

**ФАРМАКОЛОГІЯ ПРОТИМІКРОБНИХ,  
ПРОТИПАЗИТАРНИХ І ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ.  
КИСЛОТИ, ЛУГИ, АНТИОКСИДАНТИ, РАДІОПРОТЕКТОРИ**

*Навчально-методичний посібник  
для самостійної роботи здобувачів вищої освіти  
за спеціальностями «Медицина» та «Педіатрія»  
другого (магістерського) рівня*

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Харківський національний медичний університет**

**ФАРМАКОЛОГІЯ ПРОТИМІКРОБНИХ,  
ПРОТИПАЗИТАРНИХ І ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ.  
КИСЛОТИ, ЛУГИ, АНТИОКСИДАНТИ, РАДІОПРОТЕКТОРИ**

*Навчально-методичний посібник  
для самостійної роботи здобувачів вищої освіти  
за спеціальностями «Медицина» та «Педіатрія»  
другого (магістерського) рівня*

**Харків**  
**ХНМУ**  
**2026**

*Затверджено  
Вченою радою ХНМУ.  
Протокол № 5 від 28.05.2026.*

**Авторський колектив:**

І. П. Дунаєва, О. В. Кривошопка, О. М. Дорошенко,  
О. М. Шаповал, О. І. Паутіна, Н. Г. Руда

**Рецензенти:**

*Я. О. Бутко* – д-р фарм. наук, проф. (Нац. фарм. ун-т).

*А. І. Курченко* – д-р мед. наук, проф. (Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця).

Ф24 Фармакологія протимікробних, протипаразитарних і протипухлинних засобів. Кислоти, луги, антиоксиданти, радіопротектори : навч.-метод. посіб. для самост. роботи здобувачів вищої освіти за спец. «Медицина» та «Педіатрія» другого (магістерського) рівня / І. П. Дунаєва, О. В. Кривошопка, О. М. Дорошенко та ін. Харків : ХНМУ, 2026. 72 с.

Навчально-методичний посібник призначений для опрацювання тем з дисципліни «Фармакологія». Видання містить систематизований виклад навчального матеріалу з фармакології протимікробних, протипаразитарних і протипухлинних лікарських засобів, а також кислот і лугів, антиоксидантів та радіопротекторів. У посібнику подано класифікацію препаратів, механізми дії, показання та протипоказання, основні побічні реакції, застереження щодо застосування і типові лікарські взаємодії. Матеріал структуровано за темами та доповнено контрольними питаннями, тестовими завданнями й ситуаційними задачами, що сприяють формуванню клінічного мислення та підготовці до підсумкового контролю.

Посібник може бути використаний під час підготовки тем дисципліни, які винесені на самостійне опрацювання, та входять до іспиту з фармакології.

УДК 615.277:615.28(075.8)

## ЗМІСТ

Перелік скорочень .....	4
Вступ .....	6
Питання вхідного контролю знань .....	8
Тема 1. Фармакологія детергентів. Антибактеріальні препарати природного походження .....	10
Тема 2. Принципи раціонального комбінування антибіотиків. Комбінації антибіотиків у подоланні антибіотикорезистентності .....	18
Тема 3. Антибіотики групи циклічних поліпептидів, глікопептидів. Фузидієва кислота. Антибіотики для місцевого застосування ..	25
Тема 4. Протитуберкульозні препарати. Раціональна комбінація препаратів для лікування різних видів туберкульозу залежно від локалізації .....	31
Тема 5. Протипухлинні лікарські засоби рослинного походження .....	40
Тема 6. Препарати лугів, кислот та солей лужних і лужноземельних металів .....	47
Тема 7. Радіопротектори та антиоксиданти .....	54
Еталони відповідей до ситуаційних задач і тестових завдань .....	62
Список рекомендованих джерел .....	70

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

<b>CRE</b>	– карбапенеморезистентні <i>Enterobacterales</i>
<b>CRAB</b>	– карбапенеморезистентний <i>A. baumannii</i>
<b>CYP450</b>	– ферментна система цитохрому P450
<b>D-Ala-D-Ala</b>	– D-аланіл-D-аланіновий фрагмент (мішень глікопептидів у пептидоглікані)
<b>ESBL</b>	– β-лактамаза розширеного спектра
<b>IMP</b>	– тип метало-β-лактамази до іміпенему
<b>KPC</b>	– карбапенемаза до <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<b>MBL</b>	– метало-β-лактамаза
<b>MRSA</b>	– метицилінорезистентний <i>S. aureus</i>
<b>NDM</b>	– Нью Делі метало-β-лактамаза
<b>OXA-48</b>	– карбапенемаза типу OXA-48
<b>PBP</b>	– пеніцилінзв'язувальний білок
<b>P-gp</b>	– P-глікопротеїн; ефлюксийний транспортер
<b>QT</b>	– інтервал QT (на ЕКГ)
<b>QTc</b>	– коригований інтервал QT
<b>SN-38</b>	– активний метаболіт іринотекану
<b>SpO<sub>2</sub></b>	– периферична сатурація киснем (пульсоксиметрія)
<b>VIM</b>	– Verona integron-encoded metallo-β-lactamase
<b>VRE</b>	– ентерококи, резистентні до ванкоміцину
<b>АБ</b>	– антибіотик
<b>АЛТ</b>	– аланінамінотрансфераза
<b>АСТ</b>	– аспартатамінотрансфераза
<b>АПФ</b>	– ангіотензинперетворювальний фермент
<b>АРТ</b>	– антиретровірусна терапія
<b>АТ</b>	– артеріальний тиск
<b>АФК</b>	– активні форми кисню
<b>БРА</b>	– блокатори рецепторів ангіотензину II
<b>ВАП</b>	– вентилятор-асоційована пневмонія
<b>ВІЛ</b>	– вірус імунодефіциту людини
<b>ВІТ</b>	– відділення інтенсивної терапії
<b>ВООЗ</b>	– Всесвітня організація охорони здоров'я
<b>Г6ФД</b>	– глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
<b>ГЕРХ</b>	– гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
<b>ГКС</b>	– глюкокортикостероїди
<b>Г-КСФ</b>	– гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор
<b>ГРВІ</b>	– гостра респіраторна вірусна інфекція
<b>ДКА</b>	– діабетичний кетоацидоз
<b>ЕКГ</b>	– електрокардіографія / електрокардіограма
<b>ІПП</b>	– інгібітори протонної помпи
<b>ІСШ</b>	– інфекції сечових шляхів
<b>КСФ</b>	– колоніестимулюючий фактор

<b>ЛОР</b>	– оториноларингологічний (ЛОР-органи)
<b>ЛПС</b>	– ліпополісахарид
<b>ЛС-ТБ</b>	– лікарсько-стійкий туберкульоз
<b>ЛТБІ</b>	– латентний туберкульоз (латентна форма туберкульозної інфекції)
<b>МАО</b>	– моноаміноксидаза
<b>МІК</b>	– мінімальна інгібуюча концентрація
<b>МНН</b>	– міжнародна непатентована назва
<b>НПЗП</b>	– нестероїдні протизапальні препарати
<b>ЗАК</b>	– загальний аналіз крові
<b>ПАР</b>	– поверхнево-активні речовини
<b>ПГ-КСФ</b>	– пегільований гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
<b>ПЛР</b>	– полімеразна ланцюгова реакція
<b>ПТП</b>	– протитуберкульозні препарати
<b>РР-ТБ</b>	– рифампіцин-резистентний туберкульоз
<b>РФ-ТБ</b>	– резистентна форма туберкульозу
<b>СІЗЗН</b>	– селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну
<b>СІЗЗС</b>	– селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
<b>ТБ</b>	– туберкульоз
<b>ФД</b>	– фармакодинаміка
<b>ФК</b>	– фармакокінетика
<b>ХХН</b>	– хронічна хвороба нирок
<b>ЦНС</b>	– центральна нервова система
<b>ЧАС</b>	– четвертинні амонієві сполуки
<b>ЧТБ</b>	– чутливий туберкульоз
<b>ШВЛ</b>	– штучна вентиляція легень
<b>ШКТ</b>	– шлунково-кишковий тракт
<b>ШКФ</b>	– швидкість клубочкової фільтрації

## ВСТУП

Навчально-методичний посібник з фармакології призначений для організації самостійної роботи студентів спеціальностей «Медицина» і «Педіатрія» з фармакології. Він спрямований на формування системного уявлення про лікарські засоби й клінічну логіку їх раціонального застосування. Розділи, подані у цьому посібнику, інтегрують кілька великих блоків курсу фармакології: протимікробні та протипаразитарні засоби, окремі аспекти протипухлинної терапії, а також препарати, що впливають на кислотно-лужний стан і електролітний гомеостаз, антиоксиданти та засоби радіаційного захисту. Така композиція тем відображає реальну міждисциплінарність клінічної практики, де лікар повинен одночасно враховувати етіотропні підходи, токсикологічні ризики, фармакокінетичні обмеження та наслідки взаємодій, що визначають безпечність лікування.

