПЗБ з 4 по 6 практично не впливає на життєдіяльність бактерій.

Результатом дії пеніцилінів є порушення структури клітинної стінки, внаслідок чого цитоплазматична мембрана не може протидіяти осмотичному градієнту, утворюється сферопласт, який лопається як перерозтягнута повітряна кулька - бактеріальна клітина гине. Такий механізм дії характерний переважно по відношенню до грамнегативних мікроорганізмів, які мають тонку клітинну стінку. У грампозитивних мікроорганізмів, зокрема грампозитивних коків, що мають товсту стінку, з пептидоглікану під впливом пеніцилінів вивільнюється ліпотьохоева кислота, яка активує аутоліз пептидоглікану.

Цікавим є спостереження, яке вказує на наявність у пеніцилінів здатності

знищувати бактерії у разі застосування їх у концентраціях, істотно нижчих, ніж традиційні. Так, на моделі грампозитивних коків було показано, що вплив пеніцилінів у мінімальних концентраціях може приводити до загибелі бактерій, у той же час подальше підвищення концентрації зумовлює зниження антибіотичного ефекту, який відновлюється за ще більш високої концентрації препарату. Вважається, що пеніциліни в низьких концентраціях, зв'язуючись з певними ПЗБ, можуть активувати загибель бактеріальної клітини. Зв'язування інших ПЗБ за підвищення вмісту антибіотика справляє антагоністичний вплив, який долається у разі подальшого підвищення концентрації препарату.

Також описано явище тимчасової нечутливості бактеріальних клітин до дії пеніцилінів. У такому випадку під впливом антибіотиків на культуру бактерій відбувається загибель переважної більшості її представників, однак деякі мікроорганізми залишаються живими, ймовірність цієї ситуації складає 1 на 105 бактерій. Результати дослідження довели, що в цьому випадку механізм уникання дії антибіотиків не пов'язаний із формуванням справжньої резистентності. Так, у разі припинення впливу антибіотика нащадки цих клітин проростають, повторна дія антибіотика в тих самих концентраціях призводить до їхньої загибелі. Поясненням цього факту є те, що в певні короткі проміжки життя бактеріальної клітини переважна більшість молекул пептидоглікану є ковалентно зв'язаною і, завдяки чому вона захищена від руйнування пеніцилінами. Вплив пеніцилінів на такі бактеріальні клітини гальмує їхній поділ.

У грампозитивних коків було описано інший цікавий феномен, пов'язаний з тим, що розмноження деяких штамів пригнічується під впливом типових концентрацій пеніцилінів, але при цьому очікуваний бактерицидний ефект відсутній. Відмінність від справжніх механізмів формування резистентності полягає в тому, що у цих мікроорганізмів відбувається мутація генів, продукти яких активують процеси аутолізу пептидоглікану.

Фармакокінетика

Усі пеніциліни, за винятком амоксициліну та феноксиметилпеніциліну, руйнуються під впливом соляної кислоти шлункового соку. Також їх характеризує погана всмоктуваність при пероральному прийомі, що обумовлює використання

лише парентерального шляху введення цих препаратів.

Пероральне застосування можливе лише для амоксициліну та феноксиметилпеніциліну. Серед цих двох препаратів для клінічного використання найоптимальнішим є амоксицилін, всмоктування якого складає близько 90% від прийнятої дози. Важливо, що його біодоступність не залежить від прийому їжі. Всмоктування ж феноксиметилпеніциліну складає близько 40–60% від прийнятої дози, прийом їжі гальмує абсорбцію, тому приймати феноксиметилпеніцилін краще натще. Також амоксициліну властивий значно ширший спектр активності, ніж феноксиметилпеніциліну.

Серед інгібіторів β -лактамаз найкраще всмоктується клавуланат (на 75%), прийом їжі сприяє його всмоктуванню, сульбактам всмоктується погано. Погана всмоктуваність сульбактаму була подолана шляхом створення сультаміциліну, який є ефіром ампіциліну і сульбактаму. Цей препарат характеризується гарним всмоктуванням, в організмі відбувається руйнування ефірного зв'язку з вивільненням діючих речовин.

Терапевтичні концентрації пеніцилінів створюються в легенях, нирках, слизовій оболонці травного тракту, кістках, плевральній, перитонеальній рідині, органах репродуктивної системи. Вони погано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, однак у разі розвитку запалення проникність ГЕБ підвищується. Переважна більшість пеніцилінів виділяється в незміненому вигляді із сечею; додатково біотрансформації в печінці зазнають оксацилін та уреїдопеніциліни, їхні метаболіти виводяться з жовчю, тому в разі розвитку ниркової недостатності їхній метаболізм змінюється меншою мірою. Час напіввиведення складає в середньому одну годину (окрім пролонгованих форм пеніцилінів), що потребує частого парентерального введення препаратів.

Депо-препарати пеніцилінів — біциліни — складаються з бензилпеніцилін прокаїну та бензатин бензилпеніциліну, які, повільно розщеплюючись, у місці введення створюють тривалі концентрації в крові. Ці концентрації є нижчими, ніж при введенні еквівалентних кількостей натрієвої або калієвої солі пеніциліну. Терапевтичні концентрації антибіотика можуть зберігатися в крові при введенні новокаїнової солі бензилпеніциліну протягом 18–24 год, а бензатин

бензилпеніциліну - до 2-4 тиж. Враховуючи, що сироваткові концентрації, які досягаються при введенні цих препаратів, є невисокими, на сьогодні основною сферою використання пролонгованих форм пеніциліну є проведення антибіотикопротекції хворим з первинним та вторинним імунodefіцитом, ревматизмом, хронічним тонзилітом, сифілісом. Депо-пеніциліни можна вводити лише внутрішньом'язово, введення в судини може призвести до розвитку емболій.

Оптимальним фармакокінетичним профілем, який відповідає максимальній ефективності пеніцилінів, є тривале (постійне!) перевищення концентрацій антибіотика над мінімальною пригнічувальною концентрацією для даного збудника. Максимальні сироваткові рівні не впливають на клінічну ефективність препаратів.

Резистентність до пеніцилінів

Формування резистентності до пеніцилінів може бути пов'язано з реалізацією декількох механізмів. Найчастіше має місце продукція бактеріями ферментів, які руйнують пеніциліни (β -лактамаз), іноді резистентність виникає в зв'язку із відсутністю чутливих до пеніцилінів мішеней у бактеріальній клітині.

Продукція β -лактамаз може бути первинною, пов'язаною із наявністю гену в головній кільцевій молекулі ДНК бактеріальної клітини (бактеріальній хромосомі). Ці β -лактамази отримали назву хромосомних. Також може бути набута продукція β -лактамаз, пов'язана з наявністю додаткових елементів спадковості - плазмід. Якщо хромосомні β -лактамази притаманні окремим видам мікроорганізмів і передача представникам інших видів не характерна, то поширення плазмід може призводити до активної внутрішньовидової та міжвидової передачі резистентності.

На сьогодні існують дві класифікаційні системи для ідентифікації β -лактамаз. Перша з них передбачає визначення функціональної активності цих ферментів, вона виділяє чотири функціональні групи (1-4), у межах другої групи виділяють шість підгруп. Класифікація за молекулярною структурою передбачає виділення також чотирьох груп β -лактамаз (А, В, С, D). Ці класифікації частково перетинаються між собою, але не зовсім, зокрема у четвертій функціональній групі відсутній аналог у класифікації за молекулярною структурою.

Практичний лікар має знати, що не всі класи β -лактамаз ефективно

інактивуються такими інгібіторами, як клавуланат, сульбактам, тазобактам. У деяких мікроорганізмів відзначається надмірна продукція β -лактамаз, яка дозволяє руйнувати навіть пеніциліни, стійкіші до впливу ферментів у нижчих концентраціях (наприклад, оксацилін і метицилін). Штами золотистого стафілокока з надмірною продукцією β -лактамаз відносять до групи метицилінорезистентних стафілококів (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA).

Іншим механізмом, який призводить до неможливості реалізації антибіотичного ефекту пеніцилінів, є зміни у структурі ПЗБ. Вони найкраще описані в золотистого стафілокока. Так, поява ПЗБ 2a веде до виникнення різновидів збудника, резистентних до усіх класів пеніцилінів, зокрема, MRSA та метицилінорезистентних *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). Аналогічні механізми формування резистентності спостерігаються в стрептококів, зокрема пневмококів.

Побічні реакції

Загалом пеніциліни характеризуються низькою безпосередньою токсичністю, їхнє застосування дуже рідко супроводжується розвитком концентраційно-залежних побічних ефектів. У той же час у разі їх використання частіше виникають алергійні реакції.

Найважчим ускладненням терапії пеніцилінами є розвиток анафілактичних реакцій, які можуть призвести до загибелі хворого. Ризик їх розвитку становить близько 0,001%. Вважається, що у людей з алергією, зокрема, atopічним дерматитом і алергійним ринітом, відсутній підвищений ризик розвитку реакцій на пеніциліни.

Анафілактичні реакції, які не призводять до загибелі пацієнтів, спостерігаються після ін'єкцій бензилпеніциліну з частотою 1 на 1000 дорослих пацієнтів. Відносно часто (до 7% хворих) на фоні лікування пеніцилінами виникає шкірний висип. Також можливий розвиток інших реакцій гіперчутливості — сироваткової хвороби, висипки на шкірі, які здебільшого спостерігаються після введення пролонгованих форм пеніциліну.

Антибіотикасоційована діарея (псевдомембранозний коліт, *Clostridium difficile*-інфекція) може ускладнювати терапію будь-якими пеніцилінами, однак

частіше вона виникає у разі перорального прийому ампіциліну.

Рідко виникають такі побічні явища, як нейтропенія, гемолітична анемія, які розвиваються за аутоімунним механізмом. У цьому випадку пеніциліни виступають як гаптени.

Дуже рідко можливий розвиток інтерстиціального нефриту, проявом якого може бути неолігурична ниркова недостатність, яка проявляється в зниженні кліренсу креатиніну, підвищенні сироваткових рівнів сечовини та креатиніну на фоні збереженого діурезу.

У пацієнтів, які отримували пеніцилін у дуже високих дозах, описано неврологічні ускладнення у вигляді головного болю, тремору, дратівливості які могли прогресувати з розвитком сопору, судом, коми.

Карбеніцилін та тикарцилін здатні порушувати функціональну активність тромбоцитів і тим самим призводити до розвитку геморагічних ускладнень.

Важливим є питання розвитку перехресних реакцій на інші β -лактамі препарати у хворих з алергією до пеніцилінів. Вважається, що перехресна реактивність більш ймовірна між пеніцилінами та цефалоспоринами I покоління, в той же час між пеніцилінами та цефалоспоринами II–III поколінь ризик розвитку перехресних реакцій менш ймовірний. Це пов'язано з тим, що у хворих з алергією до пеніцилінів, цефалоспорини I покоління призводять до вироблення антитіл (IgE) спрямованих переважно проти метаболітів β -лактамного кільця, тоді як відповідь проти цефалоспоринів II-III поколінь - проти компонентів бічних ланцюгів (радикалів).

Лікарські взаємодії

Найістотнішим аспектом взаємодії пеніцилінів з іншими препаратами, які необхідно враховувати під час проведення антибактеріальної терапії пеніцилінами, є хімічна інактивація аміноглікозидів *in vitro*. Існують поодинокі повідомлення, які вказують на можливість подібних взаємодій *in vivo*. Ампіцилін, оксацилін та пеніцилін можуть знижувати ефективність естрогенів.

Антибактеріальний спектр окремих груп пеніцилінів

Основною ознакою, яка має клінічне значення для виділення окремих підгруп серед пеніцилінів, є спектр їхньої активності.

Природні пеніциліни. Спектр активності природних пеніцилінів включає більшість аеробних грампозитивних та грамнегативних коків, деякі грампозитивні аеробні та анаеробні палички, спірохети. Незначною є активність по відношенню до грамнегативних аеробних та анаеробних паличок. До чутливих грампозитивних коків належать більшість видів стрептококів, пневмококів та деякі штами ентерококів. Так, *E. faecalis* зазвичай є чутливим, у той же час *E. faecium*, як правило, є резистентним. Чутливими грампозитивними паличками є *Actinomyces israelii*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*. До чутливих грамнегативних аеробних бактерій належать штами, які не продукують β-лактамази: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, деякі штами *Haemophilus*, *Bordetella pertussis*, *Eikenella corrodens*, *Legionella*, *Pasteurella multocida*, *Streptobacillus moniliformis*, *Spirillum minus*. Чутливими анаеробними бактеріями є представники родів *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*. Також ці препарати є активними по відношенню до *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. Такі збудники, як *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*, резистентні до природних пеніцилінів.

На жаль, протягом великої кількості років інтенсивного використання пеніцилінів у багатьох представників клінічно значущих мікроорганізмів сформувалася набута резистентність до цих препаратів. Лікарів має насторожувати той факт, що вже у 1946 р., через п'ять років від початку використання пеніциліну, було виділено резистентний штам золотистого стафілокока. На сьогодні найбільше значення має збільшення кількості нечутливих до пеніцилінів штамів у стафілококів, менінгококів, пневмококів, гонококів, ентеробактерій. Тому основною сферою застосування природних пеніцилінів є лікування стрептококових інфекцій (скарлатина, ангіна, загострення хронічного тонзиліту, бешиха), сибірки, лептоспірозу, хвороби Лайма, сифілісу, анаеробних інфекцій (правець, газова гангрена), актиномікозу. Біциліни, які містять пролонговані форми пеніциліну, на сьогодні використовують з метою антибіотикопрофілактики.

Антистафілококові пеніциліни - диклоксацилін, флуклоксацилін, метицилін, оксацилін — ефективні проти мікроорганізмів, які продукують β-лактамази, що

руйнують пеніциліни. З них на сьогодні в Україні зареєстровано лише оксацилін. За своїм спектром активності антистафілококові пеніциліни відповідають природним пеніцилінам, однак за активністю по відношенню до інших, ніж золотистий стафілокок, бактерій поступаються ним.

Пеніциліни широкого спектра дії (амінопеніциліни) - ампіцилін, амоксицилін - мають аміногрупу в альфа-позиції β-лактамного кільця, що дозволяє їм краще проникати крізь зовнішню мембрану грамнегативних бактерій. Тому, порівняно з природними пеніцилінами, вони мають розширений у напрямку грамнегативних мікроорганізмів спектр активності. Так, вони можуть впливати на представників родини ентеробактерій (Shigella, Salmonella, Escherichia, Proteus) та Helicobacter pylori, здатні діяти на представників роду Haemophilus. Вони є більш активними, ніж природні пеніциліни, по відношенню до Listeria. Руйнуються β-лактамазами.

Антипсевдомонозні пеніциліни були створені для боротьби із синьогнійною паличкою (Pseudomonas aeruginosa). За хімічною структурою антипсевдомонозні пеніциліни поділяються на:

- карбоксіпеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін)
- уреїдопеніциліни (азлоцилін, піперацилін).

За активністю по відношенню до синьогнійної палички препарати цієї групи можна розташувати таким чином: піперацилін > азлоцилін = тикарцилін > карбеніцилін.

На жаль, швидке набуття синьогнійною паличкою резистентності до антибіотиків робить емпіричну клінічну ефективність використання цих препаратів непередбачуваною. Також вони більш активні, ніж природні пеніциліни, по відношенню до інших грамнегативних збудників, впливаючи, зокрема, на ентеробактерії (Escherichia coli, Morganella morganii, Proteus, Providencia, Salmonella, Shigella). Однак вони руйнуються β-лактамазами, що зменшує їхні можливості щодо впливу на патогенні мікроорганізми. Препарати, комбіновані з інгібіторами β-лактамаз (тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам), активні по відношенню до анаеробів. Активність цих антибіотиків по відношенню до грампозитивних мікроорганізмів не має клінічного значення.

Комбінація пеніцилін/інгібітор β-лактамаз. Як вже було зазначено вище,

продукція β-лактамаз є основним механізмом уникання мікроорганізмами дії пеніцилінів. Для протидії цьому явищу були розроблені препарати, які поєднують в собі активну діючу речовину (препарат з групи пеніцилінів) та інгібітор β-лактамаз. Інгібітори β-лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам) структурно подібні до пеніцилінів, зокрема вони мають β-лактамне кільце. Власна антибактеріальна активність інгібіторів β-лактамаз є незначною, однак вони здатні ковалентно зв'язувати β-лактамази, тим самим інактивуючи їх. Це дозволяє діючій речовині реалізувати антибіотичний вплив. Ці препарати здатні діяти на представників роду *Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, а також на анаеробів, таких, як *Bacteroides fragilis*, що синтезують хромосомні β-лактамази класу А. Також вони ефективні проти мікроорганізмів з набутою продукцією β-лактамаз, таких, як PRSA, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*. Ці препарати не діють на збудників, які мають резистентність до пеніцилінів, не пов'язану із продукцією β-лактамаз (зокрема, MRSA, *Streptococcus pneumoniae*). На жаль, на сьогодні часто спостерігається необгрунтоване призначення комбінованих препаратів пеніцилінів з інгібіторами β-лактамаз. Слід дотримуватися наступної тактики. Так, якщо раніше протягом останніх 3–6 міс пацієнт не отримував препарати з групи пеніцилінів, оптимальним є використання амоксициліну, в інших випадках доцільним є застосування амоксициліну в комбінації з інгібітором β-лактамаз.

Пеніциліни, що найчастіше використовують в Україні

| Назва препарату | Форма випуску, разова, добова доза |
|---|--|
| Природні та напівсинтетичні пеніциліни | |
| Бензилпеніцилін | Суха речовина для ін'єкцій 5 00 000; 1 000 000; ОД у флаконі. По 1 000 000 – 3 000 000 ОД з інтервалом 4 год |
| Бензилпеніцилін пролонгований (екстенцилін) | Суха речовина для ін'єкцій 600 000; 1 200 000; 2 400 000 ОД |

| | |
|--|--|
| Ампіциліну гідрохлорид (ампіцилін) | Капс. 500 мг. Разова доза 0,5-1,0 г, добова до 4 г. Флакони для ін'єкцій по 500 мг, 1,0 г. Добова доза – до 6 г |
| Ампіциліну натрієва сіль | Флакон для приготування суспензії 250, 500 мг. Разова доза 500 мг, максимальна добова – 8 г |
| Ампіциліну тригідрат | Таблетки 250 мг, капсули 250 мг. Добова доза – 4 г |
| Оксациліну натрієва сіль | Таблетки 750 мг. Флакон 750 мг. Добова доза – 3-6 г |
| Ампіцилін+оксацилін (ампіокс) | Капс. 250 мг. Добова доза 2-4 г |
| Ампіцилін+сульбактам (уназин) | Таблетки, порошок для суспензії. В 1 таблетці 375 мг діючої речовини, флакон для ін'єкцій по 750 мг; 1,5 г, 3,0 г діючої речовини. Добова доза – до 3 г |
| Амоксицилін+клавуланова кислота (амоксиклав) | Таблетки 625 г, суспензія (форте) 6,25 г/100 мл флак., 200 мл суспензії для прийому всередину 3,12 г, 100 мл флакон сухої речовини для приготування розчину до ін'єкцій 600 мг. Добова доза до 2,5 – 3 г |
| Амоксицилін+клавуланова кислота (аугментин) | Суха речовина для приготування сиропу 156 мг/5 мл, 312 мг/5 мл. Суха речовина для ін'єкцій 600 мг, 1,2 г у флаконі. Добова доза до 2,5 – 3 г |
| Амоксицилін (амоксицилін КМП, хіконцил, флемоксин сольотаб) | Капс., таблетки 125, 250-500 мг. Краплі всередину 60 мл (5 мл/125 мг) в одній дозованій ложці 5 мл містяться 125 мг діючої речовини. Добова доза до 2 г |

2.2.2. ЦЕФАЛОСПОРИНИ

Цефалоспори́ни - ряд природних і численних напівсинтетичних β-лакта́мних антибіотиків, які є біциклічними сполуками, що складаються з β-лакта́много і дигідротіазинового кілець, які утворюють 7-аміноцефалоспоринову кислоту -

спільне ядро молекули всіх цефалоспоринів. Перші цефалоспорини з'явилися близько 50 років тому. Сьогодні у світі налічується понад 60 оригінальних препаратів цієї групи і вони продовжують займати одне з провідних місць у клінічній практиці, в тому числі застосовуються при найтяжчих формах інфекційних процесів.

Класифікація цефалоспоринів. Цефалоспорини, залежно від часу їх появи у клінічній практиці та переважаючого спектра антибактеріальної активності, поділяють на 4 генерації (покоління). Крім того, окремо виділяють препарати, призначені для парентерального введення, і такі, що використовуються всередину.

| Шлях введення | Покоління цефалоспоринових антибіотиків | | | |
|---------------|---|----------------------------------|--|---------------------|
| | I | II | III | IV |
| Ін'єкційний | Цефадроксил Цефазолін Цефалексин | Цефамандол Цефуросим | Цефоперазон Цефотаксим Цефтазидим Цефтріаксон | Цефепім Цефпіром |
| Всередину | Цефадроксил Цефалексин | Цефаклор Цефуросим аксетил | Цефіксим Цефподоксим | ---- |

Для цефалоспоринів I генерації характерна висока активність переважно відносно грампозитивних бактерій (стафіло-, стрептококів, в тому числі госпітальних штамів). Їх активність щодо грамнегативних бактерій обмежена (достатньо чутливі лише *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *P. mirabilis*) у зв'язку з тим, що препарати легко гідролізуються β -лактамазами цих збудників.

Препаратам цефалоспоринів II генерації, порівняно з цефалоспоринами I покоління, притаманний більший вплив на грамнегативні бактерії (насамперед *H. influenzae*) та анаероби і дещо менша дія на стафілококи і стрептококи. Вони недостатньо впливають на ряд грамнегативних мікроорганізмів – збудників госпітальних інфекцій: *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*. Разом з тим, природну резистентність до ЦІІ покоління мають *Pseudomonas spp.* та *Acinetobacter spp.*

Цефалоспорини III генерації мають високу активність відносно більшості грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі штамів, які резистентні до інших антибіотиків, внутрішньолікарняних форм збудників (*Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., *Bacteroides* spp.у), деякі цефалоспорини III покоління проявляють антисиньогнійну активність. Цефалоспорини III покоління недостатньо впливають на стафілококи і непіогенні стрептококи, ентерококи (при захворюваннях, викликаних цими мікроорганізмами, цефалоспорини III покоління призначати не слід).

Цефалоспорини IV генерації поєднують активність представників III покоління відносно грамнегативних мікроорганізмів (родина *Enterobacteriaceae*, *Neisseriaceae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.) та специфічну дію препаратів цефалоспоринів I і II генерацій щодо грампозитивних мікроорганізмів (метициліночутливих стафілококів, стрептококів) та деяких грампозитивних анаеробів, не впливають на *Bacteroides* spp. їх активність щодо грамнегативних бактерій не поступається найбільш ефективним цефалоспоринам III генерації, фторхінолонам та карбапенемам. Вони не діють на найчастіших збудників анаеробних інфекцій черевної порожнини та ран, тому в таких випадках їх необхідно поєднувати із антианаеробними засобами (лінкозамідами, метронідазолом). Цефалоспорини IV генерації стійкі до β -лактамаз, в тому числі розширеного спектра дії, у зв'язку з чим вони активні відносно штамів, які резистентні до цефалоспоринів III генерації.

Фармакокінетика. Всмоктуваність цефалоспоринів, які застосовуються всередину, має значні індивідуальні коливання – від 40 до 95 % і, як правило, не залежить від вживання їжі.

Зв'язування з білками плазми значно коливається: від 15 до 90 %. Наприклад, цефотаксим і цефтріаксон (цефалоспорини III покоління) зв'язуються відповідно на 20-40 % та 80-95 %. Широкий розподіл в організмі дає можливість лікувати цефалоспоринами хворих із різною локалізацією інфекції, у тому числі в кістках і м'яких тканинах. Цефалоспорини III генерації краще, ніж засоби IV і особливо II і I поколінь, долають ГЕБ і можуть використовуватись при менінгітах, спричинених *N. meningitidis*, *H. influenzae*, резистентним до пеніциліну *S. pneumoniae*.

Відрізняються цефалоспорини і за часом збереження терапевтичної концентрації у плазмі крові, тому кратність їх введення в організм є різною.

Час збереження терапевтичної концентрації:

- у цефалоспоринів I покоління становить 3-4 год, їх вводять 6 разів на добу,
- у препаратів II покоління – 6-8 год (їх вводять 3 рази на добу),
- у цефалоспоринів III покоління – 12-24 год (їх вводять 1-2 рази на добу),
- у препаратів IV покоління – 8-12 год (вводять 2-3 рази на добу).

Тільки цефотаксим дезацетилується у печінці та нирках. Метаболіти, які утворилися, частково зберігають свою активність. Решта цефалоспоринів виводяться у незміненому вигляді через нирки. Екскреція препаратів:

I покоління екскреція відбувається шляхом канальцевої секреції, тому вони небезпечні у плані розвитку нефротоксичності.

II покоління виводяться нирками шляхом клубочкової фільтрації.

III покоління виводяться нирками та печінкою. При нирковій недостатності не потрібна корекція доз цефалоспоринів III покоління.

IV покоління виводяться нирками шляхом клубочкової фільтрації, також відіграє роль і печінка. При тяжкій формі ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) проводять корекцію доз.

Показання до застосування. Антибіотики цефалоспоринового ряду нині посідають провідне місце у лікуванні різноманітних інфекцій в умовах стаціонару. У більшості випадків їм віддається перевага у схемах початкової емпіричної терапії інфекцій різної локалізації. Їх можна поєднувати для розширення спектра антибактеріальної активності з іншими антибіотиками, особливо у разі тяжких інфекційних процесів, спричинених асоціаціями полірезистентних мікроорганізмів. Цефалоспорини IV покоління насамперед показані для емпіричної терапії тяжких госпітальних інфекцій: пневмонії з тяжким перебігом, у тому числі вентилятор-асоційованої, сепсису, інтраабдомінальних та гінекологічних інфекцій (у поєднанні з антианаеробними засобами), інфекцій у відділенні інтенсивної терапії, інфекцій в онкологічних хворих, у хворих з агранулоцитозом (у поєднанні

з аміноглікозидом амікацином).

Цефазолін (рефлін) - цефалоспорин I генерації широкого спектра дії. Активний відносно оксациліночутливих стафілококів, стрептококів (за винятком *S. faecalis*), ряду грамнегативних мікроорганізмів (*E. coli*, *P. mirabilis* та *P. vulgaris*, *Klebsiella* spp., *H. influenzae*, *Enterobacter aerogenes*). Не діє на оксацилінорезистентні стафілококи, пеніцилінорезистентні пневмококи, ентерококи, *H. influenzae*, на інші грамнегативні ентеробактерії, бактероїди, стійкі індолпозитивні штами протей (*P. rettgeri*, *P. morganii*), *P. aeruginosa*, на рикетсії. Руйнується β-лактамазами грамнегативних бактерій. При внутрішньом'язовому та внутрішньовенному застосуванні препарату ефективна концентрація в плазмі крові зберігається протягом 8-12 год. Виводиться з організму через нирки шляхом клубочкової фільтрації та секреції у просвіт канальців. Добре проникає в органи і тканини, легко долає плацентарний бар'єр. Цефазолін показаний при позалікарняних інфекціях шкіри та м'яких тканин, гострому маститі, нетяжких післяопераційних ранових інфекціях (у комбінації з аміноглікозидами), гострому остеомієліті, для передопераційної профілактики у хірургії, при стафілококових інфекціях, викликаних чутливими до оксациліну штамми. Препарат вводять по 0,25-0,5 г кожних 8 год внутрішньом'язово або внутрішньовенно (струменем або краплинно) при інфекціях, викликаних грампозитивними мікроорганізмами, та по 0,5-1,0 г кожних 6-8 год – при захворюваннях, спричинених грамнегативною чутливою мікрофлорою. При інфекціях дихальних шляхів, викликаних пневмококами, інфекціях сечостатевої системи (в тому числі при гонорейі) препарат застосовують по 0,5-1,0 г кожних 12 год.

Цефалексин (лексин) - цефалоспорин I генерації широкого спектра дії. Впливає на грампозитивні коки - *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* (пеніциліночутливі штами), *S. aureus*, *Staphylococcus* spp. (оксациліночутливі штами), стрептококи (за винятком ентерококів), паличку дифтерії. Активний відносно деяких грамнегативних мікроорганізмів: менінгококів, гонококів, шигел, сальмонел, кишкової палички (в наш час більшість госпітальних штамів *E. coli* не чутливі до цефалексину). Не діє на синьогнійну паличку, індолпозитивні штами протей, анаеробні мікроорганізми. Цефалексин стійкий у кислому середовищі. При

прийманні всередину натще препарат швидко (через 1,5–2 год) і майже повністю (95 %) всмоктується. Ефективна концентрація цефалексину зберігається в крові протягом 4-6 год. Біля 80 % препарату виводиться з організму через нирки у незміненому вигляді. Показання до застосування цефалексину: ЛОР-інфекції (отити, синусити, стрептококові тонзиліти, фарингіти), гострий пієлонефрит, цистит, простатит, нетяжкі позалікарняні інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів та інші захворювання, спричинені чутливими мікроорганізмами. Препарат застосовують всередину (в капсулах або у вигляді пероральної суспензії) по 0,25-0,5 г 4 рази на добу, незалежно від вживання їжі. Суспензія, яку готують з порошку, що випускається у флаконах, може зберігатися у холодильнику протягом тижня. Цефалексин не рекомендують призначати вагітним жінкам, під час лактації, дітям віком до 6 місяців. З обережністю його використовують при порушенні функції нирок, при псевдомембранозному коліті в анамнезі.

Цефуроксим аксетил (зинацеф) - цефалоспорин II покоління, призначений для перорального приймання. Діє бактерицидно. Має широкий спектр антимікробної активності. Впливає на багато мікроорганізмів, які продукують β -лактамази і які є резистентними до ампіциліну та амоксициліну. Найбільш активний відносно грампозитивних коків - стафілококів (за винятком оксацилінорезистентних штамів); *S. pneumoniae* (пеніциліночутливі штами) та інших β -гемолітичних стрептококів, стрептококів групи В; деяких грамнегативних бактерій (*H. influenzae*, *E. coli* та ін.) та анаеробів. Після прийому всередину препарат швидко гідролізується у слизовій оболонці кишечника й у вигляді цефуроксиму поступає у системний кровотік, де через 2-3 год створюється його максимальна концентрація. Виводиться з організму через нирки у незміненому вигляді. Цефуроксим аксетил застосовують при позалікарняних інфекціях: бронхітах, запаленні легень, отиті, синуситі, тонзиліті, фарингіті, циститі, уретриті, пієлонефриті, інфекціях шкіри та м'яких тканин. Препарат призначають всередину після їди по 0,5 г 2 рази на добу (при тяжких інфекціях дозу збільшують до 1,0 г 2 рази на добу).

Цефуроксим (зинацеф, кетоцеф) призначений для парентерального (внутрішньом'язового або внутрішньовенного) введення, який за спектром

антимікробної активності не відрізняється від цефуроксиму аксетилю. Крім вищеперелічених випадків, зинацеф також може бути використаний при гострому остеомієліті, септичному артриті, позалікарняних інтраабдомінальних інфекціях (у поєднанні з лінкозамідами чи метронідазолом), для профілактики інфекцій при оперативних втручаннях. Між ін'єкційною формою цефуроксиму та аміноглікозидами чи розчином натрію гідрокарбонату спостерігається фармацевтична несумісність (не можна вводити в одному шприці). З обережністю необхідно призначати при нирковій недостатності, вагітності, лактації.