Концептуально посібник вибудовано на принципах доказової фармакології та клінічного мислення. Матеріал подається так, щоб студент не лише відтворював класифікації та механізми дії, а й умів застосувати знання в типових клінічних сценаріях: обґрунтовувати вибір групи й конкретного препарату, оцінювати ризики небажаних реакцій, прогнозувати та запобігати лікарським взаємодіям, визначати доцільність комбінованої терапії та критерії її оптимізації. Окремий акцент зроблено на практично значущих питаннях безпеки: корекції доз при порушенні функції нирок і печінки, оцінці ризиків кардіотоксичності, нейротоксичності, профілактиці ятрогенних ускладнень, а також на клінічно обґрунтованому моніторингу під час лікування.

Структура кожної теми уніфікована та спрямована на послідовне опанування матеріалу. Теоретичний блок містить класифікацію лікарських засобів і довідковий матеріал для таблиць із міжнародними непатентованими назвами, прикладами торгових назв, лікарських форм і типових дозувань. Поряд із цим систематизовано механізми дії та ключові фармакодинамічні ефекти, наведено клінічно важливі небажані реакції, показання та протипоказання, а також найбільш значущі взаємодії з іншими лікарськими засобами. З метою підвищення прикладної цінності посібника інформацію структуровано таким чином, щоб студент міг трансформувати її у практичні рішення: визначити, коли місцеве антимікробне лікування є достатнім, у яких ситуаціях потрібна системна терапія, які симптоми та лабораторні зміни вимагають термінового перегляду призначень. Контрольний блок кожної теми (питання, ситуаційні задачі, тестові завдання) забезпечує самоперевірку й підготовку до стандартизованих форматів оцінювання.

Зміст розділу охоплює питання, що мають високу частоту застосування у клініці та одночасно потребують високої фармакологічної грамотності. Протимікробна терапія розглядається не як перелік препаратів, а як система рішень,

що включає оцінку ймовірного збудника, вибір спектра дії, розуміння механізмів резистентності, принципи комбінування, а також підхід до оптимізації лікування після отримання мікробіологічних результатів. Важливим елементом є безпека антибіотикотерапії: попередження суперінфекцій, антибіотикоасоційованих ускладнень, контролю токсичності та раціонального використання ресурсів без зниження ефективності. Блок протитуберкульозних препаратів подано з фокусом на раціональні комбінації залежно від локалізації процесу та необхідність неперервності терапії, оскільки саме ці чинники визначають успішність лікування та запобігання формуванню стійкості.

Окреме місце відведено протипухлинним засобам рослинного походження як важливому пласту сучасної онкофармакології та прикладу того, як природні сполуки стали основою ефективних терапевтичних стратегій. Поряд із механізмами дії та клінічними підходами підкреслено типові токсичності та принципи підтримувальної терапії, що є критично важливими для безпечного ведення пацієнта. Розділ про кислоти, луги та солі лужних і лужноземельних металів формує базу для розуміння корекції кислотно-лужних і електролітних порушень, де помилки дозування або недооцінка взаємодій можуть мати негайні життєво небезпечні наслідки. Блок про антиоксиданти та радіопротектори узагальнює механізми ушкодження, принципи фармакологічного захисту, показання до застосування та моніторинг безпеки, з чітким розмежуванням засобів профілактичної дії та засобів, які використовують для зменшення наслідків після впливу шкідливого чинника.

Посібник може бути використаний як інструмент оволодіння обсягом тем курсу фармакологія, винесених на самостійну роботу студентів, а також для підготовки до семестрового контролю і іспиту з дисципліни. Уніфікована структура тем, акцент на доказовості, фармакологічній логіці та безпеці лікування сприяють засвоєнню матеріалу в межах компетентнісної моделі підготовки лікаря. Рекомендований порядок роботи з посібником передбачає поетапне опрацювання теоретичного блоку з паралельним заповненням конспекту (механізм дії, показання, ключові небажані реакції, взаємодії, моніторинг), після чого виконуються контрольні питання, ситуаційні задачі та тестові завдання. Такий підхід забезпечує не лише відтворення знань, а й формування навичок їх клінічного застосування, що є необхідною умовою безпечної та раціональної фармакотерапії.

## ПИТАННЯ ВХІДНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАТЬ

1. Що таке лікарський засіб і які основні вимоги до його безпечного застосування?
2. Чим відрізняється симптоматичне лікування від етіотропного?
3. Що таке фармакодинаміка і що вона вивчає?
4. Що таке фармакокінетика і які її основні етапи?
5. Що означає термін «побічна дія лікарського засобу»?
6. Які основні типи лікарських взаємодій виділяють (за рівнем: фармацевтичні, фармакокінетичні, фармакодинамічні)?
7. Чим відрізняється синергія від антагонізму?
8. Що означає термін «терапевтичне вікно»?
9. Що таке мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) і для чого її визначають?
10. Що означають категорії «чутливий», «проміжна чутливість», «підвищена експозиція», «резистентний» у результатах визначення чутливості?
11. Що таке антимікробні лікарські засоби?
12. На які основні групи поділяють антимікробні лікарські засоби за призначенням?
13. Чим відрізняються антисептики від дезінфектантів?
14. Що таке антибіотики і чим вони відрізняються від антисептиків?
15. Які основні принципи раціонального призначення антибіотиків?
16. Чому антибіотики не застосовують для лікування вірусних інфекцій?
17. Що таке емпірична антибіотикотерапія?
18. Що таке цільова антибіотикотерапія?
19. Що таке деескалація антибіотикотерапії?
20. У яких ситуаціях доцільно взяти матеріал на мікробіологічне дослідження до початку антибіотикотерапії?
21. Що таке антибіотикоасоційована діарея і який збудник найчастіше з нею пов'язаний?
22. Що таке суперінфекція і чому вона може виникати під час антибіотикотерапії?
23. Що таке колонізація і чим вона відрізняється від інфекції?
24. Які основні групи механізмів антибіотикорезистентності існують (загально)?
25. Що таке бета-лактамаза і чому вона важлива для вибору антибіотика?
26. Для чого в клініці використовують інгібітори бета-лактамаз у комбінації з бета-лактамними антибіотиками?
27. Що таке туберкульоз і який збудник його викликає?
28. Чому при активному туберкульозі зазвичай застосовують комбінацію кількох препаратів?

29. Розшифруйте аббревіатури ЛТБІ і ЛС-ТБ.
30. Які основні цілі лікування латентної туберкульозної інфекції?
31. Які побічні реакції під час протитуберкульозної терапії потребують негайного звернення до лікаря?
32. Що таке протипухлинні лікарські засоби і яка їх загальна мета застосування?
33. Які основні механізми протипухлинної дії (загально) ви можете назвати?
34. Чому під час протипухлинної терапії часто потрібний контроль загального аналізу крові?
35. Назвіть основні прояви токсичності протипухлинних препаратів.
36. Що таке мієлосупресія і чим вона небезпечна?
37. Що таке екстравазація під час внутрішньовенного введення і чому вона небезпечна для деяких препаратів?
38. Що таке кислоти і луги (з позиції кислотно-лужного стану організму)?
39. Яку роль відіграють електроліти калію, кальцію і магнію в роботі серця та нервово-м'язовій трансдукції?
40. Чому при порушенні функції нирок підвищується ризик побічних реакцій від деяких лікарських засобів?
41. Що таке радіопротектори і для чого їх застосовують?
42. Що таке антиоксиданти і який загальний принцип їх дії?