Цефотаксим (лораксим) - цефалоспорин III генерації, широкого спектра дії. Найбільш активний відносно грамнегативної мікрофлори. Впливає бактерицидно на деякі грампозитивні мікроорганізми: стафілококи, стрептококи, *V. subtilis*. Діє на анаеробні мікроорганізми: бактероїди, *C. perfringens*, пептококи, пептострептококи тощо. При внутрішньом'язовому введенні цефотаксиму максимальна концентрація у плазмі крові спостерігається через 30 хв, ефективна концентрація зберігається понад 12 год. Препарат добре проникає в органи та тканини, виявляється у бактерицидних кількостях у перитонеальній, синовіальній та плевральній рідині. Виводиться з організму через нирки у незмінній формі (30-50 %) та у вигляді активних метаболітів. Застосовують цефотаксим при позалікарняній пневмонії з тяжким перебігом, ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів, позалікарняних інтраабдомінальних інфекціях (у поєднанні з лінкозамідами чи метронідазолом), при госпітальних інтраабдомінальних інфекціях з нетяжким перебігом, гнійному менінгіті, гострій гонорейі, післяопераційних інфекціях шкіри та м'яких тканин, генералізованому сальмонельозі. Препарат вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно (струменем повільно або краплинно) по 1,0 г 2 рази на добу (у тяжких випадках дозу збільшують до 2,0 г 3-4 рази на добу, але не більше максимальної добової дози 12,0 г). При порушенні функції нирок дози цефотаксиму (як і інших цефалоспоринів) зменшують відповідно до кліренсу креатиніну. З аміноглікозидами та іншими антибіотиками спостерігається фармацевтична несумісність (не застосовують в одному шприці або крапельниці).

Цефтріаксон (терцеф) - цефалоспорин III покоління. Найбільш активний

відносно грамнегативних мікроорганізмів. Діє на стрептококи, в тому числі на пеніциліназорезистентні *S.pneumoniae*. Не діє на оксацилінорезистентні стафілококи, ентерококи, *P.aeruginosa*, *Bacteroides* spp. Після внутрішньом'язового введення препарату ефективна концентрація у плазмі крові створюється через 1-1,5 год і зберігається протягом 24 год. Препарат добре проникає у всі тканини і рідини організму, в тому числі через ГЕБ (проникність зростає при запаленні мозкових оболонок). Виділяється з організму в незміненому вигляді через нирки (60 %), частково - з жовчю. Цефтріаксон застосовують при інфекціях, викликаних чутливими до нього мікроорганізмами, у тих же випадках, що й цефотаксим. Препарат вводять внутрішньом'язово по 1-2 г 1 раз на добу при інфекціях середньої тяжкості та до 4 г на добу - при тяжкій формі захворювань. Для профілактики післяопераційних ускладнень його застосовують перед операцією в дозі 1-2 г та у післяопераційному періоді - 0,25 г. При неускладненій гонорейі достатньо застосувати внутрішньом'язово одноразово 0,25-0,5 г цефтріаксону. Небажане призначення препарату при вагітності і під час лактації, новонародженим до 7 днів, особливо недоношеним, при гіпербілірубінемії новонароджених, при ураженнях кишечника в анамнезі, зв'язаному із застосуванням антибіотиків. При порушенні функції нирок та печінки дозу необхідно коригувати.

Цефепім (максипім) - цефалоспорин IV генерації широкого спектра дії. Найбільш активний відносно грамнегативних мікроорганізмів, грампозитивних коків - стрептококів, зокрема пневмококів (в тому числі пеніцилінорезистентних штамів), *S.aureus*. Цефепім проявляє помірну активність відносно коагулазонегативних стафілококів, грампозитивних анаеробів, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. Не впливає на оксацилінорезистентні стафілококи, бактероїди. Після внутрішньовенного введення період напіввиведення складає 2 год. Близько 20 % препарату зв'язані з білками плазми. Цефепім проникає через ГЕБ при менінгіті. 75-90% препарату виводиться з сечею у незміненому вигляді. Цефепім використовують при госпітальних інфекціях: пневмонії, в тому числі у пацієнтів, що перебувають на штучній вентиляції легень, інфекціях сечовивідних шляхів, інтраабдомінальній та гінекологічній інфекції (у поєднанні з антианаеробними засобами), післяопераційній рановій інфекції, сепсисі, інфекціях у пацієнтів з

нейтропенією, синьогнійній інфекції, при інфекціях, що викликані ентеробактеріями, резистентними до цефалоспоринів III генерації. Препарат застосовують внутрішньовенно у добовій дозі 1-2 г (у дві ін'єкції), при нейтропенії - 2 г (у три ін'єкції). З обережністю препарат необхідно призначати при вагітності та під час лактації, новонародженим, особливо недоношеним, при гіпербілірубінемії новонароджених, при коліті в анамнезі.

Цефпіром - цефалоспорин IV генерації широкого спектра дії. Високоактивний відносно грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів (аеробних та анаеробних). Більшою мірою, ніж цефалоспорини III покоління, стійкий до β -лактамаз, що продукують грамнегативні бактерії. Не впливає на метицилінорезистентні стафілококи. Діє на *Proteus* всіх видів, штами *Serratia*, *E. coli*, *Bacteroides*, *Klebsiella*. Активний відносно пневмококів, в тому числі штамів, які мають низьку чутливість до бензилпеніциліну. Ефективно діє на мікроорганізми, стійкі до пеніцилінів, еритроміцину, тетрациклінів, левоміцетину, аміноглікозидів. При внутрішньовенному введенні терапевтична концентрація препарату в крові зберігається протягом 12 год. Виділяється через нирки, частково - з жовчю. Застосовують цефпіром для емпіричної терапії госпітальних інфекцій (пневмонії тяжкого перебігу, інтраабдомінальних та гінекологічних інфекцій), інфекцій у відділеннях інтенсивної терапії, у хворих з агранулоцитозом при появі температурної реакції, при процесах, спричинених грамнегативними збудниками, які мають високу стійкість до цефалоспоринів III генерації. Препарат вводять внутрішньовенно струменем чи краплинно або внутрішньо- м'язово по 2,0 г 2 рази на добу, при порушенні функції нирок по 0,5-1,0 г 2 рази на добу. Небажане призначення препарату при вагітності і під час лактації, новонародженим до 7 днів, особливо недоношеним, при гіпербілірубінемії новонароджених, при ураженнях кишечника в анамнезі, пов'язаному із застосуванням антибіотиків.

Сультперазон - "захищений" цефалоспорин, який складається з цефалоспорину III покоління - цефоперазону та інгібітора β -лактамаз - сульбактаму. Препарат високоактивний відносно широкого спектра грампозитивних і грамнегативних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Сультперазон стійкий до різних β -лактамаз, в тому числі розширеного спектра

(відносно мікроорганізмів, які продукують ці ферменти, активні лише сульперазон і карбапенеми). Препарат ефективний при найтяжчих формах позалікарняних та нозокоміальних інфекційних процесів, викликаних асоціаціями мікроорганізмів: первинному та вторинному перитонітах будь-якого генезу, інфікованому панкреонекрозі та його гнійно-септичних ускладненнях, хірургічних інфекціях іншої локалізації, сепсисі, діабетичній стопі, флегмонах, нозокоміальній пневмонії, в тому числі кондиціонер-асоційованій. При процесах з високим ризиком синьогнійної інфекції його комбінують з аміноглікозидами (нетилміцином, амікацином). Сульперазон вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 2-4 г на добу (при тяжких інфекційних процесах добова доза може бути збільшена до 8 г), інтервал між ін'єкціями становить 12 год.

Цефалоспорини, що найчастіше використовують в Україні

| Назва препарату | Форма випуску, разова, добова доза |
|------------------------------------|---|
| <i>I покоління</i> | |
| Цефазолін натрію | Флакони для ін'єкцій по 250 мг, 500 мг, 1 г. Разова доза – 1-2 г. Максимальна доза – 6 г |
| Цефалексин | Капсули, в 1 капсулі 250 мг. Добова доза 1-2 г, максимальна доза – 4 г |
| <i>II покоління</i> | |
| Цефадрокси́лу моногідрат (дурацеф) | Таблетки 1 г, капсули 750 мг, флакони 5 мл 375 мг. Разова доза 750 мг, добова – 1,5 г |
| Цефамандол (мандол) | Суха речовина для ін'єкцій 500 мг, 1 г, 2 г. Разова доза – 0,5-1,0 г, добова – 1,5-3 г, максимальна – 12 г |
| Цефу́роксиму аксетил (зіннат) | Таблетки 0,125 г, 0,25 г, 0,5 г, суспензії (в 5 мл міститься 0,125 або 0,25 г цефу́роксіма аксетіла). Добова доза – 1,0 г |
| Цефу́роксим (зінацеф) | Суха речовина для ін'єкцій 0,75 - 1,5 г, 1,5 г в/м, в/в, добова доза – 1,5 - 4,5 г |
| Цефаклор (цефклор) | Капсули 0,25 г, 0,5 г, суспензія, у 5 мл міститься |

| | |
|---------------------------------------|---|
| | 0,125 або 0,25 цефаклору, максимальна доза – 1,5 г на добу |
| <i>III покоління</i> | |
| Цефотаксим (клафоран) | Суха речовина для ін'єкцій 1,0 г, добова доза – 4 г, максимальна добова доза – 6 г |
| Цефтриаксон (лонгацеф) | Суха речовина для ін'єкцій 1,0 г, добова доза – 1-2 г, максимальна добова доза – до 4 г |
| Цефтизоксим (цефізокс, епоцелін) | Суха речовина для ін'єкцій 500 мг, 1 г. добова доза – 4 г, максимальна добова доза – 9-12 г |
| Цефтазидим (фортум, міроцеф, тазидим) | Ампули для ін'єкцій по 250 мг, 500 мг, 1,0 г, 2,0 г, добова доза – 2г, максимальна добова доза – до 6,0 г |
| <i>IV покоління</i> | |
| Цефепім (аксепім) | Флакони для в/в ін'єкцій 0,5 г, 1,0 г, 2,0 г, добова доза – 2-4 г |
| Цефпіром | Флакони для в/в ін'єкцій 0,5 г, 1,0 г, добова доза – 1-2 г |

Побічна дія цефалоспоринів: алергічні реакції, гематологічні реакції, порушення функції печінки, нефротоксичність, дисбіоценоз та суперінфекція, місцеві реакції (результат подразнюючої дії), вплив на центральну нервову систему.

Алергічні реакції при застосуванні цефалоспоринів зустрічаються у 2-18 % пацієнтів. Найчастіше проявляються макуло-папульозними чи короподібними висипками на шкірі, лихоманкою. Рідше зустрічаються кропив'янка, сироваткоподібні реакції та анафілактичний шок, імунні цитопенії та гострий інтерстиціальний нефрит. Порівняно з препаратами I і II поколінь, ймовірність генералізованих IgE- опосередкованих системних реакцій при застосуванні засобів III покоління нижча. При проведенні терапії будь-яким цефалоспорином слід враховувати можливість перехресної алергії з пеніцилінами, яка завдячує спільній хімічній будові (наявність β -лактамного кільця) антибіотиків цих двох груп. Перехресна алергія з пеніцилінами здебільшого спостерігається при застосуванні

цефалоспоринів I генерації і є мінімальною для засобів III–IV генерацій. Не можна відкидати можливість виникнення перехресної алергічної реакції між цефалоспоринами та іншими β-лактамними антибіотиками: карбапенемами, монобактамами, карбацефемами (лоракарбеф) та ін.

Цефалоспорини, особливо I–II поколінь, можуть викликати геморагії, які є наслідком пригнічення функціональної активності тромбоцитів і сповільнення коагуляції крові. Цефалоспорини III покоління, особливо цефотаксим, цефоперазон, латамоксеф, також цефамандол (II покоління) та цефалотин (I покоління) та ін., можуть діяти подібно до антикоагулянтів непрямої дії, гальмуючи печінкову епоксидредуктазу у циклі вітаміну K, що супроводжується розвитком геморагічних діатезів. Такі геморагії необхідно усувати призначенням вітаміну K. Дискразії крові (лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія) при застосуванні цефалоспоринів виникають порівняно рідко, частіше при їх призначенні у великих дозах.

При застосуванні цефалоспоринів всередину виникають подразнення слизової оболонки травного каналу з розвитком нудоти, рідко - блювання, спотворення смакових відчуттів, діареї. При внутрішньом'язовому введенні цефалоспоринів може відзначатись болючість і асептичне запалення у місці ін'єкції, при внутрішньовенному введенні - флебіт та тромбофлебіт. При застосуванні забуферених розчинів та внутрішньовенному повільному (протягом 5-10 хв), ще краще – краплинному, введенні препаратів частота цього ускладнення зменшується.

Дисбактеріоз та суперінфекція вважаються одними з найнебезпечніших ускладнень при застосуванні цефалоспоринів і частіше розвиваються при застосуванні препаратів всередину, хоча не виключена їх поява і при парентеральному введенні.

Для цефалоспоринів, особливо I покоління, які виділяються з організму шляхом екскреції нирковими каналцями, характерний негативний вплив на функцію нирок з розвитком гострого інтерстиціального нефриту, гострого каналцевого некрозу з наступною олігурією та уремією. Нефротоксичність препаратів пов'язана з їх здатністю накопичуватись у клітинах епітелію ниркових

каналів і пригнічувати в них мітохондріальне дихання.

Гепатотоксичність частіше проявляється при призначенні цефоперазону, цефтріаксону, цефтазидиму, цефуроксиму у вигляді безжовтяничного гепатиту і внутрішньопечінкового холестазу. У дітей до року описаний розвиток ядерної жовтяниці.

Застосування цефалоспоринів у великих дозах може спричинити енцефалопатію протягом 12-72 год після початку лікування, яку можна попередити одночасним введенням сибазону або фенобарбіталу.

Дисульфірамоподібна, або антабусоподібна, реакція (нудота, блювання, діарея, почервоніння обличчя, тахікардія, зниження артеріального тиску тощо) розвивається при вживанні алкогольних напоїв під час лікування цефалоспоринами і є наслідком гальмування активності дегідрогенази ацетальдегіду.

Застосування цефалоспоринів при вагітності в цілому не протипоказане. Разом з тим, в усіх випадках перед початком терапії необхідно зважити її користь і можливий ризик.

Цефалоспорини I покоління не можна поєднувати з поліміксинами, амфотерицином В, фуросемідом, етакриновою кислотою, аміноглікозидами, індометацином (зростає ризик нефротоксичності). Цефалоспорини інших поколінь у разі необхідності можна комбінувати з аміноглікозидами для розширення спектра і потенціювання антибактеріальної дії, але таке комбінування має бути обґрунтованим і поєднуватися з ретельним контролем функції нирок.

Цефалоспорини не можна вводити в одному шприці (у системі для внутрішньовенної інфузії) з аміноглікозидами (хімічна взаємодія супроводжується утворенням неактивних метаболітів).

2.2.3. МАКРОЛІДИ

Використання макролідів розпочалося в далекому 1952 р., коли було синтезовано перший препарат цієї групи - еритроміцин, який було виділено з культуральної рідини *Streptomyces erythreus*.

На сьогодні група М. налічує більше десяти різних антибіотиків, які мають структурну схожість з еритроміцином і відрізняються від нього кількістю атомів

вуглецю в лактонному кільці (14-, 15- і 16-членні) і характером бічних ланцюгів. Проте 15-членні препарати, в яких у лактонне кільце входить атом азоту, правильніше називати не М., а азалідами.

Відповідно до походження макроліди поділяють на:

- препарати природного походження (еритроміцин, спіраміцин, джозаміцин, мідекаміцин),
- напівсинтетичні (кларитроміцин, рокситроміцин, азитроміцин, мідекаміцину ацетат, телітроміцин).

Фармакокінетика

Макроліди, за винятком еритроміцину, добре всмоктуються в кров після перорального прийому. Одночасне вживання їжі не впливає на біодоступність кларитроміцину, мідекаміцину ацетату, джозаміцину та телітроміцину. Біодоступність мідекаміцину дещо знижується, а абсорбція еритроміцину основи та спіраміцину знижується суттєво.

Макроліди добре проникають у різні тканини організму, розвиток запалення підвищує проникність тканин для макролідів. Максимальні концентрації створюються в легенях, бронхіальному секреті, слині, мигдаликах, рідині середнього вуха, синусах, слизовій оболонці травного тракту, передміхурової залозі, кон'юнктиві, шкірі, жовчі, уретрі, матці та її придатках, плаценті. Препарати проникають крізь плаценту, також вони потрапляють у грудне молоко, погано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр. Найбільш високі сироваткові концентрації спостерігаються у разі використання рокситроміцину, найнижчі - азитроміцину. Макроліди по-різному зв'язуються з білками плазми крові, найбільш активно з ними зв'язується рокситроміцин (більш ніж на 90%), найменш активно зв'язування притаманне спіраміцину (менше 20%). Особливістю макролідів є те, що вони добре проникають у клітину, створюючи високі концентрації, що важливо для лікування захворювань, спричинених внутрішньоклітинними патогенами. Їхні концентрації у фагоцитуючих клітинах (макрофагах, моноцитах, поліморфноядерних нейтрофільних гранулоцитах) в десятки, а для азитроміцину в сотні разів перевищують сироваткові, тобто має місце кумуляція. Це дозволяє ефективно знищувати патогени за їхньої внутрішньоклітинної локалізації. З

фагоцитуючими клітинами макроліди транспортуються у вогнище запалення, де відбувається виділення активної речовини. Це призводить до того, що у вогнищі, де перебуває збудник (вогнищі запалення), створюються високі концентрації препарату, що дає можливість реалізувати його бактерицидні властивості.

Метаболізм макролідів відбувається в печінці за участі системи цитохрому P450, яка є важливою для метаболізму токсичних метаболітів. Найбільшу спорідненість до цитохрому P450 мають еритроміцин та олеандоміцин. Кларитроміцин, мідекаміцин, джозаміцин, рокситроміцин мають слабку здатність до взаємодії, а азитроміцин, спіраміцин та диритроміцин взагалі не впливають на цитохром P450.

У ході метаболізму макролідів в організмі людини утворюються речовини, які мають власну антибактеріальну активність. Так, один з метаболітів кларитроміцину (14-гідроксикларитроміцин) характеризується більшою антигемофільною активністю та часом напіввиведення, ніж сам кларитроміцин. Активність цих метаболітів не можна визначити під час дослідження чутливості мікроорганізмів до антибіотиків *in vitro*, що необхідно враховувати, оцінюючи ці результати.

Переважає шлях екскреції макролідів - з жовчю, при цьому відбувається ентерогепатична рециркуляція. У хворих з цирозом печінки можливе збільшення часу напіввиведення для еритроміцину та джозаміцину. Ренальна екскреція є незначною і складає 5–10% від прийнятої дози препарату. Відповідно у разі використання макролідів, за винятком рокситроміцину та кларитроміцину, у хворих з порушеною нирковою екскрецією немає необхідності в корекції дози. Наявність ентерогепатичної рециркуляції макролідів призводить до більш повільного їх виведення з організму, підтриманню більш високих сироваткових концентрацій препаратів.

Спектр антимікробної активності макролідів широкий. Макроліди пригнічують стрептококи, стафілококи, лістерії, збудники дифтерії, нейсерії гонореї та менінгіту, бактероїди, спірохети, бруцели, мораксели, внутрішньоклітинно розміщені мікроорганізми - хламідії, мікоплазми, уреоплазми, кампілобактери, хелікобактер, легіонели, бордетели. Крім зазначених

мікроорганізмів, спіраміцин проявляє високу активність щодо токсоплазм, пеніцилінорезистентних стрептококів та анаеробних коків (пептострептококів, пептококів, бактероїдів); кларитроміцин - до хелікобактер пілорі, нетипових мікобактерій; азитроміцин - по відношенню до гемофільної палички. Природну резистентність до макролідів мають грамнегативні мікроорганізми родини Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp, Acinetobacter. Характер антимікробної дії макролідів (як правило, бактеріостатичної) деякою мірою залежить від концентрації антибіотика в зоні інфекції, виду мікроорганізму, фази його розвитку і ступеня мікробної контамінації. У високих концентраціях (що у 2-4 рази перебільшують МПК) й особливо по відношенню до тих мікроорганізмів, які знаходяться у фазі росту, макроліди можуть виявляти бактерицидну дію. Подібно вони діють на β -гемолітичний стрептокок групи А, пневмокок, нейсерії менінгіту, збудників коклюшу і дифтерії. Водночас стосовно S.aureus макроліди у більшості випадків проявляють бактеріостатичний ефект. Крім антибактеріальної дії, макроліди виявляють імуностимулювальну та помірну протизапальну активність (еритроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин). Імуностимулювальний ефект макролідів проявляється у здатності препаратів впливати на функції фагоцитів, наприклад, підвищення хемотаксису. Протизапальний ефект є наслідком зниження активності циклооксигенази та ліпооксигенази клітин. Усі макролідні антибіотики можна призначати всередину.

Побічні реакції. Загалом макроліди є одними з найбільш безпечних антибактеріальних препаратів. Побічні реакції у разі їхнього застосування зустрічаються рідко. З боку травного тракту можуть спостерігатися біль у животі, нудота, блювання, діарея, пов'язані не з порушеннями у складі кишкової мікрофлори (як це може на перший погляд здаватися), а з прокінетичними властивостями макролідів. Найчастіше розлади з боку травного тракту зумовлює еритроміцин, рідше всього - спіраміцин та джозаміцин. З боку печінки можуть спостерігатися транзиторне підвищення рівня трансаміназ, розвиток холестазу, які частіше зустрічаються за використання еритроміцину та кларитроміцину. Найрідше серед макролідів їх спричиняє спіраміцин. Ознаки подразнення центральної нервової системи можуть дуже рідко спостерігатися у разі

внутрішньовенного введення еритроміцину у високих дозах та кларитроміцину. Також можливе подовження інтервалу Q-T на електрокардіограмі. Швидка інфузія концентрованих розчинів макролідів може призводити до появи місцевих реакцій у вигляді флебітів і тромбофлебітів.

Алергійні реакції за використання макролідів зустрічаються вкрай рідко.

Таким чином, найбезпечнішими серед макролідів є спіраміцин та джозаміцин, що обумовлює можливість їхнього використання в період вагітності.

Існують дані про небажаний вплив кларитроміцину на плід. Інформація щодо безпеки рокситроміцину та мідекаміцину для плода відсутня, тому, враховуючи наявність альтернативних препаратів, їх не слід використовувати у вагітних. Більшість макролідів проникає в грудне молоко, існують дані про безпеку еритроміцину для новонародженого. Безпека кларитроміцину у дітей до 6 міс не встановлена. У дітей період напіввиведення рокситроміцину може подовжуватися.

За наявності у хворого вираженої ниркової недостатності, зниження кліренсу креатиніну менше 30 мл/хв збільшується час напіввиведення кларитроміцину та рокситроміцину.

Лікарські взаємодії. Макроліди внаслідок пригнічення системи цитохрому системи P450 здатні підвищувати концентрацію в крові карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, дизопірамідру, циклоспорину, непрямих антикоагулянтів, препаратів ріжків.

Враховуючи можливий вплив на серцевий ритм (подовження інтервалу Q-T), не рекомендується призначати макроліди, за винятком спіраміцину, разом з такими антигістамінними препаратами, як терфенадин, астемізол, цизаприд, з огляду на можливість розвитку фатальної аритмії.

Макроліди можуть підвищувати біодоступність дигоксину в разі перорального прийому. Антациди, навпаки, зменшують всмоктування макролідів, особливо азитроміцину, в травному тракті. Рифампіцин посилює метаболізм макролідів у печінці, знижуючи їхній вміст у крові.

Під час проведення комбінованої антибактеріальної терапії макроліди не слід поєднувати з лінкозамінами та стрептограмінами, враховуючи, що вони впливають на одну й ту саму мішень у бактеріальній клітині, й за одночасного використання

між ними відбувається конкуренція.

Використання. Респіраторні інфекції, інфекції уrogenітального тракту, окрім типових збудників, можуть спричиняти атипові мікроорганізми, не чутливі до багатьох інших антибіотиків. Враховуючи, що при використанні макролідів дуже рідко спостерігаються алергійні реакції, сферою їхнього застосування є лікування хворих з алергією до пеніцилінів та цефалоспоринів. Такі інфекції, як дифтерія і кашлюк, а також інфекції шкіри та м'яких тканин є типовими показаннями до призначення макролідів. Важливою сферою застосування макролідів є наявність активності у відношенні *H. pylori* і відповідне використання у лікуванні хворих з пептичною виразкою.

Висока біодоступність під час перорального прийому, ефективність у відношенні найчастіших збудників позагоспітальних інфекцій, зокрема респіраторного тракту, обумовлюють високу частоту використання макролідів в амбулаторній практиці.

Збільшення кількості хворих з важкими комбінованими імунодефіцитами за рахунок поширення ВІЛ-інфікованого прошарку населення і відповідно зростання частоти захворювань, спричинених атиповими мікобактеріями, збільшує увагу до макролідів як препаратів, здатних впливати на цих збудників.

Макроліди, що найчастіше використовують в Україні

| Назва препарату | Форма випуску, разова, добова доза |
|------------------------|---|
| Азитроміцин (сумамед) | 1 таблетка містить 125 мг; 6 таблеток в упаковці; 1 таблетка містить 500 мг; 3 таблетки в упаковці; 1 капсула містить 250 мг; 6 капсул в упаковці; 5 мл сиропу містять 100 мг; 1 флакон в упаковці; 5 мл сиропу-форте містять 200 мг; 1 флакон в упаковці. Разова доза 125-500 мг один раз на добу |
| Спіраміцин (роваміцин) | Таблетки по 1,5 млн, пакети з гранулами для перорального прийому по 1,5 млн, 0,75 млн, 0,375 |

| | |
|---|---|
| | млн У важких випадках добова доза – до 9 млн |
| Кларитроміцин (клацид, фромілід, клабакс) | 1 таблетка містить 250 мг 5 мл суспензії містять 125 мг; порошок для приготування суспензії до прийому всередину: 1,5 г у флаконі по 60 мл або 2,5 г у флаконі по 100 мл. Середня доза складає 250 мг 2 р. на добу. Максимальна доза – до 1,0 на добу |
| Рокситроміцин (рулід) | Таблетки 150 мг, 300 мг. Добова доза – 300 мг за 1 або 2 прийоми |
| Мідекаміцин (макропен) | Таблетки 400 мг. Флакони з сухою речовиною для приготування суспензії містять 115 мл, в 5 мл (1 дозована ложка) містяться 175 мг. Добова доза – 1,6 г |
| Еритроміцин | Таблетки 0,1; 0,2; 0,5 г. Флакони для ін'єкцій 0,5; 1,0 г. Максимальна доза не більше 4,0 г |

2.2.4. ФТОРХІНОЛОНИ

Препарати класу хінолонів, використовувани в клінічній практиці з початку 60-х років, по механізмом дії принципово відрізняються від інших АМП, що забезпечує їх активність щодо стійких, в тому числі полірезистентних, штамів мікроорганізмів. Клас хінолонів включає дві основні групи препаратів, принципово розрізняються за структурою, активності, фармакокінетики і широті показань до застосування: нефторіровані хінолони та фторхінолони. Хінолони класифікують за часом введення в практику нових препаратів з поліпшеними антимікробними властивостями. Згідно робочої класифікації, запропонованої R. Quintiliani (1999), хінолони поділяють на чотири покоління:

| I покоління | II покоління | III покоління | IV покоління |
|---------------------|---------------|---------------|----------------|
| Налідиксова кислота | Ломефлоксацин | Левефлоксацин | Моксифлоксацин |

| | | | |
|---|---|---------------|--|
| Оксолінова кислота | Норфлуксацин | Спарфлуксацин | |
| Піпемідова (піпемідієвая) кислота | Офлуксацин Пефлуксацин Ципрофлуксацин | | |

Хінолони I покоління переважно активні щодо грамнегативної флори і не створюють високих концентрацій у крові і тканинах.

Фторхінолони, дозволені для клінічного застосування з початку 80-х років (II покоління), відрізняються широким спектром антимікробної дії, включаючи стафілококи, високою бактерицидною активністю і хорошою фармакокінетикою, що дозволяє застосовувати їх для лікування інфекцій різної локалізації. Фторхінолони, введені в практику з середини 90-х років (III-IV покоління), характеризуються більш високою активністю щодо грампозитивних бактерій (насамперед пневмококів), внутрішньоклітинних патогенів, анаеробів (IV покоління), а також ще більш оптимізованою фармакокінетикою. Наявність у ряду препаратів лікарських форм для в/в введення і прийому всередину в поєднанні з високою біодоступністю дозволяє проводити ступінчасту терапію, яка при порівнянні клінічної ефективності істотно дешевше парентеральної.

Висока бактерицидна активність фторхінолонів дозволила розробити для ряду препаратів (ципрофлуксацин, офлуксацин, ломефлуксацин, норфлуксацин) лікарські форми для місцевого застосування у вигляді очних і вушних крапель.

Механізм дії. Хінолони надають бактерицидний ефект. Інгібуючи два життєво важливих ферменту мікробної клітини - ДНК-гіразу і топоізомеразу IV, порушують синтез ДНК патогенних організмів.

Спектр активності.

Нефторовані хінолони діють переважно на грамнегативні бактерії сімейства Enterobacteriaceae (E.coli, Enterobacter spp., Proteus spp., Klebsiella spp., Shigella spp., Salmonella spp.), а також Haemophilus spp. і Neisseria spp. Оксолінова і піпемідинова кислоти, крім того, активні щодо S.aureus і деяких штамів P.aeruginosa, але це не має клінічного значення.

Фторхінолони мають значно ширший спектр. Вони активні відносно ряду грампозитивних аеробних бактерій (Staphylococcus spp.), Більшості штамів

грамнегативних, в тому числі E.coli (включаючи ентеротоксигенні штами), Shigella spp., Salmonella spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp., Proteus spp., Serratia spp., Providencia spp., Citrobacter spp., M.morganii, Vibrio spp., Haemophilus spp., Neisseria spp., Pasteurella spp., Pseudomonas spp., Legionella spp., Brucella spp., Listeria spp.

Крім того, фторхінолони, як правило, активні щодо бактерій, стійких до хінолонів I покоління. Фторхінолони III і, особливо, IV покоління високоактивні відносно пневмококів, більш активні, ніж препарати II покоління, щодо внутрішньоклітинних збудників (Chlamydia spp., Mycoplasma spp., M.tuberculosis, швидкозростаючих атипових мікобактерій (M.avium та ін), анаеробних бактерій (моксифлоксацин). При цьому не зменшується активність щодо грамнегативних бактерій. Важливою властивістю цих препаратів є активність відносно ряду бактерій, стійких до фторхінолонів II покоління. У зв'язку з високою активністю щодо збудників бактеріальних інфекцій ВДП і НДП їх іноді називають «респіраторними» фторхінолонами.

Фармакокінетика Все хінолони добре всмоктуються в ШКТ. Їжа може уповільнювати всмоктування хінолонів, але не робить істотного впливу на біодоступність. Максимальні концентрації в крові досягаються в середньому через 1-3 години після прийому всередину. Препарати проходять плацентарний бар'єр, і в невеликих кількостях проникають у грудне молоко. Виводяться з організму переважно нирками і створюють високі концентрації в сечі. Частково виводяться з жовчю.

Хінолони I покоління не створюють терапевтичних концентрацій у крові, органах і тканинах. Налідиксова і оксолінова кислоти піддаються інтенсивній біотрансформації і виводяться переважно у вигляді активних і неактивних метаболітів.

Піпемідова кислота мало метаболізується і виводиться у незміненому вигляді. Період напіввиведення налидиксової кислоти становить 1-2,5 год, піпемідовою кислоти - 3 - 4 год, оксолінової кислоти - 6-7 ч. Максимальні концентрації в сечі створюються в середньому через 3-4 г.

При порушенні функції нирок виведення хінолонів значно сповільнюється.

Фторхінолони, на відміну від нефторованих хінолонів, мають великий об'єм

розподілу, створюють високі концентрації в органах і тканинах, проникають всередину клітин. Виняток становить норфллоксацин, найбільш високі рівні якого відзначаються в кишечнику, МВП і передміхуровій залозі. Найбільших тканинних концентрацій досягають офллоксацин, левофллоксацин, ломефллоксацин, спарфллоксацин, моксифллоксацин. Ципрофллоксацин, офллоксацин, левофллоксацин і пефллоксацин проходять через гематоенцефалічний бар'єр, досягаючи терапевтичних концентрацій.

Ступінь метаболізму залежить від фізико-хімічних властивостей препарату: найбільш активно біотрансформується пефллоксацин, найменш активно - ломефллоксацин, офллоксацин, левофллоксацин. З калом виводиться від 3-4% до 15-28% прийнятої дози. Період напіввиведення у різних фторхінолонів коливається від 3-4 год (норфллоксацин) до 12-14 год (пефллоксацин, моксифллоксацин) і навіть до 18-20 год (спарфллоксацин).

При порушенні функції нирок найбільш значно подовжується період напіввиведення офллоксацину, левофллоксацину та ломефллоксацина. При тяжкій нирковій недостатності необхідна корекція доз всіх фторхінолонів. При тяжких порушеннях функції печінки може знадобитися корекція дози пефллоксацину. При гемодіалізі фторхінолони віддаляються в невеликих кількостях (офллоксацин - 10-30%, решта препарати - менше 10%).

Небажані реакції загальні для всіх хінолінів:

- ШКТ: печія, біль в епігастральній ділянці, порушення апетиту, нудота, блювота, діарея.
- ЦНС: ототоксичність, сонливість, безсоння, головний біль, запаморочення, порушення зору, парестезії, тремор, судоми.
- Алергічні реакції: висип, свербіж, ангіоневротичний набряк; фотосенсибілізація (найбільш характерна для ломефллоксацина і спарфллоксацина).

Характерні для хінолонів I покоління:

- Гематологічні реакції: тромбоцитопенія, лейкопенія; при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази - гемолітична анемія.
- Печінка: холестатична жовтяниця, гепатит.
- Характерні для фторхінолонів (рідкісні й дуже рідкісні)

- Опорно-руховий апарат: артропатія, артралгія, міалгія, тендиніт, тендовагініт, розрив сухожиль.

- Нирки: кристалурія, транзиторний нефрит.

- Серце: подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.

- Інші: найбільш часто - кандидоз слизової оболонки порожнини рота і / або вагінальний кандидоз, псевдомембранозний коліт.

Показання.

Хінолони I покоління:

- Інфекції МВП: гострий цистит, противорецидивна терапія при хронічних формах інфекцій. Не слід застосовувати при гострому пієлонефриті.

- Кишкові інфекції: шигельоз, бактеріальні ентероколіти (Налідіксова кислота).

Фторхінолони:

- Інфекції ВДП: синусит, особливо викликаний полірезистентними штамами, злоякісний зовнішній отит.

- Інфекції НДП: загострення хронічного бронхіту, позаликарняна і нозокоміальна пневмонія, легіонельоз.

- Кишкові інфекції: шигельоз, черевний тиф, генералізований сальмонельоз, ієрсиніоз, холера.

- Сибірська виразка.

- Інтраабдомінальні інфекції.

- Інфекції органів малого таза.

- Інфекції МВП (цистит, пієлонефрит).

- Простатит.

- Гонорея.

- Інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів.

- Інфекції очей.

- Менінгіт, викликаний грамнегативною мікрофлорою (ципрофлоксацин).

- Сепсис.

- Бактеріальні інфекції у пацієнтів з муковісцидозом.

- нейтропенічного лихоманка.
- Туберкульоз (ципрофлоксацин, офлоксацин і ломефлоксацин в комбінованій терапії при лікарськистій туберкульозі).

Норфлоксацин, з урахуванням особливостей фармакокінетики, застосовується тільки при кишкових інфекціях, інфекціях МВП і простатиті.

Фторхінолони, що найчастіше використовують в Україні.

| Назва препарату | Форма випуску, разова, добова доза |
|--|--|
| Фторхінолони II покоління | |
| Офлоксацин (таривід) | Таблетки № 10 по 200 мг, розчин для інфузій 100 мг, 200 мг, добова доза – 200 мг, 400 мг, 800 мг |
| Ципрофлоксацин (ципринол, ципробай) | Таблетки 250 мг, 500 мг, разова доза 250-500 мг, добова – табл. 0,5-1,0 г. Розчин для ін'єкцій: 10 мл/100 мг, разова доза – 100-200 мг, добова доза – 200-400 мг |
| Пефлоксацин (абактал) | Таблетки 400 мг, ампули 5 мл/400 мг, добова доза – 800 мг |
| Фторхінолони III покоління | |
| Левовфлоксацин (таванік) | Таблетки 250 мг, 500 мг, флакони 100 мл/500 мг, добова доза – 500 мг |
| Фторхінолони IV покоління | |
| Моксифлоксацин (авелокс) | Таблетки 400 мг, флакони 100 мл/400 мг, добова доза – 400 мг |

Протипоказання для всіх хінолонів:

- Алергічна реакція на препарати групи хінолонів.
- Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.
- Вагітність.
- Тяжкі порушення функції печінки і нирок.
- Важкий церебральний атеросклероз.
- Дитячий вік.
- Годування груддю.

Алергія - перехресна до всіх препаратів групи хінолонів.

Вагітність. Достовірних клінічних даних про токсичну дію хінолонів на плід немає. Є поодинокі повідомлення про гідроцефалії, підвищенні внутрішньочерепного тиску і вибуханні джерельця у новонароджених, матері яких під час вагітності приймали налидиксову кислоту. В зв'язку з розвитком в експерименті артропатій у статевонезрілих тварин застосування всіх хінолонів при вагітності не рекомендується.

Годування груддю.

Хінолони в невеликих кількостях проникають у грудне молоко . Є повідомлення про гемолітичну анемію у новонароджених, матері яких приймали налидиксову кислоту в період годування груддю. В експерименті хінолони викликали артропатії у статевонезрілих тварин, тому при призначенні їх годуючим матерям рекомендується перевести дитину на штучне вигодовування.

Педіатрія. На підставі експериментальних даних застосування хінолонів не рекомендується в період формування кістково-суглобової системи. Оксолінова кислота протипоказана дітям до 2 років, піпемідинова - до 1 року, Налідіксова - до 3 міс.

Фторхінолони не рекомендується призначати дітям і підліткам. Проте наявний клінічний досвід і спеціальні дослідження застосування фторхінолонів в педіатрії не підтвердили ризик пошкодження кістково-суглобової системи, у зв'язку з чим допускається призначення фторхінолонів дітям за життєвими показаннями (загострення інфекції при муковісцидозі; важкі інфекції різної локалізації, викликані полірезистентними штамами бактерій; інфекції при нейтропенії).

Геріатрія. У літніх людей збільшується ризик розриву сухожиль при застосуванні фторхінолонів, особливо в поєднанні з глюкокортикоїдами.

Захворювання ЦНС. Хінолони надають збудливу дію на ЦНС, тому їх не рекомендують застосовувати пацієнтам з судорожним синдромом в анамнезі. Ризик розвитку судом підвищується у хворих з порушеннями мозкового кровообігу, епілепсією та паркінсонізмом. При використанні налидиксової кислоти можливо підвищення внутрішньочерепного тиску.

Порушення функції нирок і печінки. Хінолони I покоління не можна

застосовувати при нирковій та печінковій недостатності, тому що внаслідок кумуляції препаратів та їх метаболітів підвищується ризик токсичних ефектів. Дози фторхінолонів при тяжкій нирковій недостатності підлягають корекції.

Гостра порфірія. Хінолони не слід застосовувати пацієнтам з гострою порфірією, оскільки в експерименті на тварин вони надають порфіріногенний ефект.

Лікарські взаємодії

При одночасному застосуванні з антацидами та іншими препаратами, що містять іони магнію, цинку, заліза, вісмуту, може знижуватися біодоступність хінолонів унаслідок утворення невсасиваючихся хелатних комплексів.

Піпемідова кислота, ципрофлоксацин, норфлоксацин і пефлоксацин можуть сповільнювати елімінацію метилксантинів (теофілін, кофеїн) і підвищувати ризик їх токсичних ефектів.

Ризик нейротоксичних ефектів хінолонів підвищується при спільному застосуванні з НПЗЗ, похідними нітроїмідазолу і метилксантинами.

Хінолони проявляють антагонізм з похідними нітрофурану, тому слід уникати комбінацій цих препаратів.

Хінолони I покоління, ципрофлоксацин і норфлоксацин можуть порушувати метаболізм непрямих антикоагулянтів у печінці, що призводить до збільшення протромбінового часу і ризику кровотеч. При одночасному застосуванні може знадобитися корекція дози антикоагулянту.

Слід з обережністю призначати фторхінолони одночасно з препаратами, що подовжують інтервал QT, оскільки збільшується ризик розвитку серцевих аритмій.

При одночасному застосуванні з глюкокортикоїдами підвищується ризик розриву сухожиль, особливо у літніх людей.

При використанні ципрофлоксацину, норфлоксацину і пефлоксацина спільно з препаратами, олузнюють сечу (інгібітори карбоангідрази, цитрати, натрію бікарбонат), збільшується ризик кристалурії та нефротоксичних ефектів.

При одночасному застосуванні з азлоциліном та циметидином у зв'язку з пониженням каналцевої секреції сповільнюється елімінація фторхінолонів і підвищуються їх концентрації в крові.

2.2.5. АМІНОГЛІКОЗИДИ

Аміноглікозиди є однією з найстаріших груп антибіотиків. Перший препарат цієї групи – стрептоміцин - був запропонований З.Ваксманом у 1943, а з 1946 р. його почали використовувати у клінічній практиці. Протягом наступних десятиліть і донині він залишається одним із ефективних засобів для лікування туберкульозу.

Аміноглікозиди мають спільну хімічну будову: їх молекула містить аміноцукри, які з'єднуються глікозидним зв'язком з агліконом (нецукровим фрагментом).

Залежно від часу виникнення та впровадження у клінічну практику аміноглікозиди поділяють на 3 групи:

- I покоління: стрептоміцин, канаміцин.
- II покоління: гентаміцин, тобраміцин, нетилміцин.
- III покоління: амікацин.

Механізм дії аміноглікозидів пов'язаний з такими моментами:

- зв'язуються з 30S-рибосомною субодиницею на стадії ініціації білкового синтезу та елонгації по-ліпептидного ланцюга, що призводить до припинення синтезу білків та до синтезу неповноцінних протеїнів мікроорганізмів;
- перешкоджають реплікації ДНК. Для прояву антибактеріальної дії аміноглікозидів необхідне їх зв'язування з мембранними структурами бактеріальної клітини та респіраторними хінонами. Останні забезпечують транспорт аміноглікозидів всередину клітини та доставку до рибосом.

Спектр дії аміноглікозидів широкий. Пригнічують більшою мірою грамнегативні бактерії (кишкову паличку, сальмонели, клебсієли, особливо *K. pneumoniae*, протей, ієрсинії, бруцели, кампілобактери, гелікобактери, серації, шигели тощо), хоча впливають і на деякі грампозитивні мікроорганізми, зокрема на стафілококи, які резистентні до інших антибіотиків. Стрептоміцин, канаміцин, амікацин активні відносно *M. tuberculosis* і деяких атипичних мікобактерій; гентаміцин, тобраміцин, нетилміцин і амікацин мають вищу активність відносно *P. aeruginosa*.

Природну резистентність до аміноглікозидів проявляють мікроорганізми, в яких відсутні респіраторні хінони, зокрема анаероби - клостридії та бактероїди.

Тому при тяжких інфекціях, викликаних асоційованою мікрофлорою, аміноглікозиди звичайно поєднують з антианаеробними препаратами - кліндаміцином, метронідазолом чи з цефалоспоринами, що мають антианаеробну активність (цефокситином).

Аміноглікозиди проявляють синергічну дію у комбінації з β -лактами (пеніцилінами, цефалоспоринами, карбапенемами), фторхінолонами, що дозволяє включати їх у складні схеми емпіричної терапії та індивідуалізувати лікування. Так, здатність до пригнічення синьогнійної палички зростає при поєднанні гентаміцину, тобраміцину, амікацину, нетилміцину з цефалоспоринами, що мають антипсевдомонадну активність (цефтазидимом, цефоперазоном, цефепімом, сульперазоном).

Аміноглікозиди не впливають на *S. pneumoniae*, тому їх призначення для емпіричної терапії позаликарняної пневмонії, яка часто спричиняється пневмококом, є помилковим.

До аміноглікозидів спостерігається неповна перехресна резистентність: мікобактерії туберкульозу, які стійкі до стрептоміцину, можуть зберігати чутливість до канаміцину, а гентаміциностійкі синьогнійні палички – до амікацину.

Найактивнішими препаратами з групи аміноглікозидів у сучасній клініці вважаються нетилміцин та амікацин, які стійкі практично до всіх β -лактамаз та мають дуже широкий спектр активності.

Фармакокінетика. Аміноглікозиди практично не всмоктуються з шлунково-кишкового тракту. Резорбція аміноглікозидів (неоміцину, канаміцину), які зрідка використовують для деконтамінації кишечника, може різко зростати при запальних процесах у кишечнику. Всмоктування аміноглікозидів при нанесенні на пошкоджену шкіру, наприклад, при опіках, може призвести до розвитку токсичних ефектів. З цих же міркувань аміноглікозиди не рекомендується вводити у черевну та плевральну порожнини, у суглоби, тому що звідти вони добре всмоктуються.

Для отримання резорбтивного ефекту аміноглікозиди вводять внутрішньовенно (краплинно), внутрішньом'язово, для впливу на мікрофлору кишечника - всередину.

Концентрація аміноглікозидів у плазмі крові після введення однакової дози

може значно коливатися - від незначної до токсичної величини (необхідно в процесі лікування контролювати їх рівень у крові). У багатьох тканинах концентрація аміноглікозидів становить 30-50 % від рівня в крові. Через ГЕБ вони проникають погано, навіть при менінгіті. Для досягнення ефекту при цьому захворюванні амікацин, гентаміцин, тобраміцин іноді вводять ендолюмбально. Аміноглікозиди проникають через плацентарний бар'єр.

Виводяться аміноглікозиди у незмінену вигляді через нирки шляхом клубочкової фільтрації, створюючи високу концентрацію у сечі. Період напіввиведення всіх препаратів цієї групи у дорослих з нормальною функцією нирок становить 2-4 год, при нирковій недостатності він може зростати до 70 та більше годин.

Аміноглікозиди мають здатність накопичуватись у клітинах ниркових каналців. Концентрація аміноглікозидів (за винятком стрептоміцину) у корі нирок у 100 разів перевищує їх концентрацію у сироватці крові. Навіть через 25 днів після припинення лікування аміноглікозиди визначаються у тканині нирок. Це, з одного боку, робить їх надзвичайно ефективними препаратами для лікування інфекцій сечових шляхів, зокрема пієлонефриту, з іншого - є підґрунтям для розвитку нефротоксичності. Антибактеріальний ефект аміноглікозидів, які належать до дозозалежних антибіотиків, прямо залежить від їх концентрації в інфекційному вогнищі. Тому доцільнішим є одноразове введення аміноглікозидів у повній добовій дозі: гентаміцину, нетилміцину та тобраміцину - 4-7 мг/кг, амікацину - 15 мг/кг – за необхідності з наступною корекцією дози після повторних визначень концентрації препаратів у крові.

Доведено, що при рН сечі 7,5 антибактеріальна активність аміноглікозидів при урологічних інфекціях зростає. Тому при їх застосуванні за цим показанням рекомендуються молочно-рослинна дієта та натрію гідрокарбонат (останній -до 10-15г на добу).

При введенні аміноглікозидів 1 раз на добу відбувається істотне зростання антибактеріальної ефективності препаратів та зменшується ступінь їх накопичення у кірковому шарі нирок, а отже, і нефротоксичність.

Перевагу традиційній схемі введення (багаторазове протягом доби)

аміноглікозидів віддають при інфекційному (насамперед ентерококовому) ендокардиті, нейтропенії, випадках, коли змінюється їх фармакокінетика, зокрема при опіках.

Застосування. Аміноглікозиди показані при тяжких інфекціях, що викликані чутливими до них грамнегативними бактеріями або стафілококами: септицемії, абдомінальному сепсисі, сепсисі на ґрунті інфекції органів малого таза, перитоніті та абсцесі черевної порожнини, ускладнених інфекціях респіраторного тракту, сечовивідних шляхів, часто – для емпіричної терапії бактеріальних інфекцій з тяжким перебігом. Аміноглікозиди також показані при бактеріальному ендокардиті, який викликаний ентерококами, стрептококами або стафілококами.

У перелічених випадках гентаміцин, амікацин, нетилміцин є препаратами вибору; тобраміцином краще лікувати хворих з інфекціями, спричиненими синьогнійною паличкою; амікацин слід залишити для лікування інфекцій, причиною яких є стійкі до гентаміцину мікроорганізми.

Неоміцин, мономіцин використовують місцево (при захворюваннях шкіри, очей, вух), мономіцин, канаміцин – перорально (для стерилізації кишечника перед оперативним втручанням, перед застосуванням шунодепресантів, при амебіазі, у комплексній терапії печінкової коми – для зменшення кількості мікроорганізмів у шлунково-кишковому тракті і, відповідно, утворення аміаку).

Стрептоміцин, канаміцин призначають хворим на туберкульоз, на туляремію, чуму.

Тривалість терапії аміноглікозидами не повинна перевищувати 7-10 днів. Для де-контамінації кишечника їх застосовують протягом 1-2 днів.

Гентаміцину сульфат порівняно з аміноглікозидами I покоління активніше впливає на стафілококи, кишкову паличку, бруцели. Діє на синьогнійну паличку. Препарат вводять внутрішньом'язово, при цьому застосовують готовий розчин в ампулах або готують розчин *ex tempore* з порошку, що міститься у флаконах. Внутрішньовенно краплинно вводять лише ампульований розчин. При захворюваннях шкіри гентаміцину сульфат використовують у вигляді 0,1 % мазі, якою змащують уражені ділянки 2-3 рази на день.

Гентаміцин має здатність до кумуляції при повторних ін'єкціях через 8 год,

ризик якої зростає при нирковій недостатності. Тому для попередження токсичних ефектів у процесі застосування препарату необхідний моніторинг його концентрації у сироватці крові.

Амікацин (лорикацин, флекселіт) за антибактеріальною дією переважає гентаміцин та інші аміноглікозиди, особливо відносно родин *Klebsiella* і *Providenda*. Діє бактерицидно. Показаний при госпітальних формах бронхолегеневих захворювань, ендокардиті, менінгіті, перитоніті, сепсисі (в тому числі викликаному *P. aeruginosa*), захворюваннях сечостатевої системи, шкіри, м'яких тканин, кісток та суглобів, інфікованих опіках та ін.

Амікацин застосовують внутрішньом'язово у добовій дозі 15-20 мг/кг (1-2 ін'єкції). У тяжких випадках і при інфекціях, викликаних *P. aeruginosa*, препарат вводять по 500 мг 3 рази на добу або по 750 мг 2 рази на добу. Препарат має меншу токсичність порівняно з гентаміцином або тобраміцином.

Побічний вплив аміноглікозидів серйозний. Для них характерна ототоксична, нефротоксична дія та здатність провокувати нервово-м'язову блокаду.

Ототоксична дія аміноглікозидів є наслідком їх інтенсивного зв'язування з фосфоінозитами клітинних мембран структур внутрішнього вуха з розвитком часткової або повної втрати слуху; у дітей раннього віку розвиток глухоти тягне за собою і виникнення німоти. Першими проявами ототоксичної дії бувають вестибулярні розлади (запаморочення, зміни ходи), дзвін у вухах, зміна сприйняття високих частот (понад 4000 Гц) при аудіометрії.

Розвитку ототоксичної дії аміноглікозидів сприяють: застосування їх у великих дозах, наявність у хворого отиту, менінгіту, травм черепа, гіпоксії, перевищення допустимих термінів лікування (понад 2 тижні), попереднє або одночасне з аміноглікозидами застосування потужних діуретиків (фуросеміду, кислоти етакринової, маніту, тіазидів).

Порушення функції нирок є найбільш небезпечним при застосуванні гентаміцину, тобраміцину, канаміцину. Фактором ризику ураження нирок при лікуванні аміноглікозидами є одночасне або попереднє призначення петльових діуретиків (фуросеміду, етакринової кислоти), інших аміноглікозидів, цефалоспоринів, ванкоміцину, амфотерицину В, нестероїдних протизапальних

агентів, кліндаміцину тощо.

Незважаючи на значну небезпечність нефротоксичної дії і розвитку гострої ниркової недостатності при поєднанні АГ з цефалоспоринами, така комбінація препаратів використовується зараз досить часто при емпіричній терапії найтяжчих форм госпітальних інфекцій для потенціювання та розширення спектра антибактеріального впливу.

Нейротоксичність аміноглікозидів пов'язана з їх здатністю порушувати синаптичну передачу імпульсів (за рахунок гальмування вивільнення Ca^{2+} і ацетилхоліну з пресинаптичних закінчень). Вона проявляється різкою м'язовою слабкістю (навіть при коротких курсах лікування аміноглікозидами), пригніченням скорочення дихальної мускулатури і навіть зупинкою дихання. Ймовірність даного ускладнення зростає в осіб, що отримували міорелаксанти, при міастенії, паркінсонізмі, при одночасному застосуванні препаратів магнію, антидепресантів, антибіотиків з групи лінкозамідів. При виникненні симптомів нервово-м'язової блокади показане внутрішньовенне введення розчину кальцію хлориду, антихолінергічних препаратів (прозерину), за необхідності – проведення гемодіалізу, перитонеального діалізу, реанімаційних заходів.

Інші побічні ефекти аміноглікозидів: алергічні реакції, підвищення температури тіла, лейкопенія, гемолітична анемія, геморагії, розвиток суперінфекції. Аміноглікозиди можуть пригнічувати імунітет, що необхідно враховувати, особливо у гострій фазі інфекційного процесу.

Аміноглікозиди не можна вводити в одному шприці або системі для внутрішньовенного введення з іншими антибіотиками (пеніцилінами, поліміксином В, цефалоспоринами) – можлива фізико-хімічна несумісність.

Незалежно від того, за якими показаннями використовують аміноглікозиди, необхідно контролювати їх концентрацію у сироватці крові, функції дихання, аудіо- та вестибулограми, діурез.

Аміноглікозиди, що найчастіше використовують в Україні.

| Назва препарату | Форма випуску, разова, добова доза |
|--|---|
| Гентаміцин (гентаміцину сульфат) | Ампули для в/м ін'єкцій по 1 мл (20 мг) і 2 мл (40 мг). Добова доза – 3-5 мг/кг |
| Мономіцин | Флакони для ін'єкцій по 0,25 г (250000 од), 0,5 г (500000 од) діючої речовини. Добова доза – до 1,0 г на добу |
| Тобраміцину сульфат (бруламіцин) | Флакони для в/в або в/м ін'єкцій, що містять 40, 50, 75, 80 мг діючої речовини. Добова доза – 5 мг/кг в 3-4 прийоми |
| Амікацину сульфат (амікацин) | Ампули 2 мл/100 мг, для в/в або в/м ін'єкцій по 2 мл, що містять 100 або 500 мг діючої речовини. Добова доза до 15 мг/кг за 2-3 прийоми |

2.2.6. АНТИБІОТИКИ АЛЦИКЛІЧНОЇ БУДОВИ І ЇХ НАПІВСИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ (ТЕТРАЦИКЛІНИ)

Тетрацикліни використовують у клініці близько 70 років. Проте вони не втратили свого значення, хоча в останні десятиліття спостерігаються випадки множинної резистентності мікрофлори до цих препаратів (зумовлена їх багаторічним безперервним застосуванням у клінічній та амбулаторній практиці і використанням у тваринництві як ветеринарних препаратів і харчових добавок).

Препарати тетрациклінового ряду поділяють на дві групи:

- Природні – біосинтетичні: тетрациклін.
- Напівсинтетичні – доксициклін.

Усі тетрацикліни мають бактеріостатичну дію. Вони гальмують зв'язування аміноацил-тРНК з А-сайтом рибосоми на ЗОБ-рибосомній субодиниці (інгібітори елонгації поліпептидного ланцюга), внаслідок чого гальмується білковий синтез.

Спектр антимікробної дії природних та напівсинтетичних тетрациклінів широкий. Вони активні відносно ряду грампозитивних і грамнегативних бактерій, внутрішньоклітинно розміщених мікроорганізмів (риккетсій, легіонел, мікоплазм,

хламідій), доксициклін – відносно *H. pylori*.

Дія тетрациклінів на грампозитивні коки (стафіло-, пневмококи, піогенні стрептококи групи А) не відрізняється від дії бензилпеніциліну, нерідко вони впливають на штами, резистентні до бензилпеніциліну, що дає можливість використовувати ці антибіотики для лікування ангіни, запалення середнього вуха, для профілактики загострень при хронічних бронхітах тощо. До тетрациклінів помірно чутливі ентерококи, чутливі - іслостридії, лістерії, збудники актиномікозу, сибірки. В останні десятиліття відзначається високий рівень набутої резистентності до тетрациклінів ентеробактерій, грамнегативних коків (гоно-, менінгококів), гемофільної палички, бруцел, ешерихій, сальмонел. В Україні 90% штамів холерного вібріону мають стійкість до цих антибіотиків. Для тетрациклінів характерна повна перехресна резистентність: мікроорганізми, нечутливі до одного з антибіотиків групи, стійкі і до всіх інших.

Фармакокінетика. При застосуванні всередину тетрацикліни швидко всмоктуються: доксициклін на 90%. Дво- і тривалентні катіони (кальцій, алюміній, залізо), молоко і молочні продукти знижують всмоктування тетрациклінів. Період напіввиведення тетрацикліну становить 8-9 год, метацикліну та доксицикліну - відповідно 14 і 16-20 год.

Внаслідок своєї ліпофільності тетрацикліни добре проникають у різні тканини та рідини організму. Із сечею екскретується 60-70 % тетрацикліну і 35-40 % доксицикліну. Частково екскретуються з жовчю, найбільше - доксициклін, якому властива enteroгепатична рециркуляція.

Тетрацикліни мають здатність накопичуватись у мікробних клітинах (внутрішньоклітинна їх концентрація може в 10-100 разів перевищувати концентрацію у крові), в зв'язку з чим вони ефективні при внутрішньоклітинній локалізації збудників.

Застосування. Зважаючи на розвиток резистентності до тетрациклінів у значної кількості мікроорганізмів та появу більш сучасних антибактеріальних засобів з широким спектром дії (в тому числі з активністю щодо внутрішньоклітинних збудників), перелік показань до застосування цієї групи антибіотиків зменшився. Разом з тим, за умови чутливості мікрофлори, їх доцільно

використовувати при особливо небезпечних інфекціях (холері, чумі, сибірці, бруцельозі, туляремії, бореліозі, лептоспірозі), рикетсіозах (висипний тиф, плямиста лихоманка, Ку-лихоманка), остеомієлітах, інфекційних артритих (в тому числі гонококової етіології), уrogenітальній інфекції, яка викликана хламідіями, мікоплазмами, інфекціях шкіри (у тому числі при тяжких формах вугрової хвороби) та м'яких тканин, трахомі, пситакозі, венеричній гранульомі, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки (докси-циклін). Тетрацикліни не показані у випадках, коли мікрофлора чутлива до пеніциліну, оскільки останній має бактерицидну дію і незначну токсичність.

Тетрациклін призначають по 0,25-0,5 г кожних 6 год, доксициклін (вібраміцин) – всередину у перший день 0,2 г, потім по 0,1 г кожні 24 год. Препарат можна вводити у вену повільно. Швидке внутрішньовенне введення (за рахунок зв'язування кальцію крові) може спричинити серцеву недостатність та колапс.

Побічні реакції. Тетрацикліни є токсичними антибіотиками, що зумовлено недостатньою селективністю їх дії: вони одночасно впливають на ріст та поділ мікробних клітин та, хоча й меншою мірою, клітин макроорганізму.

Гепатотоксичність – одне з найтяжчих ускладнень при лікуванні тетрациклінами, що частіше розвивається при застосуванні тетрациклінів у добовій дозі понад 1 г. Відповідно, синтетичні препарати тетрациклінів у цьому плані є безпечнішими, оскільки використовуються у меншій добовій дозі.

Доведена тератогенна активність тетрациклінів, яка проявляється виникненням вад розвитку скелета, пошкодженням тканини печінки та нирок, зниженням маси тіла, зростанням частоти випадків загибелі плода. При вагітності більше 14 тижнів або в дитини перших місяців життя навіть короткі курси лікування тетрациклінами можуть призвести до порушення нормального формування зубів у плода, що супроводжується гіпоплазією дентальної емалі, спотвореним формуванням ікол, пігментацією зубів жовтого або коричневого кольору, збільшенням схильності до карієсу. Для попередження пошкодження постійних передніх зубів не слід призначати тетрацикліни вагітним за 2 місяці до пологів і дітям до 4 років, решти зубів – дітям до 8 років, третіх кутніх зубів (молярів) – дітям до 12 років.

Тетрацикліни, зокрема метациклін, доксициклін, виділяються з молоком при лактації, що може призвести до жовтяниці, дисбактеріозу, порушення синтезу вітамінів групи В і вітаміну К, затримки скостеніння трубчастих кісток, росту і формування скелета та зубної емалі в новонародженої дитини.

Застосування тетрациклінів під час вагітності та лактації вважається протипоказаним.

Шлунково-кишкові розлади (зниження апетиту, нудота, діарея тощо), які розвиваються при призначенні тетрациклінів, є результатом як подразнення ними слизових оболонок травного каналу, так і дисбактеріозу та суперінфекції. Для попередження ускладнень, пов'язаних з пригніченням нормальної мікрофлори, необхідно при тривалому призначенні тетрациклінів одночасно застосовувати комплекс вітамінів групи В, вітамін С, біологічні бактеріальні препарати – лактобактерин, біфідумбактерин, лінекс, симбіофлор тощо.

Під впливом тетрациклінів можуть розвиватися фотодерматози (фототоксичні реакції). Вони характеризуються гіперемією і набряком ділянок шкіри, що нагадує сонячні опіки, повільним зворотним розвитком (від 2-4 тижнів до декількох місяців) і залишковою пігментацією. Метациклін фотосенсибілізацію не викликає. Тетрацикліни можуть спричинити алергічні реакції: генералізовані екзантеми, кропив'янку, макуло-папульозні, еритематозні, ексфолюативні поліморфні ураження шкіри.

Катаболічна (антианаболічна) дія тетрациклінів (порушення білкового синтезу) призводить до гіпотрофії, зниження резистентності до інфекцій, порушення нервово-м'язової передачі. Особливо небезпечною вона є у недоношених новонароджених дітей, немовлят, вагітних жінок, людей похилого та старечого віку, в пацієнтів, що знаходяться на тривалому гормональному лікуванні, у хворих на гіпотрофію та міастенію.

Нефротоксична дія тетрациклінів звичайно зумовлена появою у препаратах продуктів розпаду (ангідро- та епіфори), які ушкоджують каналцевий епітелій. Для профілактики ураження нирок неприпустиме використання препаратів тетрациклінів, які довго зберігаються, тим більше після закінчення терміну придатності. Нефротоксична дія може також спостерігатися при застосуванні

тетрациклінів у великих дозах.

Тетрацикліни протипоказані дітям до 8 років (призначають лише за життєвими показаннями), при вагітності, захворюваннях печінки, нирковій недостатності, міастенії. Їх не слід призначати одночасно з препаратами, які мають ото- і (або) неф- ротоксичну дію, з діуретиками.