# Тема 1. ФАРМАКОЛОГІЯ ДЕТЕРГЕНТІВ. АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ

## 1. Актуальність вивчення теми.

Детергенти та інші поверхнево-активні антисептики посідають важливе місце у профілактиці та контролі мікробної контамінації в клінічній практиці. Їх мембранотропний механізм дії зумовлює ефективність при місцевому застосуванні для обробки шкіри й слизових оболонок, санації осередків інфекції, підготовки операційного поля, догляду за ранами та профілактики інфекційних ускладнень під час маніпуляцій. Коректний вибір концентрації, експозиції та способу застосування детергентів безпосередньо впливає на клінічний результат і безпеку, а також визначає ризик подразнення чи алергічних реакцій. Антибактеріальні препарати природного походження залишаються фундаментом етіотропної терапії багатьох бактеріальних інфекцій. Для майбутнього лікаря принциповим є розуміння їхніх механізмів дії, спектра активності, токсичності, фармакокінетичних особливостей і лікарських взаємодій. Це забезпечує раціональний вибір препарату й режиму дозування, мінімізує ризик небажаних реакцій та дозволяє безпечно призначати терапію вразливим групам пацієнтів (дітям, літнім, особам із коморбідністю та порушеннями функції нирок, печінки).

**Мета:** сформувати у студентів уявлення про класи детергентів як антисептиків (їх механізми, спектр дії, безпеку та взаємодії), ключові групи антибактеріальних препаратів природного походження (принципи вибору, типові небажані реакції та лікарські взаємодії).

## 2. Інформаційний матеріал.

### 2.1. Фармакологія детергентів.

#### 2.1.1. Визначення та загальна характеристика детергентів.

*Детергенти* – це поверхнево-активні речовини (ПАР), які знижують поверхневий натяг і здатні пошкоджувати ліпідні мембрани мікроорганізмів, що обумовлює антисептичний ефект. Найважливішими для медицини є катіонні ПАР (четвертинні амонієві сполуки та споріднені), оскільки вони мають виражену *мембранотропну дію*.

#### Класифікація

*За зарядом ПАР:*

- Катіонні: четвертинні амонієві сполуки (ЧАС) та споріднені (*бензалконію хлорид, декаметоксин, цетилпіридинію хлорид, деквалінію хлорид, мірамістин*).
- Аніонні (мила) – мають миючу та помірну протимікробну дію; важливі як гігієнічний компонент.
- Амфотерні / неіоногенні – частіше як допоміжні (емульгатори), інколи – у складі антисептичних композицій.

За клінічним застосуванням:

- Антисептики для шкіри, ран: *декаметоксин* (розчини), *октенідин* (композиції), *хлоргексидин* (катіонний антисептик з мембранотропністю).
- Антисептики для ротоглотки: *цетилпіридинію хлорид* (пастилки, спреї), *деквалінію хлорид* (таблетки для розсмоктування), *декаметоксин*.
- Спеціальні застосування (гінекологія, контрацепція): *бензалконію хлорид* у вагінальних формах.

### 2.1.2. Класифікація детергентів.

Клас	МНН	Торгові назви	Форми випуску	Дозування
Катіонні ПАР	<b>Декаметоксин</b>	Декасан. Септефрил	Розчин, таблетки для розсмоктування	0,2 мг/мл (0,02 %) розчини, 0,2 мг таблетки
ЧАС / катіонні ПАР	<b>Мірамістин</b>	Мірамістин	Розчин для зовнішнього застосування	0,01 % (0,1 мг/мл)
ЧАС / катіонні ПАР	<b>Цетилпіридинію хлорид</b>	Септолете	Пастилки, спрей (комбінації)	Пастилки 1,2 мг
ЧАС / катіонні ПАР	<b>Деквалінію хлорид</b>	Декатилен	Таблетки для розсмоктування (часто в комбінації з місцевим анестетиком)	0,25 мг деквалінію + + 0,03 мг дибукаїну / таблетки
ЧАС / катіонні ПАР	<b>Бензалконію хлорид</b>	Фарматекс. Еротекс	Вагінальні супозиторії / крем / таблетки (контрацептивні)	Супозиторії 18,9 мг
Катіонний антисептик (не ЧАС)	<b>Хлоргексидину біглюконат</b>	Хлоргексидин	Розчин для зовнішнього застосування	0,05 %
Катіонний антисептик (композиція)	<b>Октенідину дигідрохлорид + феноксіетанол</b>	Октенісепт	Розчин-спрей	Октенідин 0,001 % + феноксіетанол 2 %

**2.1.3. Механізм дії детергентів:** зв'язуються з негативно зарядженими компонентами бактеріальної клітинної оболонки та взаємодіють з ліпідами мембрани → підвищення проникності / фрагментація мембрани → лізис клітини.

**NB!** 1. Ефект детергентів частково знижується в присутності органічних забруднень.

2. Катіонні антисептики можуть інактивуватися аніонними мийними засобами.

### 2.1.4. Основні та побічні ефекти детергентів.

Основні ефекти: антисептичний (бактерицидний або бактеріостатичний залежно від концентрації), протигрибковий (для ряду засобів), протівірусний щодо оболонкових вірусів (для деяких катіонних ПАР).

Побічні: місцеве подразнення, печіння, сухість слизових, контактний дерматит, алергічні реакції; при частому застосуванні – дисбіоз слизових, уповільнення репарації (для окремих ситуацій). Для пастилок / спреїв – нудота, зміна смаку, подразнення ротоглотки; для форм із місцевими анестетиками (наприклад дибукаїн у Декатилені) – ризик оніміння слизової та травмування її під час їжі.

### 2.1.5. Показання та протипоказання детергентів.

Показання: санація шкіри і слизових при локальних інфекційно-запальних процесах, обробка ран, опіків; у формі пастилок, драже, таблеток для розсмоктування застосовуються для місцевого лікування інфекцій ротоглотки (фарингіт, ларингіт, стоматит, гінгівіт), бензалконію хлорид у формі вагінальних супозиторіїв для сперміцидної контрацепції.

Протипоказання: гіперчутливість до компонента, обмеження за віком для окремих форм (особливо пастилки / спреї через ризик аспірації), для деяких засобів – не застосовувати на великих площах пошкодженої шкіри без контролю лікаря.

### 2.1.6. Лікарські взаємодії.

- Фармацевтична / хімічна несумісність: катіонні ПАР (ЧАС) інактивуються аніонними детергентами (мило, деякі ПАР у гігієнічних засобах).
- Форми для розсмоктування: небажано поєднувати з одночасним прийомом їжі одразу після застосування (зниження контакту зі слизовою).
- Комбінації з місцевими анестетиками: потенціювання місцевого «оніміння» слизової → попередження пацієнта щодо гарячої їжі.

## 2.2. Антибактеріальні препарати природного походження.

### 2.2.1. Загальна характеристика.

*Природні антибіотики* – це засоби, первинно отримані з мікроорганізмів або продуктів їх метаболізму, або з рослинної сировини (фітопрепарати з антибактеріальною активністю). Практично важливо розрізняти:

- системні антибіотики мікробного походження (бета-лактами природні, макроліди, аміноглікозиди, глікопептиди тощо);
- рослинні антисептики (фітонцидні препарати) – зазвичай застосовуються місцево.

**NB!** В контексті глобальної кризи антибіотикорезистентності перспективною є розробка природних антимікробних платформ нового покоління – це бактеріофаги, ендолізини, антибактеріальні пептиди. Огляд клінічних досліджень фаготерапії 2024–2025 років і перші випробування ендолізинів підкреслюють повернення інтересу до природних антимікробних стратегій у відповідь на MDR-патогени (мультирезистентні мікроорганізми).

### 2.2.2. Класифікація.

Група	МНН	Торгові назви	Форми випуску	Дозування
Природні пеніциліни	<b>Бензилпеніцилін натрієва сіль</b>	Бензилпеніциліну натрієва сіль	Порошок для р-ну для ін'єкцій	1 000 000 ОД/флакон
Макроліди (природні)	<b>Еритроміцин</b>	Еритроміцин	Таблетки	250 мг або 500 мг/табл.
Аміноглікозиди (природні)	<b>Гентаміцин</b>	Гентаміцин	Розчин для ін'єкцій	40 мг/мл

Група	МНН	Торгові назви	Форми випуску	Дозування
Глікопептиди (природні)	<b>Ванкоміцин</b>	Ванкоміцин	Ліофілізат для інфузій	500 мг, 1000 мг/флакон (приклад)
Рослинні антисептики	<b>Хлорофіліпт (екстракт листя евкаліпта)</b>	Хлорофіліпт	Таблетки, розчини	Таблетки 12,5–25 мг
Рослинні алкалоїди з антисептичною дією	<b>Сангвіритрин</b>	Сангвіритрин	Розчин для зовнішнього застосування	0,2 %

### 2.2.3. Механізм дії.

- Бензилпеніцилін: інгібує синтез пептидоглікану клітинної стінки (РВР) → бактерицидний ефект, активніший щодо грам(+) збудників та деяких грам(–) коків за умови чутливості.
- Еритроміцин: зв'язування з 50S рибосомою → пригнічення транслокації → бактеріостатичний / бактерицидний (залежно від концентрації та збудника).
- Гентаміцин: зв'язування з 30S рибосомою → помилки зчитування / інгібіція ініціації → бактерицидний, важливий постантибіотичний ефект.
- Ванкоміцин: зв'язування з D-Ala-D-Ala попередниками пептидоглікану → → блокада синтезу клітинної стінки; активний проти грам(+) включно з MRSA за чутливості.

### 2.2.4. Основні та побічні ефекти протимікробних засобів природного походження.

- Бензилпеніцилін: алергічні реакції (анафілаксія), діарея, дисбіоз, при високих дозах – нейротоксичність (ризик розвитку судом).
- Еритроміцин: диспепсія, холестатичний гепатит (рідко); подовження інтервалу QT, що підвищує ризик аритмій.
- Гентаміцин: нефротоксичність і ототоксичність, нейром'язова блокада.
- Ванкоміцин: нефротоксичність, інфузійна реакція – синдром «червоної людини» при надто швидкому введенні, ототоксичність.

### 2.2.5. Показання та протипоказання.

#### Показання:

- Бензилпеніцилін: стрептококові інфекції, сифіліс тощо (за стандартами лікування).
- Еритроміцин: інфекції дихальних шляхів і шкіри при чутливості, як альтернатива при алергії до бета-лактамів (за показаннями).
- Гентаміцин: тяжкі інфекції, часто у комбінаціях (сепсис, ускладнені інфекції сечовивідних шляхів тощо) з урахуванням токсичності та моніторингу.
- Ванкоміцин: тяжкі грам(+) інфекції, підозра або при підтвердженні MRSA, резистентні ентерококи (за чутливості).

### Протипоказання:

- Для пеніцилінів – анамнез тяжких реакцій гіперчутливості.
- Для аміноглікозидів – виражена ниркова недостатність без можливості корекції, міастенія (ризик блокади).

- Для ванкоміцину – потреба в контролі швидкості інфузії та ниркової функції.

### **2.2.6. Лікарські взаємодії.**

- Бензилпеніцилін + бактеріостатичні (тетрацикліни або макроліди) – можливий антагонізм у деяких ситуаціях (не абсолютне правило, але концепт важливий).

- Еритроміцин – інгібітор CYP3A4: підвищує концентрації низки препаратів (ризик QT-продовження, токсичності).

- Гентаміцин + петльові діуретики або інші нефро- й ототоксичні препарати – посилення токсичності.

- Ванкоміцин + аміноглікозиди / інші нефротоксичні – підвищення ризику нефротоксичності.

### **2.2.7. Особливості застосування у різних вікових категоріях.**

- Літні люди: часто знижена швидкість клубочкової фільтрації → корекція доз (гентаміцин, ванкоміцин) і контроль креатиніну, діурезу.

- Вагітність: пеніциліни зазвичай розглядають як відносно безпечні; аміноглікозиди – лише за суворими показаннями, рішення завжди протокольне.

- Ниркова недостатність: критично для аміноглікозидів і ванкоміцину – інтервали / дози та моніторинг.

У **новонароджених і немовлят** бар'єрна функція шкіри та слизових менш зріла, що підвищує ризик місцевого подразнення і системної абсорбції при нанесенні антисептиків на великі площі, під оклюзію або при ушкодженій шкірі. Для обробки слизових оболонок у дітей пріоритет мають засоби з мінімальною резорбтивною дією та низькою подразнювальною здатністю. Аерозольні та спреї-форми для ротоглотки у малюків небажані через ризик ларингоспазму і аспірації, тому перевагу надають формам, що забезпечують контрольовану аплікацію та контакт зі слизовою. Системні антибактеріальні засоби природного походження у дітей дозують строго за масою тіла або площею поверхні тіла з корекцією при порушенні функції нирок або печінки.

При місцевому застосуванні антисептиків у **дітей** оцінюють місцеву переносимість (печіння, сухість, контактний дерматит), стан слизових оболонок, відсутність погіршення симптомів. При системній антибактеріальній терапії контролюють клінічну відповідь (температура тіла, інтоксикація, локальні симптоми), переносимість з боку травного тракту, ознаки алергічних реакцій. У разі триваліших курсів або факторів ризику доцільні показники загального аналізу крові та біохімічні

маркери функції печінки і нирок відповідно до протоколу лікування. Ознаками, що потребують негайної оцінки стану є розвиток системної інфекції (порушення свідомості, гемодинамічна нестабільність, виражена задишка, прогресуюча лихоманка), швидке поширення інфекційного процесу у м'яких тканинах, підозра на глибоке ураження або некротизуючу інфекцію, неможливість перорального прийому рідини через блювання та дегідратацію, ознаки тяжкої алергічної реакції. Для місцевої терапії окремим сигналом є різке посилення болю та набряку після нанесення засобу, що може вказувати на хімічне подразнення або неправильну концентрацію.

### **3. Контрольні питання для перевірки засвоєння матеріалу.**

1. Дайте визначення детергентам та поясніть, чому катіонні ПАР мають антисептичні властивості.
2. Поясніть різницю між антисептиком і антибіотиком (за місцем дії, показаннями, ризиками резистентності).
3. Назвіть представників ЧАС, які застосовують для ротоглотки, та їх типові лікарські форми.
4. Чому мило може знижувати ефективність деяких катіонних антисептиків?
5. Які основні небажані реакції місцевих антисептиків-детергентів?
6. Порівняйте механізм дії бензилпеніциліну та ванкоміцину.
7. У чому полягає клінічне значення інгібування СУР3А4 макролідами?
8. Назвіть ситуації, коли перевагу надають місцевим антисептикам перед системними антибіотиками.
9. Які лабораторні показники доцільно контролювати при терапії:
  - а) ванкоміцином;
  - б) гентаміцином?
10. Наведіть приклади рослинних препаратів з антибактеріальною активністю та їх показання до застосування.
11. Поясніть, чому фаготерапія та ендолізени розглядаються як перспективні природні антимікробні підходи.

### **4. Ситуаційні задачі.**

1. Пацієнт застосовує катіонний антисептик для місцевої обробки слизової оболонки ротової порожнини, але антисептичний ефект проявляється недостатньо. Після опитування лікарем було встановлено, що безпосередньо перед застосуванням пацієнт інтенсивно полоще рот мильною водою.