Тетрацикліни утворюють важкорозчинні комплекси з іонами кальцію, магнію, заліза, цинку, алюмінію та інших важких металів, що зменшує їх біодоступність. На всмоктування тетрациклінів істотний вплив можуть мати компоненти харчових продуктів. Зокрема, казеїнат кальцію, який міститься у молоці, знижує всмоктування і концентрацію тетрацикліну в крові на 50-60 %. Для попередження негативних наслідків фармакокінетичної взаємодії інтервал між прийомами тетрациклінів, з одного боку, і антацидними, антидіарейними, залізовмісними препаратами, вживанням молока – з іншого, повинен становити не менше 2-3 год. При призначенні тетрациклінів рекомендують для попередження утворення високотоксичних нітро- зоамінів та канцерогенних амінів уникати вживання в їжу ковбас, шинки та інших продуктів, для консервації яких використовують нітрити та нітрати.

При комбінуванні тетрациклінів з гормональними контрацептивами зменшується ефективність останніх.

Тетрацикліни, що найчастіше використовують в Україні.

| Назва препарату | Форма випуску, разова, добова доза |
|--|---|
| Доксициклін (вібраміцин) | Капсули 100 мг. Добова доза в 1-й день – 200 мг, у наступні – 100 мг. Ампули для в/в ін'єкцій, 1 амп. (5 мл) містить 100 мг діючої речовини |
| Метацикліну гідрохлорид (метациклін) | Капсули 300 мг, добова доза не більше 1,2 г |

2.2.7. ЛІНКОЗАМІДИ

У групу лінкозамідів входять природний АМП линкомицин і його напівсинтетичний аналог кліндаміцин, що володіють вузьким спектром антимікробної активності. Використовуються при інфекціях, викликаних грампозитивними коками (переважно в якості препаратів другого ряду) і неспороутворюючих анаеробної флорою. У мікрофлори, особливо стафілококів, досить швидко розвивається резистентність до лінкозамідів, перехресна до обох препаратів. Можлива перехресна резистентність з макролідами.

Механізм дії. Лінкозаміди надають бактеріостатичну дію, що обумовлено пригніченням синтезу білка рибосомами. У високих концентраціях відносно високочутливих мікроорганізмів можуть проявляти бактерицидний ефект.

Спектр активності. До лінкозамідів найбільш чутливі стафілококи (крім MRSA), стрептококи, пневмококи і неспорообразующие анаероби - пептококів, пептострептококки, фузобактерії, бактероїди (включаючи більшість штамів *V.fragilis*). Кліндаміцин помірно активний щодо деяких найпростіших - токсоплазм, пневмоцист, *P.falciparum*.

Фармакокінетика. Лінкозаміди стійкі до дії соляної кислоти шлункового соку. Після прийому внутрішньо швидко всмоктуються з ШКТ, причому кліндаміцин всмоктується значно краще, ніж линкомицин, і його біодоступність (90%) не залежить від прийому їжі. Лінкозаміди розподіляються в більшості тканин і середовищ організму, за винятком спинномозкової рідини (погано проходять через гематоенцефалічний бар'єр). Високі концентрації досягаються в бронхолегеневому секреті, кістковій тканині, жовчі. Проходять через плаценту і проникають у грудне молоко. Метаболізуються в печінці, виводяться переважно ШКТ, нирками екскретується 10-30% прийнятої дози. Період напіввиведення линкомицину складає 4-6 ч, кліндаміцину - дещо менше. Ці величини суттєво не змінюються при нирковій недостатності, але можуть значно зростати у пацієнтів з тяжкою патологією печінки.

Небажані реакції:

ШКТ: біль у животі, діарея, нудота, блювання, псевдомембранозний коліт (частіше при використанні кліндаміцину).

Алергічна реакція: висип, почервоніння шкіри, свербіж.

Гематологічні реакції: нейтропенія (може проявлятися болем у горлі і лихоманкою), тромбоцитопенія (може проявлятися незвичайними кровотечами або крововиливами).

Показання:

- Стрептококовий тонзиллофарингіт.
- Інфекції НДП: аспіраційна пневмонія, абсцес легені, емпієма плеври.
- Інфекції шкіри і м'яких тканин, включаючи діабетичну стопу.
- Інфекції кісток і суглобів.
- Інтраабдомінальні інфекції: перитоніт, абсцес.
- Інфекції органів малого тазу: ендометрит, аднексит, сальпінгоофорит, негонорейний абсцес маткових труб і яєчників, пельвіоцеллюліт, післяопераційні анаеробні вагінальні інфекції.
- Хлорохінорезистентна тропічна малярія (кліндаміцин у поєднанні з хініном).
- Токсоплазмоз (тільки кліндаміцин у поєднанні з піриметаміном).
- Бактеріальний вагіноз (місцево).
- Важкі вугрі (місцево).

Враховуючи вузький спектр активності лінкозамідів, при тяжких інфекціях їх слід поєднувати з АМП, діючими на грамотрицательную флору (аміноглікозиди, фторхінолони).

Протипоказання:

- Захворювання ШКТ в анамнезі - неспецифічний виразковий коліт, ентерит або коліт, пов'язаний із застосуванням АМП.
- Алергічна реакція на лінкозаміди або доксорубіцин.
- Вагітність.
- Годування груддю.

Попередження

Вагітність. Проходять через плаценту і можуть концентруватися в печінці плода. Застосування не рекомендується.

Годування груддю. проникають у грудне молоко. Можливо вплив на кишкову флору, сенсibiliзація дитини. Застосування не рекомендується.

Педіатрія. У новонароджених кліндаміцин слід застосовувати з обережністю, так як кліндаміцину фосфат для ін'єкцій містить бензиловий спирт, з яким пов'язують розвиток синдрому фатальною асфіксії у новонароджених.

Геріатрія. Інформація про будь особливостях ефекту лінкозамідів у людей літнього віку відсутня.

Псевдомембранозний коліт. При скаргах пацієнта на рідкий стілець з домішкою крові необхідно відмінити препарат і провести ректороманоскопію . Заходи допомоги: відновлення водно-електролітного балансу, при необхідності всередину призначають АМП, активні у відношенні *C.difficile* (метронідазол або ванкоміцин). Не можна використовувати лоперамід.

Порушення функції нирок. При термінальній нирковій недостатності може знадобитися зменшення дози лінкозамідів.

Порушення функції печінки. Оскільки лінкозаміди метаболізуються в печінці, при виражених порушеннях її функції може знадобитися зниження дози препаратів.

Лікарські взаємодії

При одночасному використанні лінкозамідів з інгаляційними наркотичними засобами або міорелаксантами можливе посилення нервово-м'язової блокади, наслідком чого може бути м'язова слабкість, пригнічення або зупинка дихання. Для зняття блокади застосовуються антихолінестеразні препарати або кальцію хлорид.

При поєднанні з опіоїдними анальгетиками підвищується ризик пригнічення дихання, аж до апное.

Каолін-і аттапульгітосодержащіє протидіарейні препарати зменшують всмоктування лінкозамідів в ШКТ, тому між прийомами цих препаратів необхідні інтервали 3-4 ч.

Не рекомендується поєднувати лінкозаміди з хлорамфеніколом або макролідами зважаючи на їх антагонізму.

Лінкозаміди, що найчастіше використовують в Україні.

| Назва препарату | Форма випуску, разова, добова доза |
|---|--|
| Кліндаміцину гідрохлорид (далацин С) | Капсули 75 мг, 150 мг, 300 мг |
| Кліндаміцину фосфат (далацину С фосфат) | Ампули: 2 мл 300 мг, 4 мл 600 мг, 6 мл 900 мг, добова доза – 900-2700 мг |
| Лінкоміцину гідрохлорид (лінкоміцин) | Капсули: 1 капсула містить 0,25 мг лінкоміцину гідрохлориду. Флакони для в/м або в/в ін'єкцій містять 0,5 г діючої речовини. Добова доза – 1,5 г, може бути збільшена до 2,4 г |

2.2.8. КАРБАПЕНЕМИ

Карбапенеми (іміпенем і меропенем) відносяться до бета-лактамів. У порівнянні з пеніцилінами і цефалоспоринами, вони більш стійкі до гідролізу дії бактеріальних бета-лактамаз, у тому числі БЛРС, і мають більш широким спектром активності. Застосовуються при важких інфекціях різної локалізації, включаючи нозокоміальні, частіше як препарати резерву, але при загрозливих для життя інфекціях можуть бути розглянуті як першочергове емпіричної терапії.

Механізм дії. Карбапенеми надають потужне бактерицидну дію, обумовлену порушенням утворення клітинної стінки бактерій. У порівнянні з іншими бета-лактамами карбапенеми здатні швидше проникати через зовнішню мембрану грамнегативних бактерій і, крім того, надавати щодо них виражений ПАЕ.

Спектр активності. Карбапенеми діють на багато грампозитивні, грамнегативні та анаеробні мікроорганізми. До карбапенемам чутливі стафілококи (крім MRSA), стрептококи, включаючи *S.pneumoniae* (за активністю щодо АРП карбапенеми поступаються ванкомицину), гонококи, менінгококи. Іміпенем діє на *E.faecalis*.

Карбапенеми високоактивні відносно більшості грамнегативних бактерій родини Enterobacteriaceae (кишкова паличка, клебсієла, протей, ентеробактерій, цитробактер, ацінетобактер, морганелла), у тому числі щодо штамів, резистентних до цефалоспоринів III-IV покоління і інгібіторозахищених пеніцилінів. Деяко

нижче активність щодо протей, серрація, *H.influenzae*. Більшість штамів *P.aeruginosa* спочатку чутливі, але в процесі застосування карбапенемів відзначається наростання резистентності.

Карбапенеми відносно слабо діють на *V.seracisa*, стійким є *S.maltophilia*.

Карбапенеми високоактивні відносно спороутворюючих (крім *C.difficile*) і неспорообразуючих (включаючи *V. fragilis*) анаеробів.

Вторинна стійкість мікроорганізмів (крім *P.aeruginosa*) до карбапенемам розвивається рідко. Для стійких збудників (крім *P.aeruginosa*) характерна перехресна резистентність до іміпенем і меропенему.

Фармакокінетика. Карбапенеми застосовуються тільки парентерально. Добре розподіляються в організмі, створюючи терапевтичні концентрації в багатьох тканинах і секретах. При запаленні оболонок мозку проникають через гематоенцефалічний бар'єр, створюючи концентрації в СМР, рівні 15-20% рівня в плазмі крові. Карбапенеми не метаболізуються, виводяться переважно нирками у незміненому вигляді, тому при нирковій недостатності можливе значне уповільнення їх елімінації.

У зв'язку з тим, що іміпенем інактивується в ниркових каналцях ферментом дегідропептидази I і при цьому не створюється терапевтичних концентрацій в сечі, він використовується в комбінації з циластатином, який є селективним інгібітором дегідропептидази I.

При проведенні гемодіалізу карбапенеми і циластатин швидко видаляються з крові.

Небажані реакції:

- Алергічні реакції: висип, кропив'янка, набряк Квінке, гарячка, бронхоспазм, анафілактичний шок.
- Місцеві реакції: флебіт, тромбофлебіт.
- ШКТ: глосит, гіперсалівація, нудота, блювота, в рідкісних випадках антибіотик-асоційована діарея, псевдомембранозний коліт. Заходи допомоги: при появі нудоти або блювоти слід зменшити швидкість введення; при розвитку діареї - застосовувати каолін-або атапульгитвмісні антидиарейні препарати; при підозрі на псевдомембранозний коліт - скасування карбапенемів, відновлення водно-

електролітного балансу, при необхідності - призначення метронідазолу або ванкомицину всередину.

- ЦНС: запаморочення, порушення свідомості, тремор, судоми (як правило, тільки при використанні іміпенему). Заходи допомоги: при розвитку вираженого тремору або судом необхідно зменшити дозу имипенема або скасувати його, як протисудомних препаратів слід використовувати бензодіазепіни (діазепам).

- Інші: гіпотензія (частіше при швидкому внутрішньовенному введенні).

Показання:

1. Важкі інфекції, переважно нозокоміальні, викликані полірезистентною і змішаною мікрофлорою:

- інфекції НДП (пневмонія, абсцес легені, емпієма плеври);
- ускладнені інфекції МВП;
- інтраабдомінальні інфекції;
- інфекції органів малого таза;
- сепсис;
- інфекції шкіри і м'яких тканин;
- інфекції кісток і суглобів (тільки іміпенем);
- ендокардит (тільки іміпенем).

2. Бактеріальні інфекції у пацієнтів з нейтропенією.

3. Менінгіт (тільки меропенем).

Протипоказання.

Алергічна реакція на карбапенеми. Имипенем / циластатин не можна застосовувати також при алергічній реакції на циластатин.

Попередження

Алергія. Алергічні реакції є перехресними до всіх карбапенемам, а у 50% пацієнтів можлива перехресна алергія з пеніцилінами.

Нейротоксичність. Имипенем (але не меропенем) проявляє конкурентний антагонізм з ГАМК, тому може надавати дозозалежне стимулюючу дію на ЦНС, наслідком якого є тремор або судоми. Ризик судом зростає у пацієнтів з черепномозковою травмою, інсультом, епілепсією, нирковою недостатністю та у людей літнього віку. Имипенем не застосовується для лікування менінгіту.

Клінічні дослідження безпеки карбапенемів при вагітності не проводили. Їх застосування у вагітних жінок допускається лише в тих випадках, коли, на думку лікаря, можлива користь від застосування перевищує потенційний ризик.

Годування груддю. Карбапенеми проникають у грудне молоко в незначних кількостях, проте їх застосування у годуючих жінок небажано, за винятком випадків абсолютної необхідності.

Педіатрія. У новонароджених величина періоду напіввиведення іміпенему і циластатину вище, ніж у дорослих (1,5-2,5 год і 4,0-8,5 год відповідно). Ефективність та безпека меропенему у дітей до 3 місяців не встановлена, тому його не можна використовувати у цій віковій групі.

Геріатрія. У пацієнтів старше 60-65 років зростає ризик просудорожної активності іміпенему, тому потрібно відповідний контроль.

Порушення функції нирок. Оскільки карбапенеми виводяться з організму нирками, у пацієнтів з порушенням функції нирок необхідно коригувати режими дозування.

Порушення функції печінки. Дози карбапенемів не вимагають коригування у пацієнтів з патологією печінки, але при цьому необхідний відповідний клінічний і лабораторний контроль.

Зміни лабораторних показників. Під час застосування карбапенемів можливе тимчасове підвищення активності трансаміназ, лужної фосфатази і лактатдегідрогенази, а також збільшення вмісту білірубіну, сечовини, креатиніну в сироватці крові і, навпаки, зменшення рівня гемоглобіну і гематокриту.

Внутрішньовенне введення. В/в введення іміпенему необхідно проводити у вигляді повільної інфузії. Дози 0,125-0,5 г повинні вводитися протягом 20-30 хв, 0,75-1,0 г - протягом 40-60 хв. При більш швидкому введенні зростає ризик розвитку нудоти, блювоти, гіпотензії, флебіту, тромбофлебіту. У разі появи нудоти слід зменшити швидкість введення. Меропенем можна вводити як у вигляді інфузії, так і болюсно (протягом 5 хв).

Лікарські взаємодії

Карбапенеми не можна застосовувати в поєднанні з іншими бета-лактамами (пеніцилінами, цефалоспоринами або монобактамами) через їх антагонізму. Не

рекомендується змішувати карбапенемами в одному шприці або інфузійної системі з іншими препаратами.

Карбапенемами, що найчастіше використовують в Україні.

| | |
|---------------------------------|---|
| Іміпенем/циластатін (тіенам) | Флакони по 500 і 750 мг для в/в ін'єкцій. Добова доза – до 4 г залежно від ступеня важкості. препарат для в/в введення |
| Меропенем | Флакони по 500 і 750 мг для в/м і в/в ін'єкцій. Добова доза – до 4 г залежно від ступеня важкості. препарат для в/м введення, можна в/в |

2.2.9. МОНОБАКТАМИ

З монобактамів, або моноциклических β -лактамів, в клінічній практиці застосовується один антибіотик - азтреонам. Він має вузький спектр антибактеріальної активності і використовується для лікування інфекцій, викликаних аеробного грамнегативною флорою.

Механізм дії. Азтреонам має бактерицидний ефект, який пов'язаний з порушенням утворення клітинної стінки бактерій.

Спектр активності Своєрідність антимікробної спектру дії азтреонаму обумовлено тим, що він стійкий до багатьох β -лактамаз, що продукуються аеробною грамнегативною флорою, і в той же час руйнується β -лактамазами стафілококів, бактероїдів.

Клінічне значення має активність азтреонаму щодо багатьох мікроорганізмів сімейства Enterobacteriaceae (E.coli, ентеробактерій, клебсіелла, протей, серрацій, цитробактер, провіденція, Морганелла) і P.aeruginosa, в тому числі щодо нозокоміальних штамів, стійких до аміноглікозидів, уреїдопеніциліни і цефалоспоринів.

Азтреонам не діє на ацинетобактер, S.maltophilia, B.seracisa, коки і анаероби.

Фармакокінетика. Азтреонам застосовується тільки парентерально. Розподіляється в багатьох тканинах і середовищах організму. Проходить через гематоенцефалічний бар'єр при запаленні оболонок мозку, через плаценту і проникає в грудне молоко. Дуже незначною мірою метаболізується в печінці,

виводиться переважно нирками, на 60-75% в незміненому вигляді. Період напіввиведення при нормальній функції нирок і печінки становить 1,5-2 год, при цирозі печінки може збільшуватися до 2,5-3,5 ч, при нирковій недостатності - до 6-8 ч. При проведенні гемодіалізу концентрація азтреонаму в крові знижується на 25-60%.

Небажані реакції:

- шлунково-кишковий тракт: біль або дискомфорт у животі, нудота, блювота, діарея.
- Печінка: жовтяниця, гепатит.
- ЦНС: головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості, безсоння.
- Алергічні реакції (значно рідше, ніж при використанні інших β -лактамів): висип, кропив'янка, анафілактичний шок.
- Місцеві реакції: флебіт при в/в введенні, біль і набряклість в місці ін'єкції при в/м введенні.

Показання: Азтреонам є препаратом резерву для лікування інфекцій різної локалізації, викликаних аеробними грамнегативними бактеріями:

- інфекції НДП (позалікарняна і нозокомиальна пневмонія);
- інтраабдомінальні інфекції;
- інфекції органів малого таза;
- інфекції МВП;
- інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів;
- сепсис.

З огляду на вузький антимікробний спектр дії азтреонаму, при емпіричної терапії важких інфекцій його слід призначати в поєднанні з антимікробними препаратами, активними щодо грампозитивних коків (оксацилін, цефалоспорини, лінкозаміди, ванкоміцин) і анаеробів (метронідазол).

Протипоказання. Алергічні реакції на азтреонам в анамнезі.

Попередження.

Алергія. Слід дотримуватися обережності у пацієнтів з алергією негайного типу (кропив'янка, анафілактичний шок) на інші β -лактами. Перехресна алергія на

пеніциліни нехарактерна, однак описані випадки перехресної алергії на цефтазидим.

Вагітність. Азтреонам проходить через плаценту і проникає в системний кровотік плода. Безпека препарату при вагітності не встановлена, і його застосування в цей період небажано.

Годування груддю. Азтреонам проникає в грудне молоко в концентрації менше 1% рівня в сироватці крові матері. Не всмоктується в шлунково-кишковому тракті.

Педіатрія. Небажані реакції на азтреонам у дітей можуть бути схожими з такими у дорослих.

Геріатрія. У людей похилого віку у зв'язку з пониженням функції нирок може знадобитися зменшення дози азтреонаму.

Порушення функції нирок. У пацієнтів з порушеннями функції нирок екскреція азтреонаму сповільнюється, тому потрібно зменшення його дози.

Порушення функції печінки. При цирозі печінки можливе помірне збільшення періоду напіввиведення азтреонаму, тому при використанні високих доз і тривалому лікуванні може знадобитися зменшення дози препарату на 20-25%.

Зміни лабораторних показників. Під час лікування можливе транзиторне підвищення активності трансаміназ, лужної фосфатази і лактатдегідрогенази в сироватці крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, збільшення часткового тромбoplastинового та протромбінового часу, позитивна реакція Кумбса.

Лікарські взаємодії

Не рекомендується застосовувати азтреонам в поєднанні з карбапенемами в зв'язку з можливим антагонізмом. Не слід змішувати азтреонам в одному шприці або інфузійній системі з іншими препаратами.

| Назва препарату | Форма випуску, разова, добова доза |
|------------------------|--|
| Азтреонам (азактам) | Флакони для ін'єкцій по 1,0 та 2,0 г. Добова доза – до 8,0 г |

2.2.10. ГЛІКОПЕПТИДНІ АНТИБІОТИКИ

До глікопептидних антибіотиків належать ванкоміцин, тейкопланін.

Механізм дії: пригнічення синтезу пептидоглікану, який є структурним компонентом клітинної стінки бактерій. На ентерококи, коагулазонегативні стафілококи, деякі стрептококи глікопептиди діють бактеріостатично, на інші мікроорганізми – бактерицидно.

Спектр антибактеріальної дії. Глікопептидні антибіотики – єдина група засобів, які зберігають високу активність відносно збудників з множинною резистентністю, найголовніше – відносно метицилінорезистентних (MRS) (*S. aureus*) та ко-агулазонегативних (MRCNS) штамів стафілококів (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. pyogenes*), ентерококів (*E. faecalis* та *E. faecium*).

До глікопептидних антибіотиків також чутливі грампозитивні бактерії: *Listeria monocytogenes*, більшість видів *Corynebacterium spp.*, в тому числі *C. jeikeium* (один із збудників опортуністичних інфекцій при СНІДі).

Серед анаеробів до антибіотиків чутлива більшість видів *Clostridium*, в тому числі *C. perfringens*, *C. difficile*, *Propionibacterium acnes*. На грамнегативні бактерії глікопептиди не діють.

Фармакокінетика. Ванкоміцин добре проникає у тканини і рідини, обмежено – в ліквор. Вводять його внутрішньовенно краплинно (протягом не менше 1 год) 2-3 рази на добу. Тейкопланін при тяжких гнійно-септичних процесах вводять спочатку внутрішньовенно в дозі 12 мг/кг три рази з інтервалом у 12 год, а потім переходять на внутрішньовенне (чи внутрішньом'язове) введення у зазначеній дозі 1 раз на добу. Всередину антибіотики призначають тільки для лікування псевдомембранозного коліту: ванкоміцин – по 2 г на добу протягом 10-14 днів, тейкопланін – по 100 мг 2 рази на день протягом 10 днів або по 50 мг 4 рази на день протягом 7 днів.

Показання до застосування. Глікопептиди використовують при найтяжчих формах госпітальної інфекції будь-якої локалізації, викликані мікроорганізмами, які мають множинну резистентність до інших антибіотиків (генералізована ранова інфекція, абдомінальний, гінекологічний та катетер-асоційований сепсис, посттравматичний або післяопераційний гнійний менінгіт, інфекційний

ендокардит тощо), особливо у відділеннях інтенсивної терапії, кардіохірургії та ін.

Побічні ефекти. Тяжкими ускладненнями, які частіше розвиваються при тривалому (понад 10 днів) застосуванні глікопептидів у великих дозах, є ототоксичність та нефротоксичність. Ризик нефротоксичності зростає при їх комбінованому застосуванні з аміноглікозидами, амфотерицином В, поліміксином, циклоспорином, петльовими діуретинами; ототоксичності – при поєднанні з аміноглікозидами, петльовими діуретинами (фуросемідом, кислотою етакриновою).

При терапії глікопептидами може спостерігатися "синдром червоної людини" ("синдром червоної шиї"): свербіння та почервоніння шкірних покривів обличчя та верхньої частини тулуба, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, гіпотензія, біль за грудниною, тахікардія. Симптоматика зумовлена вивільненням гістаміну з опасистих клітин. Виникає при швидкому введенні глікопептидів або при їх поєднаному застосуванні з місцевіоанестезуючими засобами.

При лікуванні глікопептидами можливий розвиток алергічних реакцій, лейкопенії, еозинофілії, тромбоцитопенії. Незалежно від шляху введення препаратів, вони можуть спричинити нудоту, блювання, діарею.

Незважаючи на те, що відсутні повідомлення про тератогенну дію глікопептидів, їх використовують при вагітності і лактації лише за життєвими показаннями.

| Назва препарату | Форма випуску, разова, добова доза |
|--------------------------|--|
| Ванкоміцин (ванкоцин) | 1 флакон містить 0,5 г або 1,0 г ванкоміцину. Добова доза – 2,0 г |
| Тейкопланін | 1 флакон містить тейкопланіну 200 мг або 400 мг, Дбова доза - 400 мг |

1.2. Засоби для полегшення кашлю

Всі засоби для полегшення кашлю підрозділяють на протикашльові засоби, відхаркувальні та муколітичні. Протикашльові засоби, а також комбіновані препарати показані при сухому непродуктивному кашлі, який порушує сон і апетит. Відхаркувальні засоби – показані при продуктивному кашлі, коли харкотиння не густе, не в'язке. Муколітичні засоби – показані при продуктивному кашлі, але з густою, важковіддільною, в'язкою мокротою.

2.3. ПРОТИКАШЛЬОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Протикашльові лікарські засоби знижують збудливість кашльового центру. Проти кашлю застосовують лікарські засоби, що пригнічують кашель (протикашльові) – ефективні при непродуктивному кашлі; засоби, які полегшують виділення харкотиння (відхаркувальні).

Протикашльові лікарські засоби поділяють на дві групи:

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

- наркотичні анальгетики (кодеїну фосфат, морфіну гідрохлорид);
- ненаркотичні протикашльові засоби (глауцину гідрохлорид, окселадин).

2. Лікарські засоби периферичної дії, які блокують чутливі нервові закінчення кашльових рефлексогенних зон (лібексин).

3. Комбіновані протикашльові препарати (фервекс від кашлю, бронхосан, колдрекс, грудний еліксир та інші).

Препарати центральної дії – наркотичні анальгетики (кодеїну фосфат, морфіну гідрохлорид), ненаркотичні протикашльові засоби (глауцину гідробромід, окселадину цитрат). Засіб периферичної дії лібексин застосовують при тривалому сухому кашлі. Кодеїну фосфат входить до складу комбінованих таблеток, які застосовують проти кашлю – “Кодтерпін”, “Таблетки від кашлю” та ін. Морфіну гідрохлорид застосовують як протикашльове при дисемінованому туберкульозі легень, пораненнях грудної клітки.

Глауцину гідрохлорид є алкалоїдом мачку жовтого родини макових. На відміну від опіатів, діє на кашльовий центр вибірково, не пригнічуючи дихання і не затримуючи виділення харкотиння. Не викликає обстипації і медикаментозної залежності, дітям не протипоказаний. Препарат має адреноблокуючі властивості, тому при зниженому артеріальному тиску не рекомендується.

Фармакокінетика. Препарат добре всмоктується, ефект настає через 30 хвилин, триває 8 г.

Показання: хвороби органів дихання, що супроводжуються сухим кашлем (гострі респіраторні захворювання, бронхопневмонія, бронхіти, особливо хронічний бронхіт з емфіземою, плеврит, коклюш, туберкульоз та інші).

Менш ефективний препарат при бронхоектазах, внаслідок порушення

відходження мокротиння.

Побічна дія: запаморочення, слабкість, нудота.

Окселадину цитрат (накселадин) вибірково пригнічує кашльовий центр, центральні ланки кашльового рефлексу. Не викликає сонливості, не пригнічує дихання, не впливає на моторику кишок.

Фармакокінетика. Швидко і повністю всмоктується при прийомі всередину. Максимальна концентрація в крові досягається через 4-6 годин.

Побічна дія: нудота, блювання, біль у надчеревній ділянці.

Протикашльові властивості визначені у комбінованого препарату атусину, що складається з декстрометорфану і кислоти аскорбінової. Декстрометорфан є протикашльовим засобом центральної дії, який не має анальгезуючого та наркотичного ефекту. Кислота аскорбінова завдяки антиоксидантній дії нормалізує проникність капілярів, бере участь у синтезі глюкокортикоїдів, колагену, регенерації тканин, регуляції окисно-відновних процесів і вуглеводного обміну, підвищує неспецифічну резистентність організму.

Лібексин (преноксдіазин) – це синтетичний препарат переважно периферичної дії з місцевоанестезуючими і спазмолітичними властивостями. За протикашльовим ефектом не поступається кодеїну фосфату, проте не пригнічує дихання і не викликає залежності. Протикашльовий ефект спостерігається через 3-4 години.

Показання: гостра респіраторна вірусна інфекція, бронхіт, бронхіальна астма й ін.

Побічна дія: сухість слизової оболонки порожнини рота, горлянки, нудота, діарея, алергічні реакції.

2.4. Відхаркувальні ЛЗ

Відхаркувальні препарати – засоби, що стимулюють відхаркування, також поділяються:

- Рефлекторної дії – ці засоби володіють подразнюючою дією на слизову шлунка, а це в свою чергу збуджує блювотний центр, але блювоти не виникає, а підвищується вироблення слизу в дихальних шляхах. Також посилюється перистальтика гладкої мускулатури бронхів і активність епітелію, що видаляє

мокротиння з дрібних в великі бронхіоли і в трахею. Результатом такого подразнення є полегшення відхаркування слизу і видалення мокротиння з бронхів. В основному це рослинні препарати – термопсису, багна, мати і мачухи, алтея, подорожника, чебрецю та ін.

- Прямої резорбтивної дії – після засвоєння цих відхаркувальних засобів від кашлю у ШКТ, вони викликають подразнення слизової бронхів, збільшуючи тим самим секрецію рідкого мокротиння.

Відхаркувальні засоби від кашлю рефлекторної дії

До застосування настоїв із трави термопсису слід ставитися дуже уважно. У дітей при найменшому передозуванні може виникнути блювота. Більш того, цитизин (алкалоїд), що входить в його склад, у великих дозах може викликати короточасну стимуляцію дихання у дітей, яка потім змінюється пригніченням дихання.

Препарати Алтея

Показання: Хронічні та гострі захворювання органів дихання – пневмонія, бронхіт, трахеобронхіт, обструктивний бронхіт, емфізема легенів. При яких утворюється важко відокремлюване мокротиння підвищеної в'язкості.

Фармакологічна дія: При використанні відхаркувальних засобів із трави алтеї лікарської, ефект досягається за рахунок стимуляції перистальтики бронхіол, він має протизапальну дію, розріджує бронхіальний секрет.

Протипоказання: підвищена чутливість до даного лікарського засобу, виразка шлунка і 12-палої кишки. Для препаратів в сиропі з обережністю застосовують при цукровому діабеті і непереносимості фруктози. Дітям до 3 років, при вагітності тільки за показаннями. Побічні дії: алергічні прояви, рідко нудота, блювота

Мукалтин

Фармакологічні властивості Сироп на основі екстракту кореня алтеї є комплексним рослинним препаратом, що містить полісахариди як основну діючу речовину, а також пектини, амінокислоти, крохмаль. Препарат чинить бронхосекреторну, відхаркувальну, обволікаючу дії. Рефлекторно стимулює секрецію бронхіальних та слинних залоз. Активує утворення мокротиння,

нормалізуючи його реологічні властивості (в'язкість, еластичність, адгезивність), підсилює перистальтичні рухи бронхіол і моторну функцію миготливого епітелію бронхів, спричиняючи цитопротекторний і протизапальний ефекти, сприяє регенерації тканин.

Показання Кашель при гострих та хронічних захворюваннях дихальних шляхів: бронхіти, ларингіти, трахеїти, бронхіальна астма, коклюш.

Протипоказання Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій Не рекомендується застосовувати одночасно з протикашльовими засобами (наприклад, кодеїном).

Якщо під час лікування розвивається задишка, підвищення температури або з'являється гнійне мокротиння, що не пов'язано з прийомом препарату, необхідно негайно звернутися до лікаря.

Абсорбція препаратів, які застосовуються одночасно, може знижуватися. Інші препарати необхідно застосовувати за 1 годину до або через 1 годину після застосування екстракту кореня алтеї.