*Поясніть, у чому причина зниження ефективності та як скоригувати застосування антисептика?*

2. Пацієнт 24 років звернувся зі скаргами на біль у горлі, підвищення температури до 38,5 °С протягом 2 діб, слабкість. Під час огляду: гіперемія та набряк піднебінних мигдаликів, гнійні нашарування, болючі передні шийні лімфовузли, відсутність кашлю. Експрес-тест на стрептокок групи А позитивний. Лікар планує призначити бензилпеніцилін як препарат вибору. З анамнезу відомо: 4 роки тому після внутрішньом'язового введення пеніциліну з приводу ангіни протягом 20 хв з'явилися генералізована кропив'янка, свербіж, свистяче дихання, бронхоспазм, відчуття нестачі повітря. Стан потребував невідкладної допомоги. З того часу пацієнт уникає всіх антибіотиків пеніцилінового ряду. Інших алергій не зазначає.

1. *Який тип гіперчутливості найбільш імовірний у пацієнта та які клінічні ознаки вказують на високий ризик повторної тяжкої реакції?*

2. *Чи допустиме призначення бензилпеніциліну або інших бета-лактамів без додаткового обстеження? Обґрунтуйте.*

3. *Запропонуйте раціональну заміну антибактеріального засобу для лікування стрептокової інфекції з урахуванням анамнезу негайної реакції.*

3. Пацієнту з тяжкою інфекцією, спричиненою грампозитивною флорою, розпочато терапію ванкоміцином. У зв'язку з тяжкістю стану додатково призначено гентаміцин, а також діуретик. На 3–4-у добу лікування відзначається зростання рівня креатиніну в сироватці крові та поява скарг на шум у вухах (тинітус).

*Поясніть механізм розвитку ускладнення терапії.*

## **5. Тестові завдання.**

*Оберіть одну правильну відповідь.*

1. Який механізм антимікробної дії катіонних детергентів (ЧАС) є провідним?

A. *Інгібування ДНК-гірази.*

B. *Блокада синтезу фолієвої кислоти.*

C. *Порушення цілісності цитоплазматичної мембрани.*

D. *Інгібування синтезу пептидоглікану шляхом зв'язування з пеніцилін-зв'язуючими білками.*

E. *Блокада 30S рибосоми.*

2. Пацієнт отримує еритроміцин. Яке ускладнення найбільш імовірне при поєднанні з препаратами, що подовжують QT, або при значущих лікарських взаємодіях?

A. *Гостра наднирникова недостатність.*

B. *Поліневропатія.*

C. *Шлуночкова тахікардія типу torsades de pointes.*

D. *Гіперкальціємія.*

E. *Метгемоглобінемія.*

3. Для якого антибіотика природного походження найбільш характерними побічними ефектами є нефро- та ототоксичність?

- A. Бензилпеніцилін.*
- B. Еритроміцин.*
- C. Лінезолід.*
- D. Амоксицилін.*
- E. Гентаміцин.*

4. У якого препарату механізм дії пов'язаний зі зв'язуванням D-Ala-D-Ala попередників пептидоглікану?

- A. Бензилпеніцилін.*
- B. Ванкоміцин.*
- C. Еритроміцин.*
- D. Гентаміцин.*
- E. Сульфаметоксазол.*

5. Яка умова найкраще пояснює зниження ефективності місцевого катіонного антисептика при одночасному використанні мила?

- A. Антагонізм на рівні рибосом.*
- B. Формування хелатів з кальцієм.*
- C. Інактивація катіонної ПАР аніонними детергентами.*
- D. Індукція бета-лактамаз.*
- E. Активація ефлюкс-помп.*

## **Тема 2. ПРИНЦИПИ РАЦІОНАЛЬНОГО КОМБІНУВАННЯ АНТИБІОТИКІВ. КОМБІНАЦІЇ АНТИБІОТИКІВ У ПОДОЛАННІ АНТИБІОТИКО-РЕЗИСТЕНТНОСТІ.**

### **1. Актуальність вивчення теми.**

Антибіотикорезистентність асоціюється зі зростанням частоти терапевтичних невдач, подовженням тривалості госпіталізації та підвищенням показників летальності. У низці клінічних сценаріїв емпірична або цільова монотерапія може бути недостатньою, що обґрунтовує застосування комбінованих режимів з метою: забезпечення адекватного охоплення ймовірного спектра збудників до отримання результатів мікробіологічної верифікації, досягнення синергізму, нейтралізації або обходу окремих механізмів резистентності, зменшення ймовірності селекції та домінування стійких субпопуляцій у вогнищі інфекції.

**Мета:** сформувати у студента вміння обґрунтовано обирати антибіотикотерапію з урахуванням клінічного діагнозу, локалізації інфекції, ймовірних збудників і механізмів резистентності; оцінювати ризики токсичності та лікарських взаємодій.

### **2. Інформаційний матеріал.**

#### **2.1. Ключові терміни.**

*Емпірична терапія* – старт лікування до ідентифікації збудника та визначення чутливості.

*Етіотропна терапія* – корекція антибіотиків за результатами посіву / ПЛР / антибіотикограми.

*Синергія* – комбінований ефект більший за суму ефектів окремих препаратів.

*Антагонізм* – комбінований ефект менший, ніж очікуваний, потенційно клінічно значущий при тяжких інфекціях.

*Адитивна (сумаційна) взаємодія* – ефект комбінації дорівнює сумі ефектів компонентів.

*Деескалація* – перехід від препарату(ів) широкого спектра до вузькоспектрової терапії при стабілізації та/або ідентифікації збудника.

*Фенотипи резистентності* – це сукупність відтворюваних, експериментально визначених ознак несприйнятливості (susceptibility profile) мікроорганізму до антимікробних препаратів, що проявляються як конкретний патерн мінімальних інгібуючих концентрацій (MIC) у стандартизованих тестах чутливості.

Приклади фенотипів:

- DTR (difficult-to-treat resistance);
- CRE (carbapenem-resistant *Enterobacterales*);
- CRAB (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*);

- ESBL (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase);
- KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase);
- OXA-48 (карбапенемаза типу OXA (клас D));
- MBL (metallo- $\beta$ -lactamase);
- NDM / VIM/IMP (New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase / Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase / active on imipenem)

## 2.2. Класифікація підходів до комбінування антибіотиків.

*За метою:* розширення спектра (полімікробні інфекції; тяжкий сепсис до уточнення збудника), синергія (ендокардит, інфекції з високим бактеріальним навантаженням), блокада резистентності ( $\beta$ -лактам + інгібітор  $\beta$ -лактамаз, комбінації проти MBL), профілактика резистентності (протитуберкульозні схеми).

*За організацією призначення:* фіксовані комбінації (один препарат з кількома діючими речовинами), комбінації окремих препаратів.

*За фармакодинамічною взаємодією:* синергічні, адитивні, індиферентні, антагоністичні.

*За тривалістю:* короткочасна стартова комбінована терапія (приблизно 24–72 год) з подальшим звуженням спектра та/або переходом на монотерапію після отримання мікробіологічних даних і оцінки клінічної відповіді; тривале застосування комбінації лише за чітко визначених показань (наприклад, при ентерококовому ендокардиті, де комбінація використовується для досягнення бактерицидного ефекту).

## 2.3. Приклади комбінованих препаратів.

Групи	МНН	Торгові назви	Лікарські форми	Типові дози для дорослих	Примітка
Пеніцилін + + інгібітор $\beta$ -лактамаз	<b>Амоксицилін / клавуланова кислота</b>	Аугментин. Амоксиклав. Флемоклав. Солютаб	Таблетки, порошок для суспензії, порошок для розчину для інфузій	Per os 875/125 мг кожні 12 год або 500/125 мг кожні 8 год; в/в 1,2 г кожні 8 год (за тяжкого перебігу)	Переважно при інфекціях ЛОР / дихальних шляхів, шкіри / м'яких тканин, біліарних та одонтогенних інфекціях, неефективний проти AmpC / карбапенемаз, MRSA
Пеніцилін + + інгібітор $\beta$ -лактамаз	<b>Ампіцилін / сульбактам або султаміцилін</b>	Унасин (в/в). Сулбацин / ампісульбін	Порошок для ін'єкцій; таблетки (султаміцилін)	В/в 1,5–3,0 г кожні 6 год (корекція при нирковій недо- статності)	Корисний при інтраабдомінальних, гінекологічних, аспіраційних інфекціях; активність сульбактаму проти <i>Acinetobacter</i>
Антисиньогнійний пеніцилін + + інгібітор $\beta$ -лактамаз	<b>Піперацилін / тазобактам</b>	Тазпен. Тазамакс	Порошок для інфузій	4,5 г в/в кожні 6– 8 год; за тяжких інфекцій бажана продовжена інфузія	Широкий спектр (включно з <i>Pseudomonas</i> , анаеробами). Не активний проти карбапенемаз (KPC/NDM).