З обережністю застосовувати при цукровому діабеті.

Інформація про досвід застосування препарату у період вагітності або годування груддю відсутня.

Застосування препарату не впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Діти Препарат можна застосовувати дітям віком від 2 років.

Побічні реакції Можливі алергічні реакції, посилене слиновиділення, подразнення слизової оболонки шлунка.

Відхаркувальні засоби від кашлю прямої резорбтивної дії

Такі діючі речовини, як хлорид амонію, гідрокарбонат натрію, йодиди калію і натрію, збільшують секрецію рідкого мокротиння, таким же ефектом володіють ефірні олії плодів анісу, лікарські трави – багно, материнка та ін.

Муколітичні засоби

Муколітичні засоби сприяють розрідженню в'язкого мокротиння, покращуючи процес його видалення, усуваючи живильне середовище для

патогенних мікроорганізмів.

Ацетилцистеїн - синтетичний препарат, що за хімічною структурою є похідним амінокислоти цистеїну, та відноситься до групи муколітиків та відхаркувальних препаратів. Механізм дії препарату полягає у деполімеризації та руйнуванні кислих мукополісахаридів бронхіального секрету; стимуляції синтезу секрету бокаловидних клітин епітелію дихальної системи, який має здатність до лізису гною, фібрину та згустків крові. Усі ці ефекти в сумі забезпечують розрідження мокротиння та полегшення його відходження із дихальних шляхів. Недоліком ацетилцистеїну є той факт, що при надмірному розрідженні мокротиння, надмірному застосуванні муколітичних засобів, порушенні дозування препарату або одночасному застосуванні протикашльових засобів (особливо у дітей раннього віку) може спостерігатися синдром «затоплення» або «заболочування» легень, при якому спостерігається накопичення мокротиння у дихальних шляхах із порушенням її відходження у зв'язку із пригніченням кашльового рефлексу. Ацетилцистеїн має властивості неспецифічного антитоксичного препарату, що поєднує властивості неспецифічного токсикотропного препарату (речовини, що вступає у фізико-хімічну взаємодію з молекулами токсичних речовин) та неспецифічного токсикокінетичного препарату (речовини, яка збільшує швидкість розпаду токсичної речовини в організмі). Ці властивості ацетилцистеїну дають можливість застосовувати препарат при отруєнні парацетамолом, альдегідами, фенолами та іншими токсичними сполуками. В літературі описані випадки успішного застосування ацетилцистеїну при отруєннях дихлоретаном, сполуками миш'яку та блідою поганкою. Слід зазначити, що ацетилцистеїн, на відміну від деяких інших відхаркувальних препаратів (амброксолу та бромгексину), несумісний при одночасному застосуванні з антибіотиками (особливо бета-лактамами та тетрациклінами), особливо при сумісному застосуванні в небулайзері, а при пероральному прийомі різниця у часі прийому ацетилцистеїну та антибіотиків повинна становити не менше 2 годин. У літературі описанв власна бактерицидна активність ацетилцистеїну проти *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus epidermidis* та *Klebsiella pneumoniae* та

протівірусна активність проти вірусу грипу типу А.

Фармакодинаміка. Ацетилцистеїн добре всмоктується та розподіляється в організмі як після перорального, так і після парентерального застосування, але біодоступність препарату складає лише 10% при пероральному застосуванні у зв'язку з ефектом першого проходження через печінку, при парентеральному застосуванні біодоступність препарату 100%. Максимальна концентрація в крові ацетилцистеїну досягається протягом 1-3 годин. Найвищі концентрації ацетилцистеїну досягаються у легенях (у тому числі у бронхіальному секреті), печінці та нирках. Ацетилцистеїн у помірній кількості (близько 50%) зв'язується з білками крові. Ацетилцистеїн проникає через плацентарний бар'єр та може накопичуватися в амніотичній рідині. Метаболізується препарат у печінці з утворенням як активних (цистеїн), так і неактивних метаболітів (неорганічні сульфати, диацетилцистеїн. Виводиться ацетилцистеїн з організму із сечею у вигляді неактивних метаболітів. Період напіввиведення препарату складає 1 година, при печінковій недостатності цей час може збільшуватися до 8 годин.

Показання до застосування. Ацетилцистеїн застосовується при гострих та хронічних захворюваннях дихальної системи, що пов'язані з порушеннями бронхіальної секреції - гострий та хронічний бронхіт, бронхоектатична хвороба, трахеїти, ларингіти, синусити, пневмонії, бронхіальна астма, бронхіоліт, муковісцидоз легень як у дорослих, так і дітей; для промивання дихальних шляхів при проведенні бронхоскопії; для профілактики та лікування ускладнень дихальної системи після проведення операцій, а також після проведення інтратрахеального наркозу. Ацетилцистеїн застосовується як антидот при отруєнні парацетамолом.

Побічна дія. При застосуванні ацетилцистеїну можуть спостерігатися такі побічні ефекти:

- Алергічні реакції - нечасто (0,1-1%) висипання на шкірі, свербіж шкіри, екзема, кропив'янка, гарячка; дуже рідко (менше 0,01%) синдром Стівенса-Джонсона, набряк Квінке, синдром Лаєлла.
- З боку травної системи - нечасто (0,1-1%) нудота, блювання, сухість у роті, диспепсія, біль у животі, неприємний запах із рота, діарея.
- З боку дихальної системи - рідко (0,01-0,1%) диспноє, ринорея,

бронхоспазм, носова кровотеча; при інгаляційному застосуванні може спостерігатися рефлекторний кашель, подразнення дихальних шляхів, риніт, стоматит.

- З боку нервової системи - рідко (0,01-0,1%) головний біль, шум у вухах.
- З боку серцево-судинної системи - нечасто (0,1-1%) тахікардія, артеріальна гіпотензія.
- Зміни в лабораторних аналізах - дуже рідко (на фоні застосування високих доз препарату) подовження протромбінового часу, анемія.
- Місцеві реакції — припікання у місці внутрішньом'язового введення, гіперемія та припікання у місці внутрішньовенного введення.

Протипокази. Ацетилцистеїн протипоказаний при підвищеній чутливості до препарату, при загостренні виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки при кровохарканні та легеневій кровотечі. З обережністю препарат застосовується при вагітності та годуванні грудьми, печінковій та нирковій недостатності, захворюваннях надниркових залоз. Ацетилцистеїн не застосовується разом із протикашльовими препаратами у зв'язку із можливістю застою мокротиння на фоні пригнічення кашльового рефлексу. В Україні ацетилцистеїн не має обмежень по застосуванні у дітей раннього віку, але у новонароджених препарат застосовується виключно по життєвих показах.

Бромгексин

Фармакологічні властивості. Бромгексин розріджує мокротиння, збільшує його об'єм і сприяє відхаркуванню. Муколітична дія препарату зумовлена здатністю де полімеризувати і розріджу вати мукопротеїни і мукополісахаридніволокна.

Бромгексину притаманна слабка протикашльова дія, у великих дозах препарат спричиняє блювання.

Фармакокінетика. Бромгексин абсорбується у шлунково-кишковому тракті і виділяється із сечею, головним чином у вигляді метаболітів. Основним активним метаболітом препарату є амброксол. Найбільша концентрація в плазмі досягається через 1 год. після введення бромгексину гідро хлориду. Періоднапів виведення становить 0,4 год., з білками плазми зв'язується 99% препарату. У незміненому

вигляді із сечею виділяється лише невелика кількість препарату. Бромгексин проходить крізь плаценту, потрапляє в спинномозкову рідину, в груднемолоко.

Показання для застосування. Гострі й хронічні бронхіти різної етіології, бронхоектази; бронхіальна астма, туберкульоз легенів, пневмонія, які супроводжуються утворенням секрету, що важко виділяється. Для санації бронхів перед операцією і профілактики після операційних ускладнень з метою запобігання накопиченню мокротиння у бронхах.

Побічна дія. У поодиноких випадках можуть спостерігатися болі у травному тракті, нудота, блювання, оборотне підвищення рівня печінкових трансаміназ або алергічні реакції (висипання на шкірі і слизових, набряк обличчя, дихальна недостатність, підвищення температури тіла і пропасниця). Дуже рідко може розвиватися анафілактичний шок. При виникненні симптомів алергії застосування препарат услід припинити.

Протипоказання. Підвищена чутливість до бромгексину та інших складових препарату.

Препарат не призначають при виразковій хворобі шлунка, в періоди вагітності та годування груддю. Тяжкі порушення функції печінки та нирок, виразкова хвороба шлунка.

Застосування в періоди вагітності і годування груддю протипоказано.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Бромгексин сприяє проникненню антибіотиків (еритроміцину, цефалексину) в тканини легенів, але його сумісне застосування із саліцилатами, фенілбутазоном і оксифенбутазоном може спричинити сильне подразнення слизової оболонки шлунка. Препарат не застосовують одночасно із протикашльовими засобами, що пригнічують кашльовий рефлекс (наприклад з кодеїном), особливо перед сном. Таке комбіноване застосування препаратів утруднює відхаркування.

Амброксол

Фармакодинаміка. Амброксол є ефективним секретолітиком і секретомоториком, який нормалізує утворення бронхіального секрету, який патологічно змінюється у разі розвитку запальних захворювань дихальної системи. Препарат стимулює серозні клітини залоз слизової оболонки бронхів, збільшує

вміст слизового секрету і нормалізує порушене співвідношення серозного і слизового компонентів мокротиння. Зміна структури бронхіального секрету відбувається через зменшення кількості і фрагментацію мукополісахаридних волокон, що призводить до зниження в'язкості мокротиння. Також амброксол сприяє виділенню в'язкого секрету зі стінок бронхіол і полегшує його виділення зарахунок посилення руху війок міготливого епітелію бронхів. Амброксол стимулює утворення альвеолярного сурфактанту пневмоцитами 2-го типу і бронхіального сурфактанту клітинами Кларка. Препарат дуже гарно проникає через плацентарний бар'єр і поліпшує синтез сурфактанту в період внутрішньо утробного життя плода, також препарат має здатність запобігати розвитку синдрому недостатнього дихання новонароджених. Крім того, амброксол зменшує спастичну гіперактивність бронхів, полегшує дихання і незначно пригнічує кашель.

Фармакокінетика. Після прийому внутрішньо амброксол майже повністю абсорбується із шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 2 год інтенсивно метаболізується в печінці.

Період напів виведення становить приблизно 9 - 10 год, більша частина (90%) виводиться з сечею.

Показання для застосування. Препарат застосовується при гострих і хронічних захворюваннях дихальних шляхів, які супроводжуються утворенням в'язкого секрету, що тяжко відділяється: гострі та хронічні бронхіти різноманітної етіології, при запаленні легенів, за наявності у хворого бронхіальної астми, бронхоектатичної хвороби, ателектазу легені, трахеїту, ларингіту, синуситу, риніту. Також препарат доцільно використовувати при синдромі недостатнього дихання (шокова легеня), для профілактики і лікування ускладнень після операційних втручань на легенях.

Побічна дія. Дуже рідко спостерігається загальна слабкість, головний біль, біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, шкірні висипання.

Протипоказання. Індивідуальна чутливість до амброксолу. Амброксол не слід застосовувати за наявності у хворого в анамнезі хвороби шлунка і 12-палої кишки, у I триместрі вагітності та у період лактації.

Особливості застосування. Під час лікування Амброксолом у період лактації слід припинити грудне вигодовування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При одночасному застосуванні Амброксолу та ампіциліну, амоксициліну, доксицикліну, еритроміцину, цефуроксиму концентрація вищезазначених антибіотиків у легеневій тканині зростає. Не слід приймати препарат разом з лікарськими засобами, що пригнічують кашель (наприклад, кодеїн), через затруднення від ходження мокротиння із бронхіального дерева зарахунок пригнічення кашльового рефлексу.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Напрями медикаментозної терапії гострого бронхіту.
2. Напрями медикаментозної терапії гострого пневмоній.
3. Вибір антибактеріального засобу при основних видах пневмонії.
4. Клінічна фармакологія антибактеріальних препаратів, які застосовуються в пульмонології (клінічні аспекти фармакокінетики, фармакодинаміки, поєднане застосування ліків і їх взаємодія; можливі побічні дії, їх прогнозування і профілактика).

III. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА.

1. Знайомство з тематичними хворими і аналіз ефективності терапії.
2. Курація хворого.
3. Вирішення ситуаційних задач.
4. Корекція листів лікарських призначень.
 1. Вирішити ситуаційні задачі:
 1. У хворого, що поступив на лікування у відділення інтенсивної терапії з приводу нозокоміальної пневмонії, після перших ін'єкцій цефотаксиму виник озноб, різко знизився АТ, з'явилася аритмія дихання. Алергологічний анамнез не обтяжений. Поясніть можливий механізм розвинутого патологічного стану. Запропонуйте заходи невідкладної терапії. _____

2. Хворий 50 років, отримує гентаміцин з приводу загострення хронічного

бронхіту і ізосорбиду динітрат з фуросемідом з приводу ІХС і ХСН. Через декілька днів відчув погіршення гостроти слуху. У аналізах сечі - протеїнурія. Дайте трактування симптомам, що з'явилися. Ваші рекомендації. _____

3. Хворий М, 20 років, захворів гостро добу тому. Пред'являє скарги на болі в лівій половині грудної клітки, що посилюються при диханні, сухий болючий кашель, задишку у спокої, підвищення температури тіла до 40°C. Об'єктивно: ліва половина грудної клітки відстає від правої при дихальних рухах. Перкуторний звук скорочений зліва нижче за кут лопатки. Аускультативно шум тертя плеври зліва в нижніх відділах, ЧДД - 26 за 1 хвилину. Температура тіла 39,5°C. Ритм серця правильний, тони глухі, ЧСС 100 за 1 хвилину, АТ 120/60 мм.рт.ст. Живіт безболісний при пальпації, печінка і селезінка не збільшені. Про яке захворювання слід думати в першу чергу. Запропонуйте орієнтовний план обстеження і фармакотерапії. _____

4. Хвора Д., 30 років, захворіла гостро: з'явилися кашель, загальна слабкість, температура тіла підвищилася до 38,6°C. Додому був викликаний сімейний лікар, який діагностував позалікарняну пневмонію в нижній частці правої легені. У зв'язку з легким перебігом захворювання хвора в стаціонар не госпіталізувалася. Як антибактеріальний препарат був призначений норсульфазол по 0,5 г 3 рази на добу. Одночасно були призначені індометацин, супрастин, аскорутин, мукалтин, відволікаюча терапія. Скоректуйте лікарські призначення _____

5. Жінка К., 25 років, в терміні вагітності 20 тижнів госпіталізована до стаціонару з приводу правобічної нижньодольової пневмонії. Які антибактеріальні засоби слід призначити? Які препарати протипоказані даній пацієнтці? _____

6. Вагітна у III–му триместрі захворіла на пневмонію. Лікар призначив засіб з групи фторхінолонів. Складіть алгоритм бесіди з пацієнткою з метою визначення загрозливих симптомів та синдромів _____

_____ . Чи можливе самолікування у цьому випадку? Чому? _____

_____ . Яка тактика провізора? Відповідь обґрунтуйте. _____

_____ . Який ефект на плід слід очікувати? _____

_____ . Які антибактеріальні засоби показані у даному випадку? _____

2. Проведіть корекцію листів лікарських призначень у хворих, що знаходяться на стаціонарному лікуванні, вибравши найбільш раціональну терапію.

A). Діагноз: Позалікарняна пневмонія нижньої долі лівої легені.

1. Ampicillini 0,5 По 1 пігулці 3 рази на день

По 0,5 г в/м 3 рази на добу,
розчинивши в 2 мл 0,25% р-ну
новокаїну

7. Interferoni leucocytici 2 ml

По 5 крапель в носовий хід кожні 2
години

2. Tab. Sulfadimetoxini 0,5

По 1,0 г 2 рази на добу

8. Naemodesi 200 ml

По 200 мл в/в краплинно 1 раз на 3
дні

3. Tab. Voltareni 0,025

По 1 таб. 3 рази на день

9. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2% - 1
ml

4. Sol. Kalii iodidi 3%

По 1 ст. ложці 6 разів на добу

По 1 мл в/м 1 раз на добу

5. Tab. Oxacillini 0,5

По 1 пігулці 6 разів на день

10. Tab. «Codterpinum»

По 1 пігулці 3 рази на день²

6. Tab. Bromhexini 0,008

Діагноз: Нозокоміальна пневмонія нижньої долі правої легені.

- | | |
|---|--|
| 1. Penicillini Kalii 500000 ОД По 500000 ЕД в/м 6 разів на добу | 6. Haemodesi 200 ml По 200 мл в/в краплинно 1 раз на 3 дні |
| 2. Tab. Acidi acetylsalicylici 0,5 По 1 таб. 2 рази на день | 7. Sol. Euphyllini 2,4% - 10 ml По 5 мл в/в 2 рази на добу |
| 3. Tab. Tetracyclini 0,1 По 2 таб. 3 рази на добу | 8. Tab. Prednisoloni 0,005 По 2 таб. 4 рази на добу |
| 4. Gentamycini 0,08 По 80 міліграм 2 рази на добу в/м | 9. Ceftazidimi 0,5 По 1,0 4 рази на добу в/м |
| 5. Sulfadimezini 0,5 По 1 таб. 4 рази на добу, запивати содовим розчином | 10. Tab. Codeini phosphatis 0,015 По 1 таб. 3 рази на день.3. |

Діагноз: Позалікарняна пневмонія правої легені. Анафілактичний шок на введення пеніциліну.

- | | |
|--|--|
| 1. Polyglucini 400 ml Вводити в/в краплинно | Вводити по 4 мл в/в струменево |
| 2. Sol. Noradrenalini hydrotartratis 0,2%-2 ml Вводити в/в струменево, розвівши у фіз. р-ні | 6. Sol. Euphyllini 2,4%-10 ml Вводити по 10 мл в/в струменево |
| 3. Sol. Lazixi 1%-2 ml Вводити в/в струменево | 7. Tab. Dexametazoni 0,0005 №50 По 1 таб. 3 рази на день |
| 4. Переливання однокрупної крові 500 ml Вводити в/в краплинно | 8. Penicillinazi 1000000 ED Вводити в/м струменево, розвівши в 2 мл води для ін'єкцій |
| 5. Prednisoloni 3%-2 ml | 9. Tab. Kalii orotatis 0,5 №20 По 1 таб. 2 рази на день |
| | 10. Aerosoli «Budesonid» 10 ml Інгаляції по 2 дози 4 рази на добу |

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Прогноз при пневмоніях.
2. Роль провізора в підвищенні ефективності терапії хворих пульмонологічного профілю.

3. КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ. КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ЛП, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ХРОНІЧНОЇ ОБСТРУКТИВНОЇ ХВОРОБИ ЛЕГЕНІВ, ТУБЕРКУЛЬОЗУ.

I. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА

БРОНХІАЛЬНА АСТМА

Ступінчастий підхід до фармакотерапії хворих на БА:

Ступінь № 1 (Інтермітуюча БА) - Лікування - симптоматичне, за потребою:

- інгаляційні β 2-агоністи короткої дії у разі необхідності (за наявності симптомів) - перший вибір.
- Профілактичний прийом перед фізичним навантаженням або перед ймовірним впливом алергену.
- Інші бронхолітики: інгаляційні холінолітики короткої дії, оральні β 2-агоністи короткої дії, ксантини короткої дії - мають більш повільний початок дії та/або більший ризик розвитку небажаних проявів.

Якщо є потреба в бронхолітиках більше 1 разу на тиждень на протязі більше 3-х місяців, або якщо ФЗД в періоди між загостреннями не повертається до норми - треба переглянути ступінь тяжкості, можливо у пацієнта легка персистуюча БА.

Ступінь № 2 (Легка персистуюча БА) - Лікування - симптоматична терапія плюс один контролюючий засіб:

- щоденне регулярне лікування протизапальними засобами для досягнення і підтримання контролю БА.
- Перевагу надають призначенню інгаляційних ГКС в низьких добових дозах. Добова доза може бути призначена за 1 прийом для деяких з них.

Альтернативні контролюючі медикаменти: кромони, модифікатори лейкотриєнів - менш ефективні ніж інгаляційні ГКС; пролонгованої дії ксантини - мають слабку протизапальну дію, застосування пов'язано із значними побічними ефектами. .

Рекомендується поєднаний прийом інгаляційних ГКС у низьких дозах та

інгаляційних бета-2-агоністів пролонгованої дії, як окремо, так і в фіксованій комбінації, що покращує комплаєнс. Бета-2-агоністи пролонгованої дії в якості монотерапії, без іГКС не призначають.

Інший вибір – це призначення середніх, або високих добових доз інгаляційних ГКС.

Ще один вибір – це призначення комбінації іГКС у низьких дозах з модифікаторами лейкотриєнів або ксантинами пролонгованої дії (високий ризик розвитку побічних ефектів).

Ступінь № 3 (Середньої тяжкості персистуюча БА) - Лікування - симптоматична терапія плюс один або два контролюючі засоби. Щоденне регулярне лікування протизапальними засобами для досягнення і підтримання контролю БА.

Рекомендується поєднаний прийом інгаляційних ГКС в низьких дозах та інгаляційних бета2-агоністів пролонгованої дії, як в окремих доставкових пристроях, так і в фіксованій комбінації. Фіксована комбінація в одній лікарській формі інгаляційного ГКС і інгаляційного бета2-агоністу пролонгованої дії покращує комплаєнс (зручний шлях доставки ліків, зазвичай кращі фармакоенормічні показники).

Необхідно пам'ятати, що бета2-агоністи пролонгованої дії в монотерапії, без інгаляційного ГКС не призначаються!!!

Інший вибір - призначення середніх - високих добових доз інгаляційних ГКС.

Інший вибір - комбінація інгаляційних ГКС в низьких дозах з модифікаторами лейкотриєнів; або з ксантинами пролонгованої дії (більший ризик розвитку побічних ефектів).

Ступінь № 4 (Тяжка персистуюча БА) - Лікування - симптоматична терапія плюс два або більше контролюючі засоби.

- Переваги має поєднаний прийом інгаляційних ГКС у середніх - високих добових дозах в комбінації з інгаляційними бета2-агоністами пролонгованої дії, можливо в одній лікарській формі.

- При недостатній ефективності цієї комбінації додаткове призначення модифікаторів лейкотриєнів та/або ксантинів пролонгованої дії.

- У разі необхідності при тяжкій неконтрольованій БА з щоденним

обмеженням активності з частими загостреннями додатково довготривало призначають пероральні ГКС в мінімально можливих для досягнення ефекту дозах.

- Якщо пацієнтів переводять з прийому оральних ГКС на високі дози інгаляційних ГКС необхідно ретельно моніторувати ознаки надниркової недостатності.

При низькому клініко-функціональному ефекті оральних ГКС, виражених системних побічних ефектах їх застосування, відсутності ефекту від інших препаратів, призначається спаринг-терапія із застосуванням імуносупресантів (метотрексат, циклоспорин А, препарати золота). При цьому оцінюється їх ефективність у пробному курсі. Однак, це лікування низько ефективне, а побічні ефекти, що виникають, можуть бути більш важкими, ніж при застосуванні стероїдів. Стероїд-спаринг терапія може застосовуватись тільки при чітко доведеній вигоді у лікуванні БА. Про співвідношення ризику і користі від проведення цього виду лікування необхідно інформувати хворого, а лікування проводити в центрах під спостереженням фахівців, що мають досвід і засоби контролю для проведення такої терапії, моніторингу загального стану хворого.

Тяжке загострення астми та загроза зупинки дихання (попередня назва - астматичний статус) – незвичайний по тяжкості для даного хворого астматичний напад, резистентний до звичайної для хворого терапії бронходилататорами. Однією з причин може бути передозування бета2-адреноміметиків. Для статусу характерна різко виражена експіраторна задишка і відчуття тривоги, аж до страху смерті. Для лікування спочатку призначають інгаляцію бета2-адреноміметиком (за відсутності в анамнезі даних про передозування) або комбінацію бета2-адреноміметик + м-холіноблокатор. ГКС застосовують всередину або внутрішньовенно (преднізолон по 0,03-0,06 всередину кожні 6 годин або метилпреднізолон по 0,06-0,125 внутрішньовенно кожні 6-8 годин).

Напрямки у лікуванні бронхіальної астми

| Напрями фармакотерапії | Фармакологічні групи | ЛЗ |
|------------------------|----------------------|-------------------------|
| Купірування | β_2 -АМ | Сальбутамол, фенотерол, |

| | | |
|-----------------------------------|---|-----------------------------|
| бронхообструктивного синдрому | | сальметерол |
| | М-ХБ | Іпратропію бромід |
| | Теофіліни | Теопек |
| Вплив на запальний процес | Стабілізатори мембран опасистих клітин | Кромолін натрію |
| | ГК | Флютиказон, дексон |
| | Модифікатори лейкотрієнів | Монтелукаст, зафірлукаст |
| | Анти IgE | Омалізумаб |
| Покращання відходження мокротиння | Муколітики | Бромгексин, амброксол |

Необхідно пам'ятати, що важка для лікування персистуюча БА може бути вісником недіагностованих, небезпечних для життя захворювань (синдром Чарджа-Строса, інші форми системних васкулітів), які потребують відповідних схем лікування.

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХОЗЛ

Основні принципи терапії хворих на ХОЗЛ: поступове нарощування інтенсивності лікування в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання; регулярність, постійність базисної терапії відповідно до ступеня тяжкості перебігу захворювання; варіабельність індивідуальної відповіді на лікування визначає необхідність проведення уважного і регулярного моніторингу клініко-функціональних ознак захворювання.

У лікуванні ХОЗЛ перевагу має інгаляційний шлях введення ліків - бронхолітиків, інгаляційних кортикостероїдів, комбінованих препаратів. Ефективність цього шляху введення у великій мірі залежить від володіння пацієнта технікою інгаляції. При призначенні високих доз медикаментів та для покращання техніки інгаляції рекомендується застосування спейсерів великого об'єму. Застосування небулайзерів дає змогу використовувати високі дози препаратів та отримання терапевтичної відповіді за короткий проміжок часу, а також одночасної подачі кисню у контур (при потребі).

Бронхолітики покращують бронхіальну прохідність, покращують

спорожнення легень, зменшуючи гіперінфляцію; покращують фізичну витривалість; займають головне місце в симптоматичній терапії хворих на ХОЗЛ; призначаються як регулярно у якості базисної терапії, так і для зняття окремих гострих симптомів; перевагу мають інгаляційні форми бронхолітиків.

Інгаляційні b2-агоністи короткої дії (сальбутамол сульфат, фенотерол гідробромід) мають порівняно швидкий початок бронхолітичного ефекту, який є дозозалежним і триває на протязі 4 - 6 годин.

Пролонгованої дії інгаляційні b2-агоністи (сальметерол, формотерол фумарат) спричиняють більш сильний і сталий ефект на протязі 12 годин і більше, мають деяку протизапальну дію.

Інгаляційний холінолітик короткої дії (іпратропію бромід) характеризується дозозалежним ефектом з більш повільним початком і більшою тривалістю дії, ніж b2-агоністи короткої дії.

Довготривалої дії холінолітик (тіотропію бромід) на протязі 24 годин і більше, спричиняє сталий, значно сильніший бронхолітичний ефект ніж іпратропіум, має деяку протизапальну дію.

Довготривале застосування пролонгованої дії бронхолітиків (b2-агоніста або холінолітика), або їх поєднане призначення в залежності від тяжкості ХОЗЛ: позитивно впливає на функцію дихання (покращує бронхіальну прохідність, зменшує гіперінфляцію легень, оптимізує структуру загальної ємності легень); значно зменшує задишку - найбільш обтяжливий симптом у хворих на ХОЗЛ; підвищує фізичну витривалість; покращує загальний стан здоров'я та якість життя хворих; зменшує кількість загострень захворювання та числа госпіталізацій.

Отже, регулярне лікування інгаляційними бронхолітиками пролонгованої дії більш ефективно і зручне, ніж терапія бронхолітиками короткої дії, але дещо більш вартісне.

Ксантини мають менш виражену бронхолітичну дію, потенційно токсичні.

У той же час, крім можливої додаткової бронходилатації, ксантини спричиняють деякий протизапальний ефект, підвищують силу дихальних м'язів. Ксантини є бронхолітиками другого вибору і можуть з метою підвищення ефективності лікування додаватись до попередньо призначених бронхолітиків

першого вибору (b2-агоністів і/або холінолітиків) при важкому і дуже важкому перебігу ХОЗЛ.

Глюкокортикостероїди. Роль ГКС при ХОЗЛ значно менш виразна ніж при БА. В базисній терапії ХОЗЛ призначаються інгаляційні ГКС за специфічними показаннями. Оральні ГКС рекомендується призначати тільки при загостреннях ХОЗЛ.

Довготривале призначення оральних ГКС в базисній терапії ХОЗЛ не рекомендується, зважаючи на відсутність наявної вигоди, небажані системні наслідки і побічну дію такої терапії (стероїдна міопатія, м'язева слабкість, зниження функціональних можливостей, легенева недостатність...).

Інгаляційні ГКС призначаються в довготривалій базисній терапії ХОЗЛ (у хворих III, IV стадій захворювання, при ОФВ1 < 50 % належних, частих 3 та більше за останні три роки, загостреннях). При цьому зменшується частота тяжких загострень, кількість госпіталізацій, покращується загальний стан здоров'я та якість життя хворих, знижується смертність обумовлена всіма причинами при ХОЗЛ.

Комбінація інгаляційних ГКС і b2-агоністів пролонгованої дії більш ефективна, ніж кожний з компонентів окремо.

Схема фармакотерапії хворих на ХОЗЛ в залежності від стадії тяжкості захворювання

| I стадія, легкий перебіг | II стадія, помірний перебіг | III стадія, важкий перебіг | IV стадія, дуже важкий перебіг |
|---|--|--|---------------------------------------|
| Уникати факторів ризику, припинити паління, протигрипозна вакцинація | | | |
| Призначити бронхолітики короткої дії у разі необхідності, за потребою | | | |
| | Додати планово 1 або 2 бронхолітики пролонгованої дії + реабілітація | | |
| | | Додати інгаляційний ГКС при частих загостреннях | |
| | | При хронічній легеневої недостатності (далі - ХЛН) додати довготривалу O ₂ -терапію. Розглянути питання про хірургічне лікування | |

Інше фармакологічне лікування: протизапальні засоби нестероїдної дії (фенспірида гідрохлорид) призначаються при нетяжких загостреннях та в складі базисної терапії на протязі 2 - 5 місяців після загострення ХОЗЛ; протигрипозна вакцинація може зменшити тяжкість загострення та смертність хворих на ХОЗЛ.

Антиоксиданти: ацетилцистеїн зменшує частоту загострень. Рекомендується призначати пацієнтам із частими загостреннями, анамнезом тяжкого паління.

Антибіотики показані у випадку доведеного інфекційного загострення ХОЗЛ.

Реабілітація хворих на ХОЗЛ

Реабілітаційні програми повинні бути довготривалими, включати фізичний тренінг, консультації щодо харчування, навчання та підтримку хворих.

Оксигенотерапія. Питання про необхідність оксигенотерапії у хворих на ХОЗЛ вирішується з урахуванням ступеня тяжкості захворювання, вираженості клінічних симптомів, повноцінності та ефективності базисної терапії, ступеня легеневої недостатності та кисневого балансу крові.

Хірургічне лікування. Булектомія у разі наявності емфізематозних бул призводить до зменшення задишки і покращання ФЗД. Перед хірургічним втручанням необхідно дослідити ФЗД, газообмін та визначити щодо його показності та безпечності.

Загострення ХОЗЛ

Загострення ХОЗЛ поділяють на інфекційні та неінфекційні. Більшість загострень викликаються інфекційними агентами, збільшенням забрудненості оточуючого середовища, некоректним проведенням базисної терапії, оксигенотерапії.

Алгоритм ведення загострення ХОЗЛ в амбулаторних умовах

- ініціювати або посилити бронхолітичну терапію (більша доза та частота прийому, поєднання різних бронхолітиків (b2-агоністи, холінолітики), застосування небулайзера або спейсера);

- при інфекційному загостренні додати антибіотики;

- повторна оцінка стану;

- при покращанні симптомів та ознак загострення продовжити призначене

лікування, по закінченні загострення - переглянути базисну терапію;

- якщо покращання симптомів не спостерігається, додати оральні ГКС (30 - 40 мг преднізолону на 10 днів);
- повторна оцінка стану;
- при покращанні стану по закінченні загострення - переглянути базисну терапію;
- при погіршенні ознак / симптомів загострення - госпіталізувати хворого.

Показання для госпіталізації при загостреннях ХОЗЛ

- значне погіршення інтенсивності симптомів (наприклад, раптовий розвиток задишки у спокої);
- тяжкий перебіг захворювання поза загостренням;
- наявність нових фізикальних ознак (ціаноз, периферичні набряки);
- низька відповідь на початкову терапію загострення;
- виражені супутні захворювання;
- поява нападів аритмії;
- погіршення стану свідомості;
- непевна діагностика, неможливість достовірно верифікувати діагноз;
- старечий вік;
- незадовільне домашнє утримання.

Про інфекційне загострення в першу чергу свідчить підвищення ступеня гнійності мокроти. Також посилюється задишка й збільшується кількість мокроти.

При виборі антибактеріальної терапії необхідно орієнтуватися на такі критерії як вік пацієнта, частота загострень впродовж останнього року, наявність супутньої патології та рівень показника ОФВ1.

У хворих молодше 65 років, з частотою загострення ХОЗЛ менше 4 разів на рік, за відсутності супутніх захворювань і ОФВ1 більше 50 % від належного значення основними збудниками є *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* і атипіві мікроорганізми. У якості антибіотика вибору рекомендують амінопеніцилін (амоксцилін) або макролід, або респіраторний фторхінолон для перорального прийому, який призначається при нефективності бета-лактамів і

макролідів, або алергії до них.

У пацієнтів старше 65 років, з частотою загострення ХОЗЛ 4 і більше протягом року, з наявністю супутніх захворювань і ОФВ1 в межах 30 - 50 % від належних значень основними збудниками є *H. influenzae*, представники сімейства *Enterobacteriaceae*, а також *S. pneumoniae*. Тому у якості препаратів вибору повинні застосовуватися захищений амінопеніцилін, або цефалоспорин II покоління, або респіраторний фторхінолон для перорального прийому.

При ОФВ1 менше 30 % від належного значення, частих курсах антибактеріальної терапії (більше 4 разів у рік) і необхідності в постійному прийомі кортикостероїдів причиною загострення ХОЗЛ може бути *P. aeruginosa*. У зв'язку з цим рекомендується парентеральне застосування фторхінолону II покоління (ципрофлоксацин) або респіраторного фторхінолону левофлоксацину у високій дозі, або b-лактаму з антисиньогнійною активністю в комбінації з аміноглікозидом.

Незважаючи на те, що ХОЗЛ є прогресуючим захворюванням, правильно підібрана і вчасно призначена терапія та реабілітація може значно уповільнити прогресування бронхообструкції, зменшити частоту і тяжкість загострень, запобігти розвитку ускладнень і системних наслідків, покращити якість життя хворих.

Загальні принципи лікування хворих на туберкульоз. антимікобактеріальні препарати. стандартні режими лікування хворих на туберкульоз.

Лікування хворих на туберкульоз є основною складовою частиною заходів боротьби з цією недугою, бо завдякивилікуванню хворих ліквідуються джерела інфекції та поліпшується епідеміологічна ситуація з туберкульозу. В сучасних умовах важливе місце займає комплексне, диференційоване лікування, починаючи з моменту встановлення діагнозу й до досягнення клінічного видужання.

Лікування туберкульозу проводиться в спеціалізованих лікувальних протитуберкульозних закладах.

Лікування хворих на туберкульоз складається з 2-х етапів:

- основний курс хіміотерапії;
- реабілітації після основного курсу хіміотерапії.

З урахуванням диспансерної категорії обліку хворого на туберкульоз

використовують певні стандартні режими протягом основного курсу хіміотерапії. Основний курс хіміотерапії – це тривале безперервне комбіноване лікування антимікобактеріальними препаратами хворих на туберкульоз з метою їхвилікування, який включає в себе інтенсивну та підтримуючу фазу лікування.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ І МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

- Антимікобактеріальна терапія є основним методом лікування хворих на туберкульоз будь-якої локалізації, при цьому дотримуються певних принципів:

- Раннє і своєчасне лікування, яке потрібно починати на ранніх стадіях розвитку туберкульозу і безпосередньо після його виявлення. При ранній діагностиці туберкульозу видужання настає у 100 %, при своєчасній – у 95-100 %, при несвоєчасній – у 89 % і при пізній – у 10-15 % хворих.

- Тривалість лікування. Ефективність лікування хворих на туберкульоз залежить від його тривалості. Оптимальна тривалість основного курсу – від 6 до 18 місяців. Дія антимікобактеріальних препаратів, в основному, бактеріостатична і тому передчасне припинення лікування призводить до реверсії персистуючих МБТ в їх початкові форми і виникнення загострень і рецидивів специфічного процесу.

- Безперервність лікування. Перерви в прийомі антимікобактеріальних препаратів призводять до розвитку медикаментозної стійкості МБТ.

- Багатоетапне лікування включає: стаціонарне + санаторне + амбулаторне лікування. Звичайно, в стаціонарі (тублікарні) спочатку (2-3 місяці) проводиться інтенсивне, щоденне лікування 3-4 протитуберкульозними препаратами. На другому етапі (4-8 місяців), коли популяція МБТ різко зменшилася, можливе продовження лікування двома препаратами, зокрема, інтермітуючим методом.

- Комбінована хіміотерапія. Обґрунтована безперспективність монотерапії будь-яким препаратом, яка призводить до швидкого розвитку стійкості до нього МБТ. Лише застосування 3-4 протитуберкульозних препаратів здатне запобігти розвитку медикаментозної стійкості МБТ. В комбінацію повинні входити ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин або етамбутол. Ці препарати ефективні у 95 % випадків.

- Контрольована хіміотерапія. Лікування хворих на туберкульоз повинно бути контрольованим, оскільки хворі нерідко нерегулярно або самовільно

припиняють лікування. В стаціонарі хворі повинні приймати антимикобактеріальні препарати під контролем медичного персоналу, а під час амбулаторного інтермітуючого лікування це здійснюється в диспансері. Все це дозволяє підвищити ефективність лікування на 10-15 %.

•Комплексне лікування. Це комбінована хіміотерапія антимикобактеріальними препаратами, патогенетичні засоби, а також хірургічне втручання. До патогенетичних засобів належать антигістамінні й гормональні препарати, вітаміни В1 і В6, антиоксиданти, інгібітори протеїназ, туберкулін, імуномодулятори, біогенні стимулятори. Крім того, застосовують фіто-, апі- і фітонцидотерапію.

Хірургічне лікування хворих на туберкульоз включає наступні методи:

- радикальні (різні види резекції легень, плевректомії);
- колапсохірургічні (торакопластика);
- колапсотерапевтичні (лікувальний пневмоторакс, пневмоперитонеум);
- проміжні (кавернопластика, дронування каверни).

Для лікування хворого на туберкульоз легень потрібно застосовувати найбільш ефективний режим хіміотерапії, адекватний поширеності процесу, наявності порожнини розпаду, бактеріовиділення, а також залежно від попереднього лікування і чутливості МБТ до антимикобактеріальних препаратів.

Важливим критерієм ефективності лікування є припинення бактеріовиділення і загоєння порожнин розпаду.

Стандартний курс лікування проводять з використанням протитуберкульозних препаратів I ряду (ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, піразинаміду, етамбутолу), а за наявності стійкості МБТ до цих препаратів або їх непереносимості використовують режими хіміотерапії із застосуванням препаратів II ряду та резервних. Це дає змогу підвищити ефективність лікування хворих на туберкульоз. Ефективність лікування хворих на деструктивний туберкульоз при застосуванні та дотриманні сучасних стандартних режимів хіміотерапії протягом основного курсу лікування у вперше діагностованих хворих на туберкульоз є дуже високою і становить за припиненням бактеріовиділення 95-100 %, за загоєнням порожнин розпаду – 90-92 %.

Комплексне лікування хворих на туберкульоз легень включає:

- антимікобактеріальну терапію,
- патогенетичне лікування,
- колапсотерапію
- хірургічні методи лікування,
- симптоматичну терапію
- невідкладну допомогу при ускладненнях туберкульозу.

Напрямки у лікуванні туберкульозу

| Напрями фармакотерапії | Фармакологічні групи | ЛЗ |
|---|----------------------|---|
| Вплив на мікобактерії туберкульозу | Протитуберкульозні | Ізоніазид, рифампіцин, етамбутол |
| Обмеження розвитку фіброзу | ГК | Триамцинолон |
| | Ферменти | Лідаза |
| Прискорення репаративних процесів і очищення порожнин від казеозу | Імунотропні | Туберкулін, вакцина БЦЖ |
| Прискорення розсмоктування інфільтратів та заживлення каверн | Антиоксиданти | Токоферолу ацетат |
| Зменшення клінічних проявів побічної дії хіміозасобів | Вітаміни | Аскорутин, ніотинова кислота, В ₁ , В ₂ , В ₁₂ |
| Усунення алергічних реакцій | Антигістамінні | Супрастин |
| При порушенні білкового обміну | Анаболічні стероїди | Ретаболіл |

3.1. АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

Антимікобактеріальна терапія є основним методом лікування хворих на туберкульоз різних органів і систем.

За ефективністю антимікобактеріальні препарати поділяють на три групи:

- I (А) найефективніша група - ізоніазид і рифампіцин.

- II (B) середня ефективність - стрептоміцин, піразинамід, амікацин, канаміцин, флориміцин, етамбутол, етіонамід, протіонамід, циклосерин, офлоксацин, ципрофлоксацин, капреоміцин.

- III (C) найменш ефективні хіміопрепарати - ПАСК і тіоацетазон.

Загалом, найактивнішими антимікобактеріальними препаратами вважають ізоніазид, рифампіцин, потім стрептоміцин і піразинамід.

Ефективність препаратів оцінюють за:

- їх бактеріостатичною чи бактерицидною активністю,
- здатністю проникати через клітинні та тканинні мембрани;
- дією на МБТ, розміщені внутрішньоклітинно;
- дією на МБТ, що швидко розмножуються;
- дією на персистуючі форми.

Бактерицидна дія в терапевтичних дозах властива лише рифампіцину.

Протитуберкульозні препарати розділені на ряди, кожному препарату відповідає міжнародний символ

Назви протитуберкульозних препаратів та їх скорочення

| Протитуберкульозні препарати | № | Назви протитуберкульозних препаратів | Символи протитуберкульозних препаратів |
|------------------------------|----|--------------------------------------|--|
| I ряд | 1 | Ізоніазид | H |
| | 2 | Рифампіцин | R |
| | 3 | Стрептоміцин | S |
| | 4 | Етамбутол | E |
| | 5 | Піразинамід | Z |
| II ряд | 6 | Амікацин | A |
| | 7 | Канаміцин | K |
| | 8 | Етіонамід | Et |
| | 9 | Протіонамід | Pt |
| | 10 | Циклосерин | C |
| | 11 | Офлоксацин | Of |

| | | | |
|------|----|-------------------------------|-----|
| | 12 | Ципрофлоксацин | Cf |
| | 13 | Капреоміцин | Cr |
| | 14 | Параамінсаліцилока кислота | PAS |
| Інші | 15 | Рифабутин | Rb |
| | 16 | Кларитроміцин | Cl |
| | 17 | Амоксацилін/клавуланова | Am |
| | 18 | к-та | Clo |
| | 19 | Клофазимін | F |
| | 20 | Флориміцин | Ph |
| | 21 | Фтивазид | Fl |
| | 22 | Флуренізид | T |
| | | Тіоацетазон | |

Ізоніазид (Isoniazidum) - основний представник групи гідразиду ізонікотинової кислоти (ГІНК), найефективніший серед усіх антимікобактеріальних препаратів, строго специфічний лише проти МБТ, добре проникає через клітинні та тканинні мембрани та через гематоенцефалічний бар'єр. Ізоніазид діє на МБТ розміщені поза- і внутрішньоклітинно, на МБТ що швидко розмножуються і в меншій мірі на ті, що повільно розмножуються. Механізм дії препарату зумовлений блокуванням або інактивацією ферментів і коферментів мікробної клітини, що призводить до порушення білкового обміну, синтезу ДНК, РНК і фосфоліпідів, а також окисно-відновних процесів МБТ. Ізоніазид швидко всмоктується після перорального прийому і через 1,5-3 години спостерігається максимальна концентрація препарату в крові. Протягом 12 годин ізоніазид виводиться з сечею.

Ізоніазид випускають в таблетках по 0,1 г, 0,2 г, 0,3 г, а також в ампулах по 5 мл 10 % розчину. Добова доза препарату 8-10 мг/кг, для дорослого 0,3-0,6 г, після їди, призначається одноразово чи за два прийоми. Ізоніазид можна вводити внутрішньовенно, внутрішньом'язово і в аерозолях.

Побічна дія та ускладнення ізоніазиду: головний біль, запаморочення, порушення сну, ейфорія, зниження пам'яті, кардіалгія, артралгія, гепатит,

периферичний неврит, гіперчутливість, психоз, судоми, алергічні висипання, гінекомастія, менометрорагія.

Профілактика нейротоксичних ускладнень -вітамін В1, В6.

Похідні ізоніазиду: фтивазид (Phthivazidum), 0,5 г три рази на день (30-40 мг/кг); метаазид (Methazidum) по 0,3 г тричі на день (20 мг/кг); ларусан (Larusanum) по 0,5 г 2-3 рази на день, а також салюзид (Saluzidum) по 0,5 г 2-3 рази на день (20 мг/кг). Салюзид випускають в ампулах у вигляді 10 % чи 5 % розчину для ендобронхіального і внутрішньоплеврального введення.

Рифампіцин (Rifampicinum) - напівсинтетичний антибіотик із широким спектром дії. Препарат має виражену бактеріостатичну активність щодо МБТ, які розміщені позаклітинно і в клітинах, а також на ті, що швидко і повільно розмножуються. Добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр, в різні тканини організму, ділянки специфічного ураження, казеоз. Пік концентрації рифампіцину в крові настає через 1,5-4 години після його прийому, а бактеріостатична концентрація препарату в крові зберігається понад 12 годин. Механізм туберкулостатичної дії рифампіцину полягає в пригніченні синтезу рибонуклеїнової кислоти мікобактерій туберкульозу, блокуючи РНК-полімеразу.

Випускається рифампіцин в капсулах по 0,15 г, 0,3 г і в ампулах. Добова доза - 8-10 мг/кг, в середньому для дорослого 0,45-0,6 г одноразово перорально за 30 хвилин до прийому їжі. Рифампіцин можна вводити внутрішньовенно краплинно і ендобронхіально.

Побічна дія та ускладнення: гіпертермія, риніт, міалгія, артралгія, диспептичні розлади, обструктивні дихальні порушення, шкірні висипання, гематологічні ускладнення (гемоліз еритроцитів), геморагії, гепатит, печінково-ниркова недостатність, анафілактичні реакції.

При лікуванні ізоніазидом і рифампіцином можливі гепатотоксичні реакції. З профілактичною метою призначають гепатопротектори (вітамін, карсил, есенціал, легалон, тіотриазолін), антиоксиданти (токоферол ацетат, галаскорбін) і гіпоксанти (кальцію пангамат, пірацетам), вітамін В1, В6, С.

При нерегулярному прийомі рифампіцину можуть утворюватися антитіла до препарату, що може призвести до гемолізу еритроцитів, гострої ниркової чи

нирково-печінкової недостатності. В таких випадках рифампіцин негайно відмінюють, призначають кортикостероїдні гормони, застосовують гемодіаліз. Рифампіцин протипоказний при гепатитах, захворюваннях нирок.

Група стрептоміцину: стрептоміцину сульфат (Streptomycini sulfas), дигідрострептоміцину сульфат (Dihydrostreptomycini sulfas), стрептоміцину хлоркальцієвий комплекс (Streptomycini et calcii chloridum). Усі вони антибіотики, серед яких найчастіше застосовують стрептоміцину сульфат. У терапевтичних дозах діє бактеріостатично лише на МБТ, що швидко розмножуються і розміщені позаклітинно. Стрептоміцин гальмує окисні процеси і синтез білка в бактеріальній клітині внаслідок зв'язування транспортної РНК. В процесі лікування стрептоміцином активізується фагоцитоз, утворення грануляційної тканини, а в процесах загоєння переважає фібротизація та інкапсуляція специфічних вогнищ.

Пік концентрації стрептоміцину в крові після внутрішньом'язового введення настає через 2 години. Добова доза стрептоміцину 15-20 мг/кг (в середньому для дорослого 0,75-1,0 г). Крім внутрішньом'язового введення, препарат можна вводити внутрішньоплеврально, ендобронхіально, в аерозолях. Для ендолумбального введення використовують лише хлоркальцієвий комплекс стрептоміцину в дозі 0,1-0,2 г.

Побічна дія та ускладнення: аналгезуюча дія з гіперемією та висипаннями на шкірі й слизових оболонках, набряк Квінке, бронхоспазм, анафілактичний шок, нейротоксичність, ототоксичність, нефротоксичність, кардіотоксична дія. При анафілактичному шоку внутрішньовенно краплинно вводять норадреналін, преднізолон; при бронхоспазмі - еуфілін. З метою профілактики ототоксичних ускладнень призначають кальцію пантотенат по 0,4 г два рази на день або 2 мл 20 % розчину 2 рази на добу внутрішньом'язово.

Канаміцину сульфат (Kanamycini sulfas) відноситься до аміноглікозидних антибіотиків. Бактеріостатична дія на МБТ нижча, в порівнянні зі стрептоміцином, а токсичність - вища. Механізм туберкулостатичної дії на МБТ аналогічний стрептоміцину, дози і способи введення, побічна дія та ускладнення (ототоксичність і нефротоксичність).

Флориміцину сульфат (Florimycini sulfas) або віоміцин (Viomicyni sulfas) - антибіотик, близький за своїми властивостями до стрептоміцину і канаміцину, проте його бактеріостатична активність на МБТ нижча, а токсичність більша. Флориміцин діє на МБТ, стійкі до стрептоміцину і канаміцину, проте бактерія резистентна до флориміцину є одночасно нечутливою до обох антибіотиків. Отже, ці антибіотики призначають в певній послідовності: стрептоміцин, канаміцин, флориміцин.

Капреоміцин (Capreomycinum) - антибіотик, що продукується грибами *Streptomyces capreolus*. Форма випуску: флакон по 0,5 і 1 г. Фармакологічні властивості. Капреоміцин діє на мікобактерії туберкульозу, особливо на стійкі до інших антибактеріальних препаратів і мало активний щодо інших мікроорганізмів. Після внутрішньом'язового введення максимальний вміст у крові спостерігається через 1 год., утримується він протягом 2-3 год., а через 24 години препарат повністю елімінується.

Призначають при всіх клінічних формах і локалізаціях туберкульозу. Вводять внутрішньом'язово в дозі 0,015-0,02 г/кг (приблизно 1 г на добу) щодня протягом 2 місяців, потім – двічі на тиждень до завершення лікування. Дітям його вводять з розрахунку 0,015 г/кг.

Протипоказання, застереження, побічна дія та ускладнення такі, як стрептоміцину.

Офлоксацин (Ofloxacin). Синоніми: таривід, офлоксин, ципрофлоксацин, заноксин. Форма випуску: таблетки по 0,2 г, флакони по 100 мл (0,2 г у флаконі). Фармакологічні властивості. Офлоксацин - антибіотик широкого спектру дії, в тому числі і на мікобактерії туберкульозу. Період напіввиведення з організму – 6 годин. Призначають при всіх клінічних формах і локалізаціях туберкульозу з розрахунку 0,008 - 0,015 г/кг на добу. Середні дози: разова – 0,5-1 г, добова – 0,5-1 г.

Протипоказання: підвищена чутливість до офлоксацину, епілепсія; вагітним жінкам, що годують груддю, дітям і підліткам із незавершеним ростом скелету.

Застереження. Не рекомендується приймати офлоксацин разом із ліками, що знижують кислотність шлункового вмісту (антациди).

Побічна дія та ускладнення. Алергічні реакції у вигляді висипання на шкірі, набряку обличчя, голосових зв'язок, можливий шок. В окремих випадках спостерігаються: біль у животі, нудота, блювання, пронос, головний біль, запаморочення, порушення сну, підвищення рівня білірубіну в сировотці крові.

Етамбутол (Ethambutolum) - хіміосинтетичний протитуберкульозний препарат, який пригнічує лише МБТ, що швидко розмножуються, розміщені поза- і внутрішньоклітинно. Механізм дії етамбутолу на МБТ полягає у блокуванні та виключенні з обмінних процесів іонів магнію та пригніченні синтезу нуклеїнових кислот. Препарат добре всмоктується з травного каналу в кров, в якій максимум його концентрації створюється через 3-4 години і бактеріостатична активність утримується протягом 6 годин.

Випускають етамбутол у таблетках у дозі 0,1 г, 0,2 г і 0,4 г. Добова доза – 20-25 мг/кг, середня доза для дорослого від 0,8 до 1,6 г, одноразово після сніданку.

Побічна дія та ускладнення: ретробульбарний неврит із зниженням гостроти і звуженням поля зору на зелене і червоне світло, біль і різь в очах, парестезії, запаморочення, епілептиформні явища, гепатит, висип.

Перед призначенням і в процесі лікування етамбутолом систематично перевіряють функцію зорового аналізатора. При необхідності призначають токоферолу ацетат по 1 капсулі (0,05-0,1) 1-2 рази на день. Препарат протипоказаний при захворюваннях очей, передусім – невриті та ретиніті.

Піразинамід (Pyrazinamidum) - специфічний хіміопрепарат, який діє лише на МБТ, причому і в кислому середовищі, тобто в казеозі. Піразинамід активніший стосовно фагоцитованих МБТ, порівняно з розміщеними позаклітинно. При застосуванні препарату в процесі комбінованої хіміотерапії значно зменшується ризик рецидивів, оскільки він діє на МБТ, що повільно розмножуються в макрофагах. Механізм туберкулостатичної дії піразинаміду полягає в пригніченні споживання кисню МБТ.

Препарат добре всмоктується в травному тракті, масимальна концентрація в крові настає через 3 години після прийому; має добрі дифузійні властивості; проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Форма випуску в таблетках по 0,5 г.

Добова доза 25-30 мг/кг (для дорослого - по 1,5 г одноразово або 1 г два рази на день) після їди.

Побічна дія та ускладнення: диспептичні розлади, артралгія, розлади гемостатичної функції крові, алергічні дерматити, гіпертермія, гепатотоксична дія. Для попередження токсичних уражень печінки призначають гепатопротектори, вітаміни В₆, В₁₂.

Піразінамід протипоказаний при тяжкому діабеті, захворюваннях печінки, подагрі.

Морфазинамід (Morphazinamidum). Антимікобактеріальний препарат, близький до піразінаміду. Але за силою дії перевищує його. Застосовують у дозі 2-3 г на добу в комбінації з іншими антимікобактеріальними препаратами.

Фармакологічні властивості, застосування, показання, протипоказання, застереження, побічна дія та ускладнення такі самі, як і піразінаміду.

Етіонамід (Ethionamidum) і протіонамід (Protionamidum) є хіміосинтетичними препаратами, подібними за хімічною структурою і механізмом дії, яка проявляється лише щодо МБТ. Бактеріостатична активність етіонаміду в 10 разів нижча, порівняно з ізоніазидом.

Механізм дії етіонаміду полягає в гальмуванні проникнення сірки, фосфору і вуглецю в білок і ДНК мікробної клітини, порушується синтез білка, що призводить до затримки розмноження МБТ. Препарат добре діє в кислому середовищі, пригнічує МБТ, які швидко розмножуються, розташовані позаклітинно і в клітинах. Пік концентрації в крові настає через 3-6 годин після перорального прийому. Форма випуску в таблетках по 0,25 г. Добова доза 10-12 мг/кг (для дорослих – 0,75 г одноразово на день) після їди. У флаконах по 0,5 г етіонаміду хлорид, для внутрішньовенного краплинного введення.

Побічна дія: диспептичні явища, головний біль, порушення сну, неврити, депресія, психічні розлади, кардіалгія, гепатит, ендокринні розлади (гінекомастія, імпотенція, маткові кровотечі), пелагроподібні явища, пігментація і злущення шкіри, випадання волосся, алергічні реакції. Для попередження побічної дії етіонаміду одночасно призначають нікотинамід, вітаміни групи В, обволікаючі засоби.

Етіонамід протипоказний при гепатитах, захворюваннях травного тракту, під час вагітності (через тератогенну дію).

Циклосерин (Cycloserinum) - синтетичний антибіотик широкого спектру дії, який затримує ріст більшості грампозитивних і грамнегативних бактерій, рикетсій, спірохет. Бактеріостатична активність циклосерину на МБТ у 10 разів нижча, порівняно зі стрептоміцином. Механізм дії циклосерину полягає в порушенні білкового обміну мікобактерій внаслідок блокування піридоксальфосфату. Крім цього, зв'язує ряд мікроелементів, що відіграють важливу роль як каталізатори процесів окислення. Циклосерин діє на МБТ, що швидко розмножуються і на ті, що розміщені внутрішньо- і позаклітинно.

Препарат швидко всмоктується і пік його концентрації в крові настає через 3-4 години, добре проникає в різні органи і тканини. Циклосерин випускають у формі таблеток по 0,25 г. Добова доза - 10-20 мг/кг (для дорослого - 0,25 г три рази на день), приймають перед їдою.

Побічна дія: функціональні порушення центральної нервової системи, нервово-психічні розлади, головний біль, порушення сну, депресія, галюцинації, психози, судоми, периферичні неврити, кардіалгія, диспептичні розлади.

З метою попередження і ліквідації побічної дії циклосерину, призначають глютамінову кислоту, вітаміни В₁, В₆ і АТФ.

Натрію пара-аміносалицилат (Natrii paraaminosalicylas) або ПАСК-натрій - специфічний протитуберкульозний препарат.

Форма випуску: порошок і таблетки по 0,5 г; 3 % розчин у флаконах по 250-500 мл. ПАСК натрію пригнічує ріст мікобактерій туберкульозу. Пік концентрації в крові у випадку приймання всередину настає через 2 год., а через 8 год. спостерігають лише сліди препарату. Призначають при всіх клінічних формах і локалізаціях процесу з розрахунку 0,15-0,2 г/кг на добу. Середні дози: разова – 4-12 г, добова – 9-12 г. Внутрішньовенно вводять 300-500 мл 3 % розчину ПАСК натрію. Протипоказання: хвороби нирок, печінки, крові, гіпофункція щитовидної залози, серцево-судинна недостатність III ступеня, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, підвищена чутливість до ПАСК.

Побічна дія та ускладнення. Диспептичні розлади, алергія, анемія, гепатит, агранулоцитоз, гіпотиреоз, біль в ділянці серця.

БЕПАСК (Verasum) - пара-бензоїламіносаліцилат кальцію.

Форма випуску: таблетки, порошок по 0,5 г. Фармакологічні властивості, застосування, протипоказання, побічна дія та ускладнення аналогічні ПАСК.

В теперішній час препарат застосовують дуже рідко через незначну бактеріостатичну активність по відношенню до МБТ і часті побічні реакції.

Тіоацетазон (Thioacethazonum) - хіміосинтетичний препарат із слабкою бактеріостатичною активністю і доволі високою токсичністю. Механізм дії тіоацетазону полягає у пригніченні активності амінооксидази і порушенні обмінних процесів мікроба, препарат діє лише на МБТ, що швидко розмножуються.

Після перорального прийому препарат швидко всмоктується і пік концентрації настає через 2 години. Тіоацетазон найбільш ефективний при туберкульозі слизових оболонок, лімфатичних вузлів, шкіри. Випускається в таблетках по 0,025 г і по 0,05 г. Добова доза 2-2,5 мг/кг для дорослого, по 0,05 г два-три рази на день. Для ендобронхіального і аерозольного введення застосовують розчинний тіоацетазон – солютизон в ампулах по 2 мл 2 % розчину.

Побічна дія: гепатотоксичність і нейротоксичність, диспептичні явища, алергічні реакції, запаморочення; нерідко пригнічує кровотворення, що може проявлятися лейкопенією, тромбоцитопенією і агранулоцитозом.

Тіоацетазон протипоказаний при захворюваннях печінки, нирок, кровотворних органів, цукровому діабеті.

Офлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, рокситроміцин, азитроміцин і кларитроміцин з успіхом використовують в поєднанні з туберкулостатиками, передусім рифампіцином та ізоніазидом. При прогресуванні туберкульозного процесу на тлі лікування антимікобактеріальними препаратами застосовують амоксицилін-клавуланову кислоту або тіenam.

Останніми роками погіршується ефективність лікування хворих на туберкульоз. Зменшується частота припинення бактеріовиділення і загоєння порожнин розпаду. Однією з причин цього є резистентні, або стійкі, форми туберкульозу. Доведено, що схеми лікування, запропоновані ВООЗ

найоптимальніші та найефективніші для лікування різних категорій хворих, в тому числі й хворих на резистентний туберкульоз. Однак, ці схеми при різних клінічних формах туберкульозу, в тому числі хіміорезистентному, потребують суттєвої корекції, лікар може змінювати їх в залежності від чутливості МБГ до антимікобактеріальних препаратів та від режимів попереднього лікування.

Протитуберкульозні препарати I ряду, які використовують для лікування вперше виявлених хворих на туберкульоз легень та рецидиви захворювання

| Протитуберкульозні препарати | Рекомендовані дози* | | | | | |
|------------------------------|---------------------|----------|----------------------------------|---------|-------------------|---------|
| | щоденний | | Через день або 3 рази на тиждень | | 2 рази на тиждень | |
| | мг/кг | г | мг/кг | г | мг/кг | г |
| Ізоніазид (H) | 5 (4-6) | 0,3-0,45 | 10 (8-12) | 0,6 | 15(13-17) | 0,6-0,9 |
| Рифампіцин (R) | 10 (8-12) | 0,6 | 10 (8-12) | 0,6 | 10 (8-12) | 0,6 |
| Піразинамід (Z) | 25(20-30) | 1,5-2,0 | 35 30-40) | 2,5-3,0 | 50(40-60) | 3,5-5,0 |
| Стрептоміцин (S) | 15(12-18) | 1,0 | 15(12-18) | 1,0 | 15(12-18) | 1,0 |
| Етамбутол (E) | 15(15-20) | 1,2-1,6 | 30(25-35) | 1,6-2,0 | 45(40-50) | 2,4-2,8 |

Примітка. * Рекомендовані дози призначають на один прийом.