Групи	МНН	Торгові назви	Лікарські форми	Типові дози для дорослих	Примітка
Цефалоспорин + інгібітор β-лактамаз (сульбактам)	<b>Цефоперазон / сульбактам</b>	Сульперазон	Порошок для ін'єкцій / інфузій	2–4 г/добу, в/в у 2 введення	При інтраабдомінальних і госпітальних інфекціях, враховувати ризик гіпопротромбінемії / кровотеч (цефоперазон)
Цефалоспорин + інгібітор β-лактамаз (авібактам)	<b>Цефтазидим / авібактам</b>	Завіцефта	Порошок для концентрату розчину для інфузій	2 г/0,5 г в/в кожні 8 год (інфузія 2 год); корекція при зниженій ШКФ	Активний проти багатьох CRE (KPC), OXA-48; НЕ покриває MBL (NDM/VIM/IMP) без додаткових схем
Цефалоспорин + інгібітор β-лактамаз (тазобактам)	<b>Цефтолозан / тазобактам</b>	Зербакса	Порошок для інфузій	1 г/0,5 г в/в кожні 8 год, корекція при нирковій недостатності	Висока активність проти <i>Pseudomonas</i> (у т.ч. деяких MDR). Не активний проти карбапенемаз
Комбінація проти MBL-продуцентів (оф-лейбл/схема)	<b>Цефтазидим/ авібактам + азтреонам</b>	Завіцефта + азтреонам	В/в інфузії обох препаратів	Дози згідно з інструкцією кожного препарату, синхронізація інфузій, корекція за ШКФ	Раціональна схема при MBL (NDM/VIM/IMP): авібактам блокує супутні серинові β-лактамази, азтреонам стійкий до гідролізу MBL
Синергія при ентерококовому ендокардиті	<b>Ампіцилін + цефтріаксон (подвійна β-лактамна терапія)</b>	Ампіцилін + Роцефін / цефтріаксон	В/в (обидва препарати)	Ампіцилін 2 г кожні 4 год + цефтріаксон 2 г кожні 12 год	Перевага: синергія без аміноглікозидної нефротоксичності. Показання вузькі ( <i>E. faecalis</i> )
Синергія / розширення спектра при тяжкому сепсисі	<b>Антисиньогнійний β-лактам + аміноглікозид</b>	Піперацилін/ тазобактам або цефепім + амікацин / гентаміцин	В/в	β-лактам у повній дозі + амікацин 15–20 мг/кг 1 р/добу (орієнтовно) з терапевтичним моніторингом	Комбінація на старті при високому ризику MDR <i>Pseudomonas</i> / септичному шоку, за стабілізації – деескалація та відміна аміноглікозиду (зазвичай 48–72 год)

#### 2.4. Механізми дії та фармакодинамічне обґрунтування комбінацій.

Комбінування антибіотиків не є «механічним» додаванням другого препарату. Воно має базуватися на розумінні мішені, спектра активності, механізмів резистентності та фармакокінетичних (ФК) і фармакодинамічних (ФД) параметрів.

**β-лактам + інгібітор β-лактамаз (BL/BLI):** інгібітор інактивує β-лактамази (класу А/С або частково D залежно від молекули), захищаючи β-лактам і відновлюючи його активність.

**Цефтазидим / авібактам + азтреонам при MBL:** азтреонам не гідролізується MBL, але може руйнуватися іншими β-лактамазами, в свою чергу авібактам пригнічує супутні серинові β-лактамази, забезпечуючи клінічну активність комбінації.

**β-лактам + аміноглікозид:** β-лактам пошкоджує клітинну стінку → полегшує проникнення аміноглікозиду → посилення бактерицидності (особливо при ендокардиті та сепсисі).

**Подвійна β-лактамна терапія (ампіцилін + цефтріаксон при *E. faecalis*):** насичення різних РВР → синергія без потреби у нефротоксичному аміноглікозиді.

Важливість ФК/ФД: для β-лактамів ключове – час вище МІК, тому пролонговані інфузії можуть бути більш значущими при додаванні другого препарату.

## **2.5. Основні та побічні ефекти.**

*Загальні* для багатьох антибіотиків: алергічні реакції (включно з анафілаксією), антибіотикоасоційована діарея (*Clostridioides difficile*), дисбіоз слизових.

*β-лактами:* висип, гастроінтестинальні симптоми, підвищення печінкових ферментів; у високих дозах або при нирковій недостатності – ризик нейротоксичності у вигляді енцефалопатії, судом (особливо для цефепіму).

*Аміноглікозиди* (у комбінаціях): нефротоксичність, ототоксичність, нейром'язова блокада. Ризик побічних ефектів зростає при дегідратації, одночасному застосуванні з петльовими діуретиками, ванкоміцином та при тривалій терапії.

*Рифампіцин* (часто як антибіотик для біоплівки у комбінаціях при стафілококових протез-асоційованих інфекціях): гепатотоксичність, забарвлення біологічних рідин, численні лікарські взаємодії.

## **2.6. Показання і протипоказання.**

Показання: септичний шок, тяжкий сепсис до уточнення збудника (короткочасна емпірична комбінація з подальшою деескалацією); полімікробні інфекції (інтраабдомінальні, діабетична стопа, аспіраційна пневмонія) – для перекриття грам(+) / грам(-) / анаеробів; підозра / підтвердження MDR/XDR патогенів, коли монотерапія з високою ймовірністю неефективна (наприклад MBL-продуценти, CRAB); специфічні показання до комбінування: ентерококовий ендокардит (подвійна β-лактамна терапія або β-лактама + аміноглікозид).

Протипоказання: неускладнені інфекції без факторів ризику резистентності – перевага монотерапії вузького спектра; відомий збудник і чутливість до одного препарату (комбінація не покращує результат, підвищує токсичність); тяжка β-лактамна алергія – протипоказання до більшості бета-лактамів.

## **2.7. Лікарські взаємодії.**

Аміноглікозиди + петльові діуретики (фуросемід) → підвищення ризику ототоксичності.

Аміноглікозиди + ванкоміцин / амфотерицин В / контрастні речовини → зростання нефротоксичності.

Рифампіцин – потужний індуктор CYP450 і P-gp → зниження ефективності пероральних контрацептивів, антикоагулянтів (варфарин), протисудомних, антиретровірусних тощо.

Макроліди / фторхінолони (як компоненти комбінацій) + інші препарати, що подовжують QT → ризик torsades de pointes (аритмія типу «пірует»).

Антагонізм: поєднання бактеріостатичних (тетрацикліни, макроліди) з  $\beta$ -лактамами потенційно знижує бактерицидність при деяких тяжких інфекціях (клінічна значущість залежить від ситуації).

## 2.8. Особливості застосування у педіатричній практиці.

У дітей фармакокінетика багатьох антибактеріальних засобів істотно змінюється з віком: у **немовлят** нижча швидкість метаболізму та ниркового виведення, у **дітей дошкільного віку** інколи вищий кліренс окремих препаратів, що підвищує ризик неоекспозиції при «дорослих» схемах. Комбінована терапія у педіатрії показана тоді, коли вона має чітко визначену мету: швидке перекриття ймовірного спектра збудників у тяжких станах до отримання результатів мікробіології або досягнення синергії у визначених нозологіях. У дітей із порушеною функцією нирок або поліорганною дисфункцією ризик токсичності комбінацій суттєво вищий. Моніторинг антимікробної терапії обов'язково включає: перегляд антибактеріальної терапії через 48–72 год з оцінкою відповіді та деескалацією. Для потенційно токсичних комбінацій контролюють функцію нирок, слух (за клінічними показаннями), загальний аналіз крові при ризику мієлосупресії, а також клінічні ознаки токсичності. При застосуванні препаратів із вузьким терапевтичним вікном доцільний терапевтичний лікарський моніторинг концентрацій за локальними протоколами. До ознак, які сигналізують про необхідність корекції терапії належать: відсутність клінічної відповіді або погіршення через 48–72 год, нові ознаки органної дисфункції, прогресуюча нефротоксичність, тяжка діарея з ознаками зневоднення, підозра на інфекцію, асоційовану з *Clostridioides difficile*, ознаки тяжкої алергічної реакції, порушення серцевого ритму на тлі препаратів із проаритмогенним потенціалом.

### **NB! Помилки, які найчастіше призводять до ускладнень:**

1. Призначення двох препаратів «про всяк випадок» без чіткої мети (спектр / синергізм / блокада резистентності).

2. Відсутність переходу від препарату широкого спектра до препарату вузького спектра після отримання мікробіологічних даних або при клінічному покращанні.

3. Комбінації з високою нефротоксичністю без моніторингу (аміноглікозид + ванкоміцин + діуретик тощо).

4. Неузгодженість дозування при схемах проти MBL (наприклад, цефтазидим / авібактам + азтреонам) та ігнорування корекції за ШКФ (швидкість клубочкової фільтрації).

### 3. Контрольні питання для перевірки засвоєння матеріалу.

1. Назвіть основні клінічні цілі комбінованої антибіотикотерапії та наведіть по одному прикладу для кожної.
2. Поясніть відмінності між синергією, адитивністю, індиферентністю та антагонізмом. Коли антагонізм має найбільшу клінічну значущість?
3. У яких клінічних ситуаціях емпірична комбінація виправдана, а коли є проявом поліпрагмації?
4. Чому пролонгована інфузія  $\beta$ -лактамів може бути альтернативою необгрунтованому додаванню другого антибіотика?
5. Надайте обґрунтування схеми цефтазидим / авібактам + азтреонам при MBL-продуцентних *Enterobacterales*.
6. Назвіть основні небажані ефекти аміноглікозидів та умови, що підвищують ризик побічної дії.
7. Коли подвійна  $\beta$ -лактамна терапія є раціональною? Наведіть показання і типові компоненти.
8. Поясніть принцип деескалації та критерії, за яких її потрібно виконати.

### 4. Ситуаційні задачі.

1. Пацієнт 62 років госпіталізований з гострим пієлонефритом і ознаками сепсису. В анамнезі – нещодавня госпіталізація та курс цефтріаксону 3 тиж тому. За швидким тестом у сечі / крові підозрюється продуцент ESBL ( $\beta$ -лактамаза розширеного спектра) *Enterobacterales*. Функція нирок: ШКФ 55 мл/хв.

1. Запропонуйте стартову антибіотикотерапію (моно- чи комбінація?) та обґрунтуйте вибір з урахуванням ризику ESBL.

2. Які критерії деескалації ви застосуєте після отримання антибіотикограми?

2. Пацієнт 48 років у відділенні інтенсивної терапії, нозокоміальна пневмонія на 6-й день ШВЛ. У бронхоальвеолярному лаважі – грамнегативні палички, ПЛР-панель вказує на наявність метало- $\beta$ -лактамази (NDM).

1. Яку схему терапії доцільно розглянути для покриття MBL-продуцентів? Поясніть механізм.

2. Які ризики токсичності та взаємодій потрібно моніторувати?

3. Пацієнт 70 років з протезованим кульшовим суглобом має ознаки хронічної протез-асоційованої інфекції. Посів із пунктату: *Staphylococcus aureus*, чутливий до оксациліну. Супутні захворювання: хронічна ниркова недостатність (ШКФ 38 мл/хв).

1. Чи потрібна комбінована терапія?

2. Які ключові взаємодії рифампіцину слід перевірити у пацієнта з поліфармацією?

## 5. Тестові завдання

*Оберіть одну правильну відповідь.*

1. У пацієнта з тяжкою госпітальною інфекцією виділено *Enterobacteriales*, що продукує метало- $\beta$ -лактамазу (NDM). Яка комбінація найбільш обгрунтована для подолання цього механізму резистентності?
  - A. Цефтазидим / авібактам як монотерапія.
  - B. Цефтазидим / авібактам + азтреонам.
  - C. Цефтолозан / тазобактам.
  - D. Амоксицилін / клавуланат.
  - E. Цефтріаксон + доксициклін.
2. Яка основна причина обмеження тривалого застосування аміноглікозидів у комбінаційних схемах?
  - A. Ризик гіпокаліємії.
  - B. Ризик нефро- та ототоксичності.
  - C. Ризик тромбоцитопенії.
  - D. Відсутність активності проти грамнегативних бактерій.
  - E. Ризик вираженої фотосенсибілізації.
3. У яких випадках емпірична комбінаційна антибіотикотерапія найчастіше є виправданою?
  - A. Неускладнений фарингіт.
  - B. Гострий цистит у молодій жінки без факторів ризику.
  - C. Септичний шок до отримання результатів мікробіологічних досліджень.
  - D. Легкий гострий бронхіт вірусної етіології.
  - E. Профілактика ГРВІ в сезон.
4. Який механізм найкраще пояснює синергію  $\beta$ -лактаму з аміноглікозидом?
  - A.  $\beta$ -лактама індукує синтез  $\beta$ -лактамаз.
  - B. Порушення синтезу клітинної стінки полегшує проникнення аміноглікозиду до рибосом.
  - C. Аміноглікозид блокує РВР.
  - D. Обидва препарати подовжують інтервал QT.
  - E. Вони конкурують за одну й ту саму мішень.
5. Після отримання антибіотикограми з'ясувалося, що збудник чутливий до одного антибіотика вузького спектра протимікробної активності. Яка тактика є правильною?
  - A. Продовжити широку комбінацію до кінця курсу.
  - B. Додати третій антибіотик «для профілактики».
  - C. Перейти на один ефективний антибіотик з вузьким спектром (деескалація).
  - D. Після одужання приймати антибіотик профілактично.
  - E. Міняти антибіотик кожні 48 год, щоб не було звикання.

### Тема 3. АНТИБІОТИКИ ГРУПИ ЦИКЛІЧНИХ ПОЛІПЕПТИДІВ, ГЛІКОПЕПТИДІВ. ФУЗИДІЄВА КИСЛОТА. АНТИБІОТИКИ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

#### 1. Актуальність вивчення теми.

Зростання частоти інфекцій, спричинених MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), VRE (Vancomycin-resistant *Enterococcus*) та мультирезистентними грамнегативними патогенами, підвищує клінічну значущість резервних антибіотиків (глікопептидів, ліпопептидів, поліміксинів) і потребує безпечного застосування з урахуванням токсичності та взаємодій. Місцеві антибіотики є повсякденним інструментом, але їх надмірне або тривале використання сприяє резистентності та дисбіотичним ускладненням.

**Мета:** навчитися класифікувати препарати, пояснювати механізм та спектр дії, обґрунтовувати вибір системної й місцевої терапії, розпізнавати побічні реакції та суперінфекції, визначати базові підходи до профілактики та корекції.

#### 2. Інформаційний матеріал.

##### 2.1. Класифікація.

###### А. Системні антибіотики.

Підгрупа	МНН	Торгові назви	ЛФ і дозування
Поліміксини (циклічні поліпептиди)	<b>Колістиметат натрію</b>	Коломіцин	Порошок для розчину / інгаляцій: 1–2 млн МО/фл.
Циклічні ліпопептиди	<b>Даптоміцин</b>	Кубіцин	Ліофілізат для інфузій; 4-6 мг/кг 1 раз/добу*
Глікопептиди	<b>Ванкоміцин</b>	Ванкоміцин, Ромфарм	Ліофілізат 500 мг або 1000 мг/фл, TDM
Глікопептиди	<b>Тейкопланін</b>	Таргоцид	Порошок 200 мг або 400 мг, навантажувальні дози*

\* Дози залежать від показань, маси тіла та функції нирок.