Протитуберкульозні препарати II ряду, які використовують для лікування всіх категорій хворих, у яких визначена резистентність до протитуберкульозних препаратів I ряду або їх погана переносимість

| Протитуберкульозні ЛП | Маса тіла пацієнта (кг) | Добова доза (г) |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------|
| Канаміцин (K), Амікацин (A) | ≤50 | 1,0 |
| | ≥ 50 | 1,0 |
| Етіонамід (Et), Протіонамід(Pt) | ≤50 | 0,5-0,75 |
| | ≥ 50 | 0,75-1,0 |
| Циклосерин (C) | ≤50 | 0,5-0,75 |
| | ≥ 50 | 0,75-1,0 |
| Офлоксацин (Of) | ≤50 | 0,6 |
| | ≥ 50 | 0,8 |
| Ципрофлоксацин (Cf) | ≤50 | 0,75 |

| | | |
|--|-----------|---------|
| | ≥ 50 | 1,0-1,5 |
| Капреоміцин (Cp) | ≤ 50 | 0,75 |
| | ≥ 50 | 1,0 |
| Натрієва сіль парааміносаліцилової кислоти (PAS) | ≤ 50 | 8-10 |
| | ≥ 50 | 10-12 |

Інші протитуберкульозні препарати, які можна використовувати як резервні у хворих усіх категорій при резистентності до препаратів I та II ряду, або їх непереносимості

| Протитуберкульозні ЛП | Маса тіла пацієнта (кг) | Добова доза (г) |
|---|-------------------------|-----------------|
| Рифабутін (Rb) | ≤ 50 | 0,15-0,3 |
| | ≥ 50 | 0,3-0,45 |
| Кларитроміцин (Cl) | ≤ 50 | 0,5 |
| | ≥ 50 | 1,0 |
| Амоксицилін/клавуланова кислота (Am) | ≤ 50 | 1,2 |
| | ≥ 50 | 2,4 |
| Клофазимін (Clo) | ≤ 50 | 0,1 |
| | ≥ 50 | 0,2 |
| Флориміцин (F) | ≤ 50 | 0,75 |
| | ≥ 50 | 1,0 |
| Фтивазид (Ph) | ≤ 50 | 1,0 |
| | ≥ 50 | 1,5 |
| Флуренізид (Fl) | ≤ 50 | 0,6 |
| | ≥ 50 | 0,6-0,9 |
| Тіоацетазон (T) | ≤ 50 | |
| | ≥ 50 | 0,15 |

3.2. БРОНХОЛІТИКИ

Бронхолітики – лікарські препарати, що знижують тонус гладких м'язів бронхів і в такий спосіб усувають їх спазм, зменшують клінічні прояви синдрому бронхообструкції.

Бронхолітичну дію мають ЛП таких фармакологічних груп:

1. стимулятори адренорецепторів:
 - a. прямі $\alpha+\beta$ -адреноміметики - епінефрин;
 - b. непрямий $\alpha+\beta$ -адреноміметик - ефедрин;
 - c. $\beta_{1,2}$ -адреноміметики - ізопротеренол;
 - d. селективні β_2 -адреноміметики - орципреналін, сальбутамол, фенотерол, тербуталін, тулобутерол, кленбутерол, сальметерол, формотерол;
2. блокатори α_1 -адренорецепторів - празозин, доксазозин;
3. М-холінолітики - атропін, іпратропію бромід, тровентол, окситропію бромід, репратропію бромід, совентол;
4. ксантини - теофілін, амінофілін (еуфілін), дипрофілін;
5. препарати глюкокортикоїдних гормонів (інгаляційні глюкокортикоїди) - беклометазон, будесонід, флунісолід, флутиказон;
6. препарати кромогліцевої кислоти - натрію кромоглікат, недокроміл натрію;
7. блокатори лейкотрієнових рецепторів - зафірлукаст, монтелукаст;
8. інгібітори ліпооксигенази - зілетон.

Бронхолітики використовуються для лікування синдрому бронхіальної обструкції різного походження: алергічного, інфекційного, який виник унаслідок фізичного перенапруження або вдихання холодного повітря. Препарати підбираються індивідуально залежно від клінічної форми та тяжкості захворювання. Для купування нападу бронхообструкції використовуються неселективні і селективні β_2 -адреноміметики, теофілін, ін'єкційні глюкокортикоїди. Препарати кромогліцевої кислоти застосовуються лише для профілактики нападів.

3.2.1. β_2 -АДРЕНОМІМЕТИКИ

Це група лікарських препаратів, механізм дії яких полягає у стимуляції бета-2-адренорецепторів, та які застосовуються переважно для лікування хронічних захворювань дихальної системи, що супроводжуються бронхоспазмом, а також в акушерстві для зниження тонуусу і розслаблення гладких м'язів матки при загрозі передчасних пологів.

В 1900 рік, коли для лікування бронхіальної астми уперше був застосований адреналін - неселективний α - та β -адреностимулятор. Але при застосуванні адреналіну часто спостерігались побічні ефекти (тахікардія, аритмогенна дія, головний біль), при інгаляціях цього препарату часто спостерігалися пошкодження слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, недоліком застосування адреналіну є також короткочасність дії препарату (1-1,5 годин). Ці фактори стали стимулом для подальшої розробки більш ефективніших та безпечніших препаратів для лікування бронхоспазму.

У 1940 році уперше синтезовано ізопреналін - синтетичний катехоламін, похідне адреналіну, що є неселективним β_2 -адреностимулятором, і має властивості також β_1 -адреноміметика. При його застосуванні спостерігалось менше побічних ефектів. Але цей препарат також мав короткий період дії (1-1,5 годин), що пов'язано із руйнуванням препарату ферментом легеневою катехол-О-метилтрансферазою, і окрім цього, біотрансформація ізопреналіну призводила до утворення метаболітів, що мають властивості β -блокаторів. У 1963 році в лабораторії компанії «Boehringer Ingelheim» синтезований орципреналін - неселективний β_2 -адреностимулятор, що хоча й має нижчу активність у порівнянні з ізопреналіном, але має триваліший період дії та спорідненість до адренорецепторів бронхів та меншу - до адренорецепторів міокарду та кровоносних судин.

Але неконтрольоване застосування неселективних бета-агоністів призвело до підвищення смертності серед хворих бронхіальною астмою, що пов'язано із накопиченням у результаті передозування цих препаратів їх метаболітів, що мають властивості бета-блокаторів та сприяють бронхоспазму, а також збільшенню частоти ускладнень з боку серцево-судинної системи та смертності хворих. Подальші наукові дослідження в області фармакології призвели до синтезу в 1967 році у Великій Британії першого селективного β_2 -адреностимулятора короткої дії - сальбутамола, що був розроблений у лабораторії структурного підрозділу компанії «GlaxoSmithKline». На початку 80-х років ХХ століття також у лабораторії компанії «GlaxoSmithKline» синтезований перший β_2 -адреностимулятор із тривалим періодом дії - сальметерол, а у 1986 році в Японії розроблено інший адреностимулятор тривалої дії - формотерол. Паралельно із розробкою β_2 -

адреностимуляторів тривалої дії продовжуються роботи по синтезу β 2-агоністів ультратривалої дії (більше 24 годин), що призвели до створення першого ультратривало діючого β 2-адреностимулятора в 2009 році в лабораторії компанії «Novartis» — індакатеролу.

Класифікація

Індакатерол — перший селективний β 2-адреностимулятор ультратривалої дії

Усі препарати групи бета-2-адреностимуляторів можна поділити по селективності їх дії на β 2-адренорецептори:

- неселективної дії, що, крім β 2-адренорецепторів, діють також і на β 1-адренорецептори (у тому числі адренорецептори, що розміщені в міокарді, кровоносних судинах та інших органах), та мають короткий період дії, відносяться ізопреналін, орципреналін та гексопреналін.

- Селективні β 2-адреностимулятори:

- короткої дії, до яких відносяться сальбутамол (а також лівообертаючий ізомер сальбутамолу - левосальбутамол), фенотерол та тербуталін.

- тривалої дії відносяться сальметерол, формотерол, кленбутерол та бамбутерол.

- ультратривалої дії, першим представником яких є індакатерол.

Механізм дії. Механізм дії усіх бета-2-адреностимуляторів полягає у стимуляції β 2-адренорецепторів, які переважно знаходяться у гладкій мускулатурі бронхів, а також міометрію та кровоносних судин, шляхом активації внутрішньоклітинної аденілатциклази, яка утворює комплекс із G-протеїном, під впливом якого підвищується утворення циклічного АМФ та стимуляція протеїнкінази типу А, що призводить до розслаблення гладкої мускулатури внутрішніх органів. Селективні β 2-агоністи не руйнуються ферментом легеневою катехол-О-метилтрансферазою, тому мають триваліший період дії, і можуть застосовуватися як інгаляційно, так і перорально та парентерально. Фенотерол та формотерол є конкурентними антагоністами β 2-адренорецепторів, що забезпечує швидший початок дії препаратів, але й більшу ймовірність виникнення побічних ефектів (у тому числі «*синдрому рикошету*» - посилення бронхоспазму при перевищенні рекомендованих доз препарату, та підвищення толерантності до цих

лікарських препаратів). Сальбутамол та сальметерол є неконкурентними антагоністами β_2 -адренорецепторів, тому при їх застосуванні спостерігається повільніший початок дії у порівнянні з конкурентними антагоністами бета-адренорецепторів, але й менша кількість побічних ефектів навіть при тривалому застосуванні. Тривалий період дії сальметеролу та формотеролу обумовлений вищою ліпофільністю цих препаратів. Формотерол, на відміну від сальметеролу, має незначну ліпофільність, тому після проникнення у клітини дихальних шляхів препарат швидко дифундує у плазматичну мембрану, в якій створюється своєрідне депо формотеролу, з якого препарат проходить у міжклітинний простір та одночасно зв'язується з адренорецепторами гладких м'язів і ліпідами, що забезпечує як швидкий початок дії препарату (1-3 хвилини після інгаляції), так і довготривалість (до 12 годин) ефекту застосування формотеролу. Внутрішньоклітинний механізм дії сальметеролу дещо відрізняється від механізму дії інших β_2 -агоністів. Сальметерол у зв'язку з наявністю довгого ліпофільного салігінінового ланцюжка («хвоста» молекули) має дуже високу ліпофільність (у 10000 разів вищу за ліпофільність сальбутамолу). Під час проходження у клітини дихальних шляхів сальметерол швидко проникає у мембрани клітин та закріплюється біля структур суміжних із β_2 -адренорецептором, а довга ліпофільна частина молекули препарату зв'язується з неактивною частиною рецептора, що забезпечує тривалий ефект сальметеролу. Мембрани клітин дихальної системи стають своєрідним «депо» для препарату, із яких сальметерол повільно дифундує до клітин гладких м'язів дихальних шляхів. Під впливом β_2 -адреностимуляторів зменшується виділення медіаторів запалення із опасистих клітин (у тому числі виділення гістаміну та лейкотрієнів), зменшується проникність капілярів (що сприяє попередженню розвитку набряку слизової оболонки бронхів) та модуляція вироблення слизу бронхіальними залозами, що призводить до оптимізації мукоциліарного кліренсу. Але зниження виділення медіаторів запалення та зниження проникності капілярів при застосуванні β_2 -адреностимуляторів не супроводжуються зменшенням кількості клітин запалення у слизовій оболонці бронхів (у тому числі активованих - макрофагів, еозинофілів та лімфоцитів), що теоретично може призвести до посилення запального процесу в дихальних шляхах

(наприклад, при появі після застосування адреностимуляторів можливості зробити вільніших подих, і при цьому вдихнути велику кількість екзогенних алергенів). При інгаляційному застосуванні препарати групи діють практично лише на β_2 -адренорецептори бронхів та лише незначно впливають на адренорецептори в інших органах. Підвищення ефективності бета-2-адреностимуляторів при інгаляційному застосуванні спостерігається при сумісному застосуванні з інгаляційними кортикостероїдами та м-холінолітиками. Частина препаратів групи (неселективні адреностимулятори, а також сальбутамол і фенотерол) мають токолітичну дію, що призводить до зниження тонуусу і розслаблення гладких м'язів матки, та застосовуються при загрозі передчасних родів та істміко-цервікальній недостатності. Кленбутерол окрім властивостей бронхолітика має анаболічні властивості, та використовується для швидкого нарощування м'язової маси культуристами або для підтримання форми тіла сумісно з відвідуванням тренажерних залів.

Фармакокінетика. Більшість препаратів групи β_2 -адреностимуляторів добре всмоктуються при пероральному застосуванні, але біодоступність при пероральному застосуванні адреностимуляторів низька у зв'язку із наявністю у метаболізмі цих препаратів ефекту першого проходження через печінку. Основним шляхом застосування препаратів групи є інгаляційний, при якому при різних формах застосування (через небулайзер, вдихання сухого порошку або аерозолу) біодоступність препаратів складає від 5 до 38%. Виключення складає препарат із ультратривалою дією індакатерол, біодоступність якого при інгаляційному застосуванні складає 43%. Частина препаратів групи застосовується також парентерально, переважно внутрішньовенно, при цьому біодоступність препаратів складає 100%. Препарати групи погано зв'язуються з білками плазми крові (у середньому 14—25%). Більшість препаратів з групи β_2 -адреностимуляторів створюють високі концентрації у більшості тканин організму, проникають через плацентарний бар'єр та виділяються в грудне молоко. Метаболізуються препарати групи переважно в печінці, а також у інших тканинах організму під дією ферментів моноамінооксидази та катехол-О-метилтрансферази. Період напіввиведення з плазми препаратів групи варіює від 2 хвилин у ізопреналіну до 24 годин у

індакатеролу. Виводяться β 2-адреностимулятори з організму як із сечею, так і з калом, частково у вигляді неактивних метаболітів, частково у незміненому вигляді.

Показання до застосування. Основними показами до застосування β 2-адреностимуляторів є бронхообструктивні захворювання дихальної системи (бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, емфізема легень), при яких агоністи β 2-адренорецепторів застосовуються переважно інгаляційно, часто у комбінації з інгаляційними глюкокортикоїдами або м-холінолітиками. У випадку бронхообструктивних захворювань адреностимулятори можуть застосовуватися у небулайзерах, дозованих аерозолях та у вигляді дозованих сухих порошоків. Сальбутамол, фенотерол, орципреналін, гексопреналін та ізопреналін застосовуються також у акушерській практиці переважно внутрішньовенно при істміко-цервікальній недостатності, при загрозі передчасних пологів. Ізоксуприн застосовується переважно для лікування облітеруючих захворювань судин нижніх кінцівок (зокрема діабетичній ангіопатії, хворобі Рейно, облітеруючому ендартеріїті, облітеруючому атеросклерозі судин нижніх кінцівок), а також церебральному атеросклерозі та атеросклерозі судин сітківки. Кленбутерол застосовується також для швидкого нарощування м'язової маси культуристами або для підтримання форми тіла та схуднення сумісно з відвідуванням тренажерних залів.

Побічна дія. При застосуванні селективних бета-2-адреностимуляторів найчастіше спостерігаються тремор рук та тахікардія (найчастіше при застосуванні сальбутамолу). При застосуванні неселективних β 2-адреностимуляторів частіше спостерігаються побічні ефекти з боку серцево-судинної системи, викликані стимуляцією адренорецепторів міокарду та кровоносних судин - аритмії (у тому числі фібриляція передсердь, суправентрикулярна тахікардія та екстрасистолія), артеріальна гіпертензія або гіпотензія, явища ішемії міокарду. При тривалому неконтрольованому застосуванні β 2-адреностимуляторів може спостерігатися «синдром рикошету» - парадоксальний бронхоспазм при підвищенні дози препарату, а також підвищення толерантності до препаратів групи. Серед інших побічних ефектів частіше спостерігаються алергічні реакції у вигляді кропив'янки або висипань на шкірі, нудота, блювання, стоматит та фарингіт (внаслідок

подразнення слизових оболонок при інгаляційному застосуванні), збудження, судоми м'язів, метаболічні порушення (гіперглікемія, гіпокаліємія, гіперліпідемія, лактататацидоз).

Протипоказання. Бета-2-адреностимулятори протипоказані при підвищеній чутливості до препаратів групи, тахіаритміях, ішемічній хворобі серця, , декомпенсованому тиреотоксикозі та цукровому діабеті, вираженій серцевій недостатності, некоригованій артеріальній гіпертензії. З обережністю застосовуються препарати групи при печінковій та нирковій недостатності, епілепсії. В2-адреностимулятори не застосовується одночасно з бета-блокаторами у зв'язку із антагонізмом їх дії, а також із іншими адреностимуляторами у зв'язку із збільшенням ризику побічних ефектів. Препарати групи не застосовується із серцевими глікозидами у зв'язку із збільшенням ризику інтоксикації глікозидами, трициклічними антидепресантами та інгібіторами моноамінооксидази у зв'язку із ризиком розвитку гіпотонії.

Заборона використання у спортсменів. Деякі препарати з групи бета-2-адреностимуляторів, а саме сальбутамол, сальметерол та формотерол, заборонений для використання спортсменами під час змагань згідно рішення Всесвітнього антидопінгового агентства як стимулятори дихальної системи, а кленбутерол також і як препарат із анаболічною дією, і виявлення цих препаратів в організмі спортсменів під час змагань може служити причиною їх дискваліфікації. Але частина спортсменів, які хворіють бронхіальною астмою, мають дозвіл на використання сальбутамолу, формотеролу та сальметеролу (але не кленбутеролу) від Всесвітнього антидопінгового агентства.

3.2.2. М-ХОЛІНОЛІТИКИ

До м-холінолітиків відносяться речовини, що блокують м-холінорецептори в області закінчень парасимпатичних нервових волокон, результатом чого є розширення зіниць, параліч акомодатії, тахікардія, поліпшення AV провідності, зниження тонуусу бронхів, сечового міхура, ослаблення перистальтики кишечника, зменшення секреції залоз (бронхіальних і травних). М-холіноблокуючу активність мають деякі алкалоїди (атропін, скополамін), ряд напівсинтетичних і синтетичних сполук. Крім алкалоїдів, застосовують препарати беладони, дурману, блекоти.

Визначають не тільки переважність рецепторного впливу, але і проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (наявність центрального ефекту), тривалість дії і інші властивості, що в кінцевому рахунку, призводить до диференціювання показань до застосування. Природні алкалоїди, що відносяться до третинних амінів, добре всмоктуються в кишківнику, проходять через кон'юнктивальну мембрану й інші гістогематичні бар'єри, проникають в різні тканини і органи після абсорбції з місця введення. Четвертинні амонієві сполуки (метоцінія йодид, фуброгонія йодид та ін.) Не проходять через гематоенцефалічний бар'єр і використовуються в якості периферичних холинолитических засобів.

В останні роки виділені підтипи м-холінорецепторів (m1, m2, m3) і створені препарати вибіркової дії (пірензепін, іпратропію бромід і ін.), що знайшли застосування при захворюваннях шлунково-кишкового тракту і бронхіальній астмі.

Крім перерахованих груп, холіноблокуючою активністю володіють також антигістамінні препарати, антипсихотичні й антидепресивні засоби, тому що мають схожу хімічну структуру.

Іпратропію бромід є четвертинною амонієвою сполукою із антихолінергічними (парасимпатолітичними) властивостями.

Фармакодинаміка. Конкурентний антагоніст нейромедіатору ацетилхоліну. Він інгібує вагусні рефлексі за рахунок антагоністичної взаємодії з ацетилхоліном, медіатором, який забезпечує передачу імпульсу блукаючого нерва. Іпратропію бромід блокує мускаринові рецептори гладкої мускулатури трахеобронхіального дерева і пригнічує рефлекторну бронхоконстрикцію. Антихолінергічні засоби запобігають підвищенню внутрішньоклітинної концентрації циклічного гуанозин монофосфату (цГМФ), яке виникає внаслідок взаємодії ацетилхоліну з мускариновими рецепторами гладенької мускулатури. Препарат запобігає опосередкованій ацетилхоліном стимуляції чутливих волокон блукаючого нерва при впливі різних факторів. Цей ефект виявляється як при застосуванні препарату до початку дії подразнюючих факторів, так і при вже розвиненому процесі. Таким чином, препарат чинить як виражений бронхолітичний, так і профілактичний ефект. Зменшує секрецію залоз слизової оболонки носа і бронхіальних залоз.

У пацієнтів з бронхоспазмом, пов'язаним з хронічними обструктивними

захворюваннями легень (хронічний бронхіт та емфізема легень), після застосування іпратропію броміду відзначається значне покращання функції легень протягом 15 хвилин після прийому препарату (збільшення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) та середньої об'ємної швидкості форсованого видиху у середині (25-75 %) форсованої життєвої ємності легень (ОСФВ25-75 %) на 15 % та більше).

Бронхолітичний ефект препарату досягає максимуму до кінця першої години і зберігається в середньому протягом 5-6 годин після інгаляції.

Розширення бронхів після інгаляційного введення іпратропію броміду зумовлено переважно місцевою та специфічною дією препарату. Не виявлено негативного впливу іпратропію броміду на секрецію слизу у дихальних шляхах, мукоциліарний кліренс та газообмін.

Фармакокінетика. Терапевтичний ефект препарату проявляється шляхом місцевого впливу на дихальні шляхи. Абсолютна біодоступність після перорального прийому низька (приблизно 2 %). Напівперіод життя кінцевої елімінаційної фази становить приблизно 1,6 годин. Загальний кліренс активного інгредієнта - 2,3 л/хв. Приблизно 40 % кліренсу є реальним (0,9 л/хв) та 60 % - неренальним, головним чином, гепатометаболічним. Основні метаболіти, виявлені у сечі, незначно зв'язуються з мускариновими рецепторами. Ренальна екскреція незміненої активної речовини становить від 4,4 % до 13,1 % дози після пероральної інгаляції.

Препарат мінімально (менше 20 %) зв'язується з протеїнами плазми. Кумуляції активної речовини не виявлено. Не проникає крізь гемато-енцефалічний бар'єр.

Показання. Тривале лікування зворотного бронхоспазму, асоційованого з хронічними обструктивними порушеннями та хронічною бронхіальною астмою.

Протипоказання.

- гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія, тахіаритмія;
- I триместр вагітності;
- підвищена чутливість до атропіноподібних речовин і до неактивних компонентів препарату

Побічні реакції

З боку травної системи: сухість у роті, спотворення смаку, нудота, блювання, порушення моторики шлунково-кишкового тракту (запор, діарея).

З боку серцево-судинної системи: прискорене серцебиття, екстрасистолія, рідко – фібриляція передсердь, суправентрикулярна тахікардія, миготлива аритмія.

З боку дихальної системи: кашель, подразнення та біль у горлі, парадоксальний бронхоспазм, підвищення в'язкості мокротиння, ларингоспазм.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, тремор скелетних м'язів, знервованість.

З боку шкіри: шкірні висипання, свербіж, зменшення секреції потових залоз.

З боку органа зору: при потраплянні препарату до очей можуть спостерігатися порушення акомодатії, нечіткість зору, біль в очах, кон'юнктивіт, підвищення внутрішньоочного тиску (у хворих на закритокутову глаукому), розширення зіниць.

Алергійні реакції: кропив'янка, ексудативна мультиформна еритема, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк язика, губ, обличчя.

З боку сечовидільної системи: затримка сечі, порушення сечовипускання (особливо у пацієнтів з гіперплазією передміхурової залози).

3.2.3. КСАНТИНИ

Ксантини широко застосовують в лікуванні астми з початку ХХ століття, коли з'явилися відомості про те, що «міцна кава» знімає симптоми астми. До складу кави, чаю та шоколадних коктейлів входять природні ксантини, такі як кофеїн і теобромін. Основним ксантинами, використовуваним в клініці, є *теофілін*, який іноді входить до складу суміші, що складається з теофіліну і етілендіаміна (амінофілін). Також застосовують баміфіллін і еліксофеллін. Ксантини зазвичай вводять перорально, але вони швидко метаболізуються і мають короткий біологічний період напіввиведення. Це обмеження долається шляхом використання повільно метаболізуються препаратів, які досягають своєї максимальної концентрації в плазмі через 16-18 годину.

Фармакологія. Теофілін - активний релаксант гладкої мускулатури бронхів і,

отже, володіє бронходилатуючим дією. Цей ефект залежить від концентрації речовини в плазмі і, хоча у деяких хворих астмою теофілін надає бронходилатуючу дію в концентрації 5 мг/л, у більшості пацієнтів виразна бронходилатація спостерігається тільки при концентрації препарату в плазмі вище 10 мг/л. У діапазоні між 10 і 20 мг/л і, можливо, при більш високому рівні відзначається лінійний зв'язок між концентрацією теофіліну в плазмі та його бронхорозширюючим ефектом. Теофілін володіє й іншими фармакологічними властивостями, які можуть внести свій вклад в його лікувальну дію при бронхіальній астмі. Він стимулює бронхіальну мукоциліарну активність і відновлює порушений при астмі кліренс - він також знижує підвищену проникність мікросудин слизової дихальних шляхів. Фармакологічні ефекти теофіліну при астмі порівняні з такими у симпатоміметичних препаратів, причому прийнято вважати, що їх бронходилатуюча активність підсумовується. Однак вони відрізняються за впливом на бронхіальну реактивність, спровоковану алергеном, і за побічними ефектами. Теофілін надає мінімальний гальмівну дію на бронхоконстрикцію негайного типу після впливу алергену, але викликає майже повну блокаду сповільненій астматичної реакції. Теофілін також інгібує фосфодіестеразу і блокує аденозинові рецептори, але залишається неясною зв'язок цих ефектів з терапевтичною дією.

Побічні ефекти. Можливі побічні ефекти теофіліну серйозні, а терапевтична широта цього активного бронходилатуючого ефекту порівняно невелика. Найбільш суттєві побічні ефекти пов'язані з впливом на шлунково-кишковий тракт, серцево-судинну і центральну нервову системи. На початку лікування ентеральними формами теофіліну більшість хворих відчуває деякі кофеіноподобні симптоми, що включають дратівливість і нудоту. Ці симптоми зазвичай зникають через кілька днів, тому краще всього починати лікування з оптимальної дози теофіліну і поступово збільшувати її до досягнення терапевтичного рівня в межах від одного до двох тижнів. Кофеіноподібні побічні дії мало пов'язані з концентрацією теофіліну в плазмі. До найбільш серйозних побічних ефектів відносять нудоту, блювоту, печію, пронос, головний біль, дратівливість, безсоння, лихоманку, гіперглікемію, гіпотензію, серцеві аритмії, судоми, порушення мозкових функцій і

навіть смерть. Значно виражені побічні дії спостерігаються тільки при високих концентраціях у плазмі, зазвичай вище 35 мг/л, але такі симптоми, як порушення функцій шлунково-кишкового тракту, безсоння і серцеві аритмії, можуть виникати і в терапевтичному діапазоні концентрацій. Теофілін метаболізується в печінці, причому є індивідуальні відмінності.

3.3. ВИКОРИСТАННЯ НЕБУЛАЙЗЕРІВ

Інгаляційний шлях введення ліків є основним при бронхіальній астмі, оскільки ефективно створює високі концентрації препарату в дихальних шляхах і дозволяє звести до мінімуму системні небажані ефекти. Існують різні типи систем доставки: дозовані аерозольні інгалятори, порошкові інгалятори, небулайзери.

Сучасні небулайзери відрізняються від своїх історичних попередників за своєю конструкцією, технічними характеристиками, розмірами та ін., але принцип дії залишився тим самим: перетворення рідкого лікарського препарату в лікувальний аерозоль з певними характеристиками.

Абсолютними показаннями для небулайзерної терапії є:

- неможливість доставки лікарського препарату в дихальні шляхи ніяким іншим видом інгаляторів;
- необхідність доставки препарату в альвеоли;
- стан пацієнта, що не дозволяє використовувати ніякий інший вид інгаляційної терапії.

Небулайзер є єдиним способом доставки деяких ліків: для антибіотиків і муколітиків дозованих інгаляторів просто не існує. Інгаляційна терапія дітей до 2 років без використання небулайзерів практично неможлива.

Можна виділити кілька категорій хворих, для яких небулайзерна терапія є оптимальним рішенням:

- діти
- особи з розладами інтелекту
- особи зі зниженою реакцій
- хворі в стані загострення БА та ХОЗЛ
- частина літніх хворих

3.4. ІНГАЛЯЦІЙНІ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДИ

ГКС були синтезовані в кінці 40-х років минулого століття і спочатку існували виключно у вигляді системних препаратів (пероральні та ін'єкційні форми). Практично відразу почалося їх застосування при лікуванні важких форм бронхіальної астми, однак, незважаючи на позитивну відповідь на терапію, їх використання обмежувалося вираженими системними побічними ефектами: розвитком стероїдного васкуліту, системного остеопорозу, стероїд-індукованого цукрового діабету, синдрому Іценко-Кушинга та ін. Тому лікарі та пацієнти вважали призначення ГКС крайнім заходом, "терапією розпачу". Спроби інгаляційного застосування системних ГКС не мали успіху, оскільки незалежно від способу введення цих препаратів зберігалися їх системні ускладнення, а терапевтичний ефект був мінімальним. Таким чином, неможливо навіть розглядати використання системних глюкокортикостероїдів через небулайзер. Над вирішенням цієї проблеми працювали майже 30 років. Перша публікація про успішне застосування топічних стероїдів датована 1971 роком і стосувалася використання беклометазону дипропіонату при алергічному риніті, а в 1972 році цей препарат був успішно застосований для лікування бронхіальної астми.

В даний час ІГКС розглядаються в якості засобів першої лінії в терапії бронхіальної астми.

ІГКС є базисними, тобто основними препаратами в лікуванні всіх патогенетичних варіантів бронхіальної астми (БА) персистуючого перебігу, починаючи з легкого ступеня тяжкості.

Топічні форми практично безпечні та не викликають системних ускладнень навіть при тривалому застосуванні у високих дозах.

Тривала системна стероїдна терапія навіть невеликими дозами може сформувати ятрогенні хвороби. Слід враховувати, що препарати для контролю захворювання (базисна терапія) слід застосовувати щодня і тривало. Тому основна вимога до них - вони повинні бути не тільки ефективними, а й перш за все безпечними.

Протизапальний ефект ІГКС пов'язаний з їх інгібуючою дією на клітини запалення і їх медіатори, включаючи продукцію цитокінів, втручання в метаболізм

арахідонової кислоти та синтез лейкотрієнів і простагландинів, зниження проникності мікросудин, запобігання прямий міграції та активації клітин запалення, підвищення чутливості рецепторів гладкої мускулатури. ІГКС збільшують синтез протизапальних білків (ліпокортину-1), збільшують апоптоз і знижують кількість еозинофілів шляхом інгібування інтерлейкіну-5. Таким чином, ІГКС призводять до стабілізації клітинних мембран, зменшують проникність судин, покращують функцію рецепторів як шляхом синтезу нових, так і підвищуючи їх чутливість, стимулюють епітеліальні клітини.

ІГКС відрізняються від системних глюкокортикостероїдів своїми фармакологічними властивостями: ліпофільністю, швидкістю інактивації, коротким періодом напіввиведення з плазми крові. Важливо враховувати, що лікування ІГКС є місцевим (топическим), що забезпечує виражені протизапальні ефекти безпосередньо в бронхіальному дереві при мінімальних системних проявах. Кількість ІГКС, що доставляється в дихальні шляхи, буде залежати від номінальної дози препарату, типу інгалятора, наявності або відсутності пропеллента, а також техніки виконання інгаляції.

До ІГКС відносяться беклометазон дипропіонат (БДП), будесонід (БУД), флутиказонупропіонат (ФП), мометазону фууроат (МФ). Вони випускаються у вигляді дозованих аерозолів, сухої пудри, а також у вигляді розчинів для використання в небулайзера (Пульмікорт).

При використанні інгаляційних кортикостероїдів виникають певні занепокоєння, пов'язані з потенційною здатністю цих препаратів надавати системну дію. В цілому системна активність ІКС залежить від їх системної біодоступності, ліпофільності та обсягу розподілу, а також від ступеня зв'язку препарату з білками крові.

Системна біодоступність складається з:

- пероральної (залежить від абсорбції в шлунково-кишковому тракті та від вираженості ефекту "першого проходження" через печінку, завдяки чому в системний кровотік надходять вже неактивні метаболіти).
- Легеневої (залежить від відсотка потрапляння препарату в легені (що залежить від типу інгалятора), наявності або відсутності носія (кращі показники

мають інгалятори, що не містять фреон) і від абсорбції препарату в дихальних шляхах).

Загальна системна біодоступність ІКС визначається тією часткою препарату, яка потрапила в системний кровотік з поверхні слизової бронхів, і частиною проковтнутої частки, яка не була метаболізована при першому проходженні через печінку (оральна біодоступність). У середньому близько 10-50% препарату надає свою терапевтичну дію в легенях і в подальшому потрапляє в системний кровотік в активному стані. Ця фракція повністю залежить від ефективності легеневої доставки. 50-90% препарату проковтується, і кінцева системна біодоступність цієї фракції визначається інтенсивністю подальшого метаболізму в печінці.

Більшості хворих для досягнення контролю бронхіальної астми досить використовувати низькі або середні дози ІГКС, оскільки крива "доза-ефект" досить плоска для таких показників, як симптоми захворювання, параметри функції зовнішнього дихання, гіперреактивність дихальних шляхів. Перехід на високі та надвисокі дози значно не покращує контроль бронхіальної астми, але збільшує ризик розвитку побічних ефектів. Однак існує чіткий зв'язок між дозою ІГКС і профілактикою тяжких загострень бронхіальної астми. Отже, у ряду хворих з важкою астмою переважно тривале призначення високих доз ІГКС, які дозволяють зменшити або скасувати дозу пероральних ГКС (або уникнути їх тривалого застосування). При цьому профіль безпеки високих доз ІГКС явно більш сприятливий, ніж у пероральних ГКС.

Фармакодинаміка. Будесонід – це активний синтетичний глюкокортикоїд, що застосовується для лікування алергічних і запальних захворювань дихальних шляхів. Виявляє незначну мінералокортикостероїдну активність. Належить до препаратів пролонгованої дії з можливістю одноразового дозування. Будесонід характеризується місцевою протизапальною дією за рахунок високої ліпофільності і здатності проникати внутрішньоклітинно, зв'язуватися з глюкокортикоїдними рецепторами. Механізм дії будесоніду полягає в утворенні комплексів з глюкокортикоїдними рецепторами цитоплазми. Гормонрецепторні комплекси проникають у ядра клітин-мішеней (еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити), зв'язуються з ДНК і активують гени, які відповідають за продукцію ліпокортину.

Ліпокортин є інгібітором фосфоліпази A2 – ферменту, що пригнічує синтез медіаторів запалення: гістаміну, лейкотрієнів, цитокінів.

У тканинах дихальних шляхів будесонід утворює кон'югати з ефірами жирних кислот, які накопичуються в клітинах. Коли концентрація будесоніду в клітинах зменшується, стероїдні ефіри жирних кислот руйнуються під впливом ліпази. Будесонід, що вивільнився, здатний утворювати гормонрецепторні комплекси, які обумовлюють розвиток протизапальної дії препарату. Здатність будесоніду утворювати кон'югати із жирними кислотами пояснює механізм місцевої протизапальної активності уповільненого типу і високий рівень терапевтичної ефективності препарату.

Препарат має більшу спорідненість із глюкокортикоїдними рецепторами бронхів порівняно з беклометазону пропіонатом, відповідно має більш високу місцеву протизапальну і протиалергічну активність. Значне поліпшення показників функції зовнішнього дихання відзначається через кілька днів (7-10 днів) від початку лікування. Будесонід не впливає на гладку мускулатуру бронхів. Препарат зменшує гіперреактивність бронхів, пригнічує ранню фазу алергічної реакції (після досить тривалого застосування) і пізню фазу реакції, таким чином попереджаючи напади астми. Будесонід також зменшує бронхоспазм, спричинений фізичним зусиллям, холодним повітрям або сірчаним ангідридом.

Будесонід

Фармакокінетика. Препарат швидко абсорбується після інгаляційного застосування. 34 % застосованої дози осаджується в легенях. Абсолютна системна доступність становить 39 % введеної дози. Максимальні концентрації будесоніду в плазмі досягаються через 30 хв після інгаляції. Об'єм розподілу становить приблизно 2-3 л/кг. Метаболізм більшої частини будесоніду (приблизно 90 %) відбувається в печінці за участі ензиму CYP3A4, внаслідок чого утворюються метаболіти з низькою глюкокортикостероїдною активністю. Глюкокортикостероїдна активність основних метаболітів 6-бета-гідроксибудесоніду та 16-альфа-гідроксибудесоніду становить менше 1 % порівняно з активною речовиною. Приблизно 90 % прийнятої дози переходить у неактивний стан вже під час першого проходження через печінку. Метаболізм у

легенях незначний. У дорослих період напіввиведення препарату з плазми становить у середньому 2 години, у дітей – 1,5 години. Зв'язування будесоніду з білками плазми крові коливається від 85 до 90 %. Виводиться із сечею (70 %) і жовчю. Оскільки основна дія будесоніду відбувається в дихальних шляхах, немає даних про зв'язок між концентрацією препарату в плазмі та ефективністю його дії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Метаболізм будесоніду відбувається переважно за участю СYP3A4, внаслідок чого інгібітори цього ферменту, наприклад, кетоконазол та ітраконазол, можуть підвищувати системну експозицію будесоніду. Оскільки дані щодо дозування відсутні, рекомендується уникати супутнього застосування цих препаратів. Якщо це неможливо, інтервал між застосуванням цих лікарських засобів має бути якомога довшим. Слід також враховувати можливість зниження дози будесоніду. Існує ймовірність, що інші потужні інгібітори СYP3A4 також призводять до суттєвого підвищення рівня будесоніду в плазмі.

Обмежені дані щодо подібної взаємодії з високими дозами інгаляційного будесоніду демонструють, що при супутньому застосуванні ітраконазолу в дозі 200 мг один раз на добу введення інгаляційного будесоніду (одноразова доза 1000 мкг) призводить до суттєвого підвищення концентрації речовини у плазмі крові (в середньому у 4 рази).

У жінок, які одночасно приймали естрогени чи гормональні контрацептиви, підвищувалася концентрація будесоніду в плазмі крові та посилювався ефект кортикостероїдів, однак при застосуванні будесоніду разом із низькими дозами комбінованих пероральних контрацептивів цей ефект був відсутній.

Циметидин має нерізка виражений пригнічувальний вплив на печінковий метаболізм будесоніду, однак це явище не має клінічного значення.

Через можливе пригнічення функції надниркових залоз тест зі стимуляцією АКТГ (адено-кортикотропного гормону) для діагностики гіпофізарної недостатності може давати помилкові результати (низькі значення).

Особливості застосування. Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з активною або неактивною формою туберкульозу легень та грибковими або вірусними інфекціями дихальних шляхів.

Пацієнти без залежності від стероїдів. Терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 10 днів. Пацієнтам з надмірною продукцією слизового секрету в бронхах спершу можна застосовувати короткочасний (близько 2 тижнів) додатковий курс пероральних кортикостероїдів. Після курсу пероральних препаратів достатнім лікуванням може бути застосування будесоніду як монотерапії.

Пацієнти із залежністю від стероїдів. Починати перехід з пероральних стероїдів на будесонід можна, коли пацієнт перебуває у відносно стабільній фазі захворювання. У таких випадках приблизно протягом 10 днів будесонід використовують у комбінації з пероральним стероїдом у дозі, яку застосовували до того.

Після цього дозу пероральних стероїдів слід поступово зменшувати (наприклад, на 2,5 мг преднізолону чи еквівалента щомісяця), доки не буде досягнуто найнижчої можливої дози. У багатьох випадках можливе повне заміщення пероральних стероїдів будесонідом.

Під час *переходу з терапії пероральними стероїдами на будесонід* у більшості випадків спостерігається зменшення системної дії кортикостероїдів, що може призвести до появи симптомів алергії або артриту, таких як риніт, екзема та м'язово-суглобовий біль. При цих станах необхідно призначити специфічне лікування. У поодиноких випадках можливі такі симптоми, як стомленість, головний біль, нудота, блювання, які вказують на системну недостатність глюкокортикостероїдів. У таких випадках інколи може бути потрібне тимчасове підвищення дози перорального стероїду.

Як і у випадках з іншими видами інгаляційної терапії, безпосередньо після застосування дози може виникнути парадоксальний бронхоспазм. Якщо виникають тяжкі реакції, слід зробити переоцінку лікування та, за необхідності, розпочати альтернативну терапію.

У пацієнтів, яким була необхідна невідкладна терапія кортикостероїдами у високих дозах або тривале лікування інгаляційними кортикостероїдами у найвищій рекомендованій дозі, також існує ризик розвитку порушення функції надниркових залоз. У цих пацієнтів у разі тяжкого стресу можуть виникати симптоми

надниркової недостатності. У стресових ситуаціях чи на період планового оперативного втручання можна призначити додаткову системну кортикостероїдну терапію.

При застосуванні будь-якого інгаляційного кортикостероїду можуть виникати системні ефекти, особливо при призначенні високих доз протягом тривалого періоду. Ймовірність виникнення таких ефектів значно менша при застосуванні інгаляційних кортикостероїдів, ніж пероральних. Можливі системні ефекти включають синдром Іценка-Кушинга, кушингоїдні риси, пригнічення функції надниркових залоз, затримку росту у дітей, зниження мінеральної щільності кісток, катаракту і глаукому, рідше – ряд психологічних і поведінкових розладів, у тому числі психомоторну гіперактивність, порушення сну, занепокоєння, депресію або прояви агресії (особливо у дітей). Тому дозу інгаляційних кортикостероїдів слід титрувати до найменшої ефективної дози, при якій зберігається ефективний контроль бронхіальної астми.

Будесонід не призначений для швидкого усунення гострих епізодів бронхіальної астми, що вимагають застосування інгаляційних бронходилататорів короткої дії. Якщо у пацієнта лікування бронходилататорами короткої дії неефективне або якщо вони потребують більшої кількості інгаляцій, ніж звичайно, необхідне медичне втручання. У такій ситуації слід розглянути питання посилення звичайної терапії, наприклад, за рахунок збільшення дози інгаляційного будесоніду чи додавання бета-агоніста тривалої дії або призначення курсу пероральних глюкокортикостероїдів.

Зниження печінкової функції може впливати на виведення глюкокортикостероїдів з організму, оскільки зменшується швидкість виведення та збільшується системна експозиція. Необхідно враховувати про можливий розвиток побічних ефектів.

У пацієнтів, які застосовують високі дози екстреної кортикостероїдної терапії, або при тривалому лікуванні максимальною рекомендованою дозою інгаляційних кортикостероїдів може підвищуватися ризик порушення функції надниркової залози. У таких пацієнтів при сильному стресі можливе виникнення ознак і симптомів недостатності надниркових залоз. Потрібно розглянути

необхідність додаткового застосування системних кортикостероїдів у періоди стресу або при плановій операції. Ці пацієнти повинні бути проінструктовані про необхідність носити із собою карту, в якій зазначено, що їм може знадобитися стероїд. Лікування додатковими системними стероїдами або лікарським засобом Будесонід-Інтелі не слід припиняти раптово.

На тлі лікування інгаляційними кортикостероїдами може розвиватися кандидоз ротової порожнини. Ця інфекція може потребувати застосування відповідних протигрибкових препаратів, а для деяких пацієнтів може виникнути необхідність припинення лікування.

При застосуванні інгаляційних стероїдів пацієнтам слід промивати ротову порожнину водою після кожного введення дози, що зумовлено ризиком інфікування ротової частини глотки грибковою мікрофлорою.

Попередження: прийом будесоніду спортсменами може дати позитивний результат аналізу на допінг.

Діти Вплив на ріст. У дітей, яких протягом тривалого часу лікують інгаляційними кортикостероїдами, рекомендований регулярний моніторинг росту. Якщо ріст сповільнюється, терапію слід переглянути з метою зниження дози інгаляційного кортикостероїду до найнижчої можливої дози, при якій зберігається ефективний контроль бронхіальної астми. Користь від терапії кортикостероїдами слід ретельно зважити з урахуванням можливого ризику пригнічення росту. Крім того, важливо направити пацієнта на консультацію до дитячого пульмонолога.

Застосування будесоніду *під час вагітності* вимагає ретельного зважування користі для жінки порівняно з ризиком для плода. Інгаляційним глюкокортикостероїдам слід надавати перевагу над пероральними глюкокортикостероїдами з огляду на меншу вираженість системних ефектів при застосуванні у дозах, необхідних для досягнення однакового ефекту з боку органів дихання. Будесонід *проникає у грудне молоко*. Однак при застосуванні терапевтичних доз будесоніду не очікується жодного впливу на дитину, яка знаходиться на грудному годуванні. Будесонід можна застосовувати під час годування груддю. Підтримуюче лікування інгаляційним будесонідом (200 або 400 мкг двічі на добу) у жінок з бронхіальною астмою, які годують груддю, призводить

лише до незначної системної експозиції будесоніду у дітей, які знаходяться на грудному годуванні.

3.5. ПРЕПАРАТИ КРОМОГЛІЦЕВОЇ КИСЛОТИ

Препарати, які гальмують вивільнення та активність гістаміну та інших “медіаторів“ алергії та запалення. Використовують лише для профілактики нападів бронхіальної астми

Натрію кромоглікат належить до групи заміщених етиламінів, які перешкоджають дегрануляції сенсibiliзованих лаброцитів у слизовій оболонці бронхів та виділенню ними речовин – медіаторів (ПРСА, гістаміну, брадикініну, лейкотрієну), що викликають алергічне запалення. Завдяки цьому препарат запобігає бронхоспазму.

Основна фармакотерапевтична дія: мембраностабілізуюча, протиалергічна дія; стабілізує мембрани сенсibiliзованих гладких клітин; гальмує вхід іонів кальцію; дегрануляцію і вивільнення із них гістаміна, брадикініна, лейкотрієнів, простагландинів та ін. біологічно активних речовин; попереджує розвиток алергічних і запальних реакцій; бронхоспазма; інгібує хемотаксис еозинофілів; має властивість блокувати рецептори, специфічні для медіаторів запалення; тривале використання зменшує частоту приступів БА та полегшує її перебіг; знижує потребу в бронхолітичних препаратах і глюкокортикоїдах.

Фармакокінетика. Після інгаляції приблизно 10% препарату проникає уверхні дихальні шляхи. Інша частина видихається або проковтується та видаляється системою травлення. При цьому всмоктується лише 1% препарату, що надійшов до травного тракту. Період напіввиведення 1,5-2 год, в організмі не накопичується. Приблизно 65% зворотно зв'язується з білками плазми і не метаболізується. Виводиться у незміненому вигляді із сечею та калом.

Показання для застосування. Базисна терапія бронхіальної астми легкого та середнього ступеня тяжкості, профілактика нападів бронхіальної астми, які можуть бути викликані алергією, фізичним навантаженням, холодним повітрям, стресом або хімічними подразниками.

Спосіб застосування та дози. Оскільки лікування є профілактичним, дуже важливо, щоб застосування препарату було регулярним. Тривалість лікування

становить від 3 тижнів і більше, і визначається індивідуально для кожного хворого. Після досягнення оптимального терапевтичного ефекту можливий перехід на підтримуючу дозу, яка визначається індивідуально.

Побічна дія. Можливі дертя в горлі, рефлекторний кашель та бронхоспазм. Дуже рідко – ангіо невротичний набряк, кропив'янка, артеріальна гіпотензія, колапс, нудота.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Не застосовують дітям віком до 5 років.

Особливості застосування. є профілактичним препаратом і не застосовується для зняття нападу бронхіальної астми.

Не рекомендується раптово припиняти застосування препарату. Якщо виникає необхідність відмінити курс лікування, це слід зробити поступово, протягом тижня.

Застосування препарату дає змогу знизити дозу глюкокортикостероїдів, однак зниження дози повинно бути поступовим.

При застосуванні препарату під час вагітності слід дотримуватись обережності, особливо у першому триместрі вагітності. Кромоглікат натрію не потрапляє в грудне молоко і не спричиняє небажаного впливу на немовлят.

Не впливає на роботу зі складними механізмами та керування транспортом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Можна застосовувати разом з бронхолітичними засобами та глюкокортикостероїдами.

3.6. БЛОКАТОРИ ЛЕЙКОТРИЄНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ.

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст, зафірлукаст) - новий клас протиастматичних препаратів, місце й роль яких остаточно не визначені. У дихальних шляхах вони блокують дію лейкотрієнів, зокрема попереджаючи надлишкове утворення секрету в бронхах, набряк слизової оболонки, послабляючи гіперреактивність бронхів і бронхоспазм. Монтелукаст приєднується до терапії хворих на БА легкого та середнього ступенів тяжкості при неадекватному їх лікуванні інгаляційними кортикостероїдами та β_2 -адренорецепторами короткої дії. Також, для попередження алерген-індукованого бронхоспазму. Зафірлукаст

використовується також з профілактичною метою, може попереджувати розвиток БА.

При цьому антагоністи лейкотрієнових рецепторів неефективні для зняття приступів БА, не застосовуються при загостренні БА. Немає необхідності у зменшенні дози або у відміні кортикостероїдної терапії.

В останні роки були синтезовані 4 класу антлейкотрієнових препаратів:

- Прямі інгібітори 5-ліпооксигенази (зілеутон, АВТ-761 Z-D2138).
- Інгібітори активуючого протеїну (флап), що попереджають зв'язування білка з арахідонової кислотою (МК-886 МК-0591 ВАУх1005 та ін.)
- Антагоністи рецепторів сульфидопептидних (C4 D4 E4) лейкотрієнів (зафірлукаст, монтелукаст, пранлукаст, томелукаст, побілукаст, верлукаст та ін.)
- Антагоністи рецепторів лейкотрієнів В4 (U-75 302 та ін.)

Монтелукаст натрію - гігроскопічний, оптично активний, білий або майже білий порошок. Легко розчинний у етанолі, метанолі і воді; практично не розчиняється в ацетонітрилі. Молекулярна маса 608,18.

Фармакологічна дія - бронхолітична.

Селективно блокує лейкотрієнові рецептори. Специфічно пригнічує CysLT1-рецептори цистеїнілових лейкотрієнів (ЛТС4, ЛТД4 і ЛТЕ4) - найбільш потужних медіаторів хронічного персистуючого запалення, що підтримує гіперреактивність бронхів при бронхіальній астмі.

При прийомі всередину швидко і досить повно всмоктується: Стах досягається через 2-3 ч. Біодоступність становить 64-73%. У крові на 99% зв'язується з білками. Метаболізується в печінці. Виводиться головним чином з жовчю. Плазмовий С1 становить 45 мл / хв. Зменшує вираженість спазму гладкої мускулатури бронхіол і судин, набряку, міграцію еозинофілів і макрофагів; зменшує секрецію слизу і покращує мукоциліарний транспорт. Високоактивний при прийомі всередину. Бронхолітична дія розвивається протягом одного дня і тривало зберігається.

Показання. Профілактика та тривале лікування бронхіальної астми, включаючи попередження симптомів захворювання в денний і нічний час, лікування бронхіальної астми у пацієнтів з підвищеною чутливістю до

ацетилсаліцилової кислоти, попередження бронхоспазму, викликаного фізичним навантаженням. Купування симптомів сезонного і постійного алергічного риніту.

Побічна дія ЛЗ та ускладнення при застосуванні ЛЗ: головний біль, безсоння, стомлюваність, млявість, апатія, грипоподібні симптоми, ларингіт, синусит, отит, часті простудні захворювання у літніх хворих, артралгія, міалгія, біль у животі, диспепсичні явища, сухість у роті, сверблячка, жовтяниця, лікарський гепатит, алергійні реакції. *Протипоказання* для застосування ЛЗ: гіперчутливість, виражена печінкова й/або ниркова недостатність, вік до 6 років.

Зілеутон - селективний і оборотний інгібітор 5-ліпоксигенази, зменшує утворення сульфидопептидних лейкотрієнів (ЛТ) і ЛТВ₄. Встановлено, що цей препарат має бронхорозширюючу дію (його початок протягом 2-х годин, тривалість – 5 годин після прийому) і попереджає розвиток бронхоспазму, що викликається аспірином і холодним повітрям. У багатоцентрових подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих випробуваннях показано, що зілеутон, який призначається хворим з легкою та середнетяжелою астмою у добовій дозі 16-24 г протягом 1-6 місяців, зменшує вираженість денних і нічних симптомів захворювання, знижує потребу в глюкокортикоїдах і інгаляціях адреноміметиків. А також призводить до достовірного приросту ОФВ. Одноразовий прийом 800 мг препарату в порівнянні з плацебо попереджав появу труднощів носового дихання та чхання у пацієнтів з алергічним ринітом після інтраназального введення антигену.

Його особливістю є короткий період напіввиведення, що вимагає 4-кратного прийому протягом доби. Слід підкреслити, що зілеутон знижує кліренс теофіліну, тому при їх спільному використанні доза останнього повинна бути знижена. При тривалому застосуванні препарату необхідно контролювати у хворих рівень печінкових ферментів.

II. ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ.

1. Хронічна обструктивна хвороба легенів і бронхіальна астма. Коротка характеристика.

2. Механізми обструкції бронхів. Симптоми й діагностичні критерії синдрому бронхіальної обструкції.

3. Клінічна фармакологія бронходилататорів (адrenoагоністи, М-холінолітики, метілксантини).

4. Клінічна фармакологія лікарських засобів, що усувають запальний набряк слизової оболонки бронхів (глюкокортикоїди, кромони; препарати різних груп).

5. Шляхи та засоби симптоматичної терапії кашлю.

6. Симптоми й синдроми при ХОЗЛ і БА, які можуть лікуватися хворими самостійно за допомогою безрецептурних препаратів при консультативній допомозі провізора.

7. Особливості спеціальних лікарських форм для застосування у хворих з патологією органів дихання (спинхайлери, турбохайлери, небулайзери, аеропози та ін.), правила їх раціонального застосування.

9. Виписати в рецептах і написати показання до застосування: формотерол, сальбутамол, сальметерол, беродуал, серевент, теопек, хромоглікат натрію, беклометазон, будесонід, фліксотид, ацетилцистеїн, іпратропіум бромід, діазолін, кларитин, астемізол.

ІІІ. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА

1. Знайомство з тематичними хворими і аналіз ефективності терапії, що проводиться.

2. Курація хворого.

3. Корекція листів лікарських призначень.

4. Вирішення ситуаційних задач:

1. Хворий, 20 років, страждає БА на протязі 10 років. В останні місяці почастишали нічні пробудження від обмежень дихання (кілька разів на тиждень), денна потреба в бета-2-агоністах майже не змінилася, кількість денних нападів - у середньому менше 1 разу на день. Оцініть ситуацію. Дайте рекомендація з фармакотерапії. _____

2. Пацієнтка алергологічного відділення, 40 років, що страждає середньоважкою БА на протязі 8 років, виражає побоювання з приводу формування стероїдної

залежності в результаті тривалого застосування інгаляційного глюкокортикоїду (беклазон), мотивуючи свої страхи поновленням симптомів астми після скасування препарату. Дайте науково-обґрунтовані пояснення із цього приводу. _____

3. Хворий 3, 72 років, скаржиться на постійну задишку, виділення гнійного мокротиння зранку (1/3 склянки), погане перенесення фізичного навантаження. Курить на протязі 50 років. Викурює 1 пачку за 2 дні. Яке захворювання можна припустити у даного хворого? Запропонуйте план обстеження й попередній план фармакотерапії. _____

4. Хворому з важким персистуючим перебігом БА призначено беклазон у добовій дозі 1000 мкг/добу. Через кілька місяців такої терапії стан покращився, однак повний контроль над астмою досягнутий не був. Лікар порекомендував змінити беклазон на беродуал. Дайте оцінку тактиці лікаря. Відповідь обґрунтуйте. _____

5. Хворий 40 років пред'являє скарги на відчуття забруднення дихання через ніс, кашель, важке дихання, особливо видих. Хворий неспокійний, переляканий, мова його утруднена. Об'єктивно: хворий стоїть, опираючись руками на стіл, обличчя ціанотичне, експіраторна задишка. Перкусія легенів – короткий, з тимпанічним відтінком перкуторний звук, аускультация легенів: сухі хрипи (свистячі та дзижчачи), які вислуховуються на відстані. Відзначається сухий нападоподібний кашель. Який діагноз найбільш імовірний у даного хворого (правильну відповідь підкресліть)? 1.Хронічний бронхіт, загострення. 2.ХОЗЛ. 3.Позалікарняна пневмонія. 4.Бронхіальна астма. 5.Хронічний фарингіт.

Виберіть із нижченаведених лікарських засобів ті, які використовуються при лікуванні цього захворювання (правильну відповідь підкресліть).

1.Пеніцилін

8.Ефедрин

15.Анаприлін

2.Тетрациклін

9.Преднізолон

16.Сальбутамол

3.Гентаміцин

10.Гідрокортизон

17.Інгакорт

| | | |
|--------------|--------------|---------------|
| 4.Ріфампіцин | 11.Димедрол | 18.Інтал |
| 5.Еуфілін | 12.Піпольфен | 19.Атровент |
| 6.Теофедрин | 13.Тавегіл | 20.Бромгексин |
| 7.Адреналін | 14.Астемізол | 21.Геопек |

5. Проведіть корекцію листів лікарських призначень у хворих, що перебувають на стаціонарному лікуванні, вибравши найбільш раціональну терапію. Діагноз: Бронхіальна астма, середньоважкий персистуючий перебіг.

- | | |
|---|---|
| 1. Amprіoxi 0,5 По 1,0 г в/м 4 рази на добу | 6. Tab. Methylprednisoloni 0,004 По 2 таб. 2 рази/день у першій половині дня |
| 2. Sol. Euphyllini 2,4% - 10 ml По 10 мл в/в на 20 мл 20% р-ну глюкози | 7. Sol. Acetylcysteini 20% Інгаляції по 5 мл 3 рази на день |
| 3. Sol. Kalii iodidi 3% По 1 ст. ложці 6 раз на добу | 8. «Berotec» Інгаляції по 1 дозі 4 рази на добу |
| 4. «Budesonid» Інгаляції по 2 дози 4 рази на добу | 9. Sol. Pindololi 0,02% - 5 ml По 1 мл 2 рази на день |
| 5. Tab. «Codterpinum» По 2 таб. 2 рази на день | 10. Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1 ml По 1 мл п/ш 1 раз на добу |
- Діагноз: ХОЗЛ, II стадія.
- | | |
|---|--|
| 1. Gentamycini sulfatis 0,08 По 80 мг в/м 2 рази на добу | По 1 ст. ложці 3 рази на добу |
| 2. Amprіoxi 0,5 По 0,5 г 4 рази на добу в/м | 7. Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1 ml По 1 мл п/ш 1 раз на добу |
| 3. Trypsini crystallisati 0,001 Розчинити в 10 мл фіз. р-ну. для інгаляцій 2 рази на добу. | 8. Tab. Acidi ascorbinici 0,05 По 2 таб. 3 рази на день |
| 4. Sol. Albumini 5% - 10 ml По 100 мл в/в крапельно | 9. Lidasi 0,1 Розчинити в 10 мл фіз. р-ну для інгаляцій 2 рази на добу. |
| 5. Sol. Euphyllini 2,4% - 10 ml По 5 в/в 2 рази на добу | 10. Ipratropii bromidi Інгаляції по 2 дози 4 рази на добу. |
| 6. Sol. Kalii iodidi 3% | |

Діагноз: Бронхіальна астма, важкий персистуючий перебіг.

1. Ampicillini-natrii 0,5
По 0,5 в/м 3 р/д, в 2 мл 0,25% р-ну новокаїну
2. Tab. Sulfadimetoxini 0,5
По 1,0 г 2 рази на добу
3. «Salbutamol»
Інгаляції по 1 дозі 4 рази на добу
4. Sol. Kalii iodidi 3%
По 1 ст. ложці 6 раз на добу
5. Tab. Охасиліні-натрії 0,5
По 1 таблетці 6 раз на день
6. Tab. Bromhexini 0,008
По 1 таблетці 3 рази на день
7. Tab. Prednisoloni 0,005
По 3 таб. 2 рази на добу
8. Haemodesi 200 ml
По 200 мл в/в крап. 1 раз в 3 дні
9. Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2%- 1 ml
По 1 мл в/м 1 раз на добу
10. «Budesonid»
Інгаляції по 2 дози 4 рази на добу

IV. ПИТАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КІНЦЕВОГО РІВНЯ ЗНАНЬ.

1. Прогноз при ХОЗЛ, бронхіальній астмі.
2. Роль провізора в підвищенні ефективності терапії хворих пульмонологічного профілю.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна:

1. Фармакотерапія : учеб. для студ. фарм. фак. / О. В. Крайдашенко [и др.] ; под ред.: О. В. Крайдашенко, И. Г. Купновицкой, И. Н. Клища ; МОН, молодёжи и спорта Украины. - Вінниця : Нова книга, 2013. - 536 с.
2. Фармакотерапія : підруч. для студ. фарм. фак. / О. В. Крайдашенко [та ін.] ; за ред.: О. В. Крайдашенка, І. Г. Купновицької ; МОН України. - Вінниця : Нова книга, 2013. - 644 с.
3. Посібник до практичних занять з фармакотерапії / Крайдашенко О.В., Нальотов С.В., Кремзер О.О., Стець Р.В., Самура Б.Б., Хмельова А.В. Красько М.П. - Запоріжжя, 2007. – 257 с.
4. Крайдашенко О. В. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в гастроентерології : навч. посіб. для студ. ВМНЗ МОЗ України / О. В. Крайдашенко, О. О. Кремзер, О. А. Михайлик. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. - 148 с
5. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в ревматології : посіб. для студ. ВМЗ, лікарів, провізорів / М. П. Красько [та ін.]. - 2-ге вид., доопрац. та доп. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2015. - 317 с.

Додаткова:

1. Навчально-методичний посібник по самостійній роботі та виконанню контрольних робіт з фармакотерапії студентами заочної форми навчання / Крайдашенко О. В., Хмельова А. В., Кремзер О. О., Красько М. П., Главацький О. М., Воробйова О. О., Свинтозельський О. О. - Запоріжжя, 2010.-74 с.
2. Фармакотерапія. Посібник до практичних занять і підготовки до іспиту з фармакотерапії (для студентів фармацевтичного факультету заочної форми навчання) / Крайдашенко О.В., Красько М.П., Кремзер О.О., Хмельова А.В., Свинтозельський О.О., Воробйова О.О., Главацький О.М., Михайлик О.А.. -

Запоріжжя, 2011. - 332 с.

3. Фармакотерапія. Посібник до практичних занять і підготовки до іспиту з фармакотерапії (для студентів фармацевтичного факультету заочної форми навчання) / Крайдашенко О.В., Красько М.П., Кремзер О.О., Хмельова А.В., Свинтозельський О.О., Воробйова О.О., Главацький О.М., Михайлик О.А. - Запоріжжя, 2011. - 332 с.

4. Фармакотерапія. Посібник до практичних занять з фармакотерапії для студентів фармацевтичного факультету заочної форми навчання / О.В. Крайдашенко, Кремзер О.О., Красько М.П., Хмельова А.В., Свинтозельський О.О., Главацький О.М., Воробйова О.О., Михайлик О.А. - Запоріжжя, 2010. - 166 с.

5. Фармакотерапія. Практикум до практичних занять з фармакотерапії (для студентів фармацевтичного факультету заочної форми навчання). / Крайдашенко О.В., Красько М.П., Кремзер О.О., Хмельова А.В., Свинтозельський О.О., Воробйова О.О., Главацький О.М., Михайлик О.А. - Запоріжжя, 2011. - 13 с.

6. Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О. Фармакотерапія. Практикум для студентів 4 курсу фармацевтичного факультету (кредитно-модульня система). - Запоріжжя, 2013. - 198 с.

7. Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О. Фармакотерапія. Навчально-методичний посібник для студентів 4 курсу фармацевтичного факультету (кредитно-модульня система). - Запоріжжя, 2013. - 170 с.

8. Крайдашенко О.В., Самура Т.О. Фармакотерапія. Навчально-методичний посібник для практичних занять для викладачів фармацевтичного факультету. / Запоріжжя, 2014. - 96 с.

9. Крайдашенко О.В., Свинтозельський О.О., Саржевська А.В. Фармакотерапія. Посібник для практичних занять і підготовки до модульного контролю для студентів II фармацевтичного факультету. - Запоріжжя, 2014. - 328 с.