###### Б. Антибіотики для місцевого застосування.

Локалізація	МНН	Торгові назви	ЛФ і дозування
Шкіра	<b>Натрію фузидат</b>	Фузидерм. Фузикутан. Фуцидин (зовн.)	Крем / мазь 2 % (20 мг/г) 15 г; 2–3 р/добу
Шкіра/ніс	<b>Мупіроцин</b>	Бактробан	Мазь 2 %: шкіра 2–3 р/добу, назально 2–3 р/добу 5 днів
Шкіра	<b>Бацитрацин + неоміцин</b>	Банеоцин	Мазь 20 г або порошок 10 г, 2–4 р/добу
Ротоглотка	<b>Грамідин С</b>	Грамідин	Таблетки для розсмоктування, короткий курс 5–6 днів
Вуха	<b>Рифаміцин</b>	Отофа	Краплі вушні 26 мг/мл 10 мл; 2 р/добу
Очі	<b>Тобраміцин</b>	Тобрекс	Краплі очні 0,3 % 5 мл, зазвичай кожні 4 год
Очі	<b>Офлоксацин</b>	Флоксал	Краплі очні 0,3 % 5 мл, 4 р/добу (до 14 днів)
Вуха (комбінації)	<b>Поліміксин В + неоміцин (+ ГКС)</b>	Полідекса	Краплі вушні

## 2.2. Механізм дії.

**Поліміксини (колістиметат):** зв'язування з ЛПС грамнегативних → порушення мембрани → бактерицидна дія; активні проти MDR (Multidrug-resistant) *Pseudomonas / Acinetobacter*, слабкі або неактивні проти *Proteus, Providencia, Serratia*.

**Даптоміцин:** кальційзалежна деполяризація мембрани грампозитивних → → швидка бактерицидна дія; не застосовують при пневмонії (інактивується сурфактантом).

**Глікопептиди:** зв'язування з D-Ala-D-Ala → блок синтезу клітинної стінки; активні проти грампозитивних (MRSA), не діють на грамнегативні.

**Фузидієва кислота:** інгібіція EF-G → блок транслокації; виражена дія проти стафілококів; тривале місцеве застосування підвищує ризик резистентності.

**Мупіроцин:** інгібітор ізoleyцил-tPHK-синтетази; місцево проти стафілокока та стрептококів.

**Місцеві фторхінолони (офлоксацин) і аміноглікозиди (тобраміцин):** інгібіція ДНК-гірази і 30S відповідно; високі локальні концентрації при очних і вушних інфекціях.

## 2.3. Основні і побічні ефекти.

Основні ефекти: ерадикація чутливих збудників (системно – тяжкі інфекції; місцево – поверхневі бактеріальні процеси).

### Побічні реакції:

Колістиметат: нефротоксичність, нейротоксичність (парестезії, слабкість), рідко нейром'язова блокада, при інгаляціях – бронхоспазм / кашель.

Даптоміцин: міопатія, рабдоміоліз, ризик вище зі статинами, рідко еозинофільна пневмонія.

Ванкоміцин: інфузійна реакція (red man syndrome, синдром «червоної людини») при швидкому введенні, нефротоксичність, рідко ототоксичність, нейтропенія при тривалих курсах.

Тейкопланін: висип, лихоманка, можливі нефро- та гематологічні реакції.

Місцеві антибіотики (фузидат, мупіроцин, неоміцин): контактний дерматит, сенсibiliзація, при нанесенні на великі площі або під оклюзію – ризик системної абсорбції, селекція резистентних штамів при тривалому застосуванні.

### **NB! Ознаки непереносимості препаратів:**

- діарея після антибіотиків з гарячкою і болем у животі (підозра на *C. difficile*);
- зменшення діурезу;
- наростання креатиніну (можлива нефротоксичність);
- міалгії та слабкість (даптоміцин);
- наростаюча задишка;
- інфільтрати у легенях на фоні даптоміцину;
- ознаки анафілаксії або генералізованого висипу.

## 2.4. Показання і протипоказання.

Глікопептиди: MRSA та інші тяжкі грампозитивні інфекції (пневмонія, бактеріємія, ендокардит, остеомиєліт тощо). Пероральний ванкоміцин – ентероколіт, асоційований з *C. difficile*.

Даптоміцин: ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин, стафілококова бактеріємія, ендокардит, протипоказаний як терапія пневмонії.

Колістиметат: інфекції MDR грамнегативних, обережність при нирковій недостатності та нейроп'язових розладах.

Місцеві антибіотики: поверхневі бактеріальні інфекції, уникати тривалого застосування та нанесення на великі площі без показань.

## 2.5. Лікарські взаємодії.

Ванкоміцин / тейкопланін: нефро- та ототоксичність посилюють аміноглікозиди, петльові діуретики, амфотерицин В, цисплатин.

Колістиметат: адитивна нефро- і нейротоксичність з нефротоксичними антибіотиками, посилення нейроп'язової блокади з міорелаксантами і анестетиками.

Даптоміцин: небажане поєднання зі статинами (ризик міопатії) → розглянути тимчасову відміну.

Фузидієва кислота: потенційно небезпечна взаємодія зі статинами, для місцевих форм системний ризик мінімальний, але зростає при великих площах, оклюзії.

## 2.6. Особливості застосування у різних вікових категоріях.

**Літні люди:** корекція доз за ШКФ (швидкість клубочкової фільтрації), високий ризик нефротоксичності та взаємодій (поліпрагмація).

**Вагітність, лактація:** перевага місцевим формам за показаннями, рішення індивідуальне.

Для глікопептидів у дітей критичними є індивідуалізація дози та корекція за функцією нирок, оскільки ризик нефротоксичності зростає при надмірній експозиції, комбінуванні з іншими нефротоксичними засобами та дегідратації. У немовлят і маленьких дітей місцеві антибіотики не слід наносити на великі площі шкіри, особливо при порушенні цілісності бар'єра або під оклюзійні пов'язки. Для фузидієвої кислоти типове застосування – місцеве лікування стафілококових уражень шкіри; у дітей важливо обмежувати тривалість, щоб мінімізувати селекцію стійких штамів. Найтипівіші помилки, пов'язані із застосуванням глікопептидів: занадто швидке внутрішньовенне введення глікопептидів із розвитком інфузійної реакції, поєднання глікопептидів з аміноглікозидами або петльовими діуретиками без контролю ниркової функції. Крім того, недоцільним є застосування місцевих антибіотиків при поширеному процесі із системними проявами замість системної терапії або тривале місцеве використання одного й того ж антибіотика при рецидивах без повторної оцінки збудника.

Протимікробна терапія обов'язково включає моніторинг:

1. Для глікопептидів: клінічна динаміка інфекції, функції нирок у динаміці, ознаки ототоксичності за скаргами та за потреби, а також контроль експозиції за локальними алгоритмами.

2. Для місцевих антибіотиків: регрес локальних проявів, відсутність розширення ураження, контроль ознак контактного дерматиту. При підозрі на суперінфекцію після системної антибіотикотерапії контролюють характер випорожнень, ознаки зневоднення, біль у животі, температуру тіла і за показаннями проводять мікробіологічну верифікацію.

## 2.7. Суперінфекція як наслідок антибіотикотерапії.

Суперінфекція – інфекція, що виникає під час або після антибіотикотерапії внаслідок пригнічення нормальної мікробіоти та селекції резистентних або умовно-патогенних збудників. Типові тригери: антибіотики широкого спектра, тривалі курси, комбінації, госпіталізація, інгібітори протонної помпи (ІПП), імунодефіцит.

Збудник	Клінічні форми	Типові тригери	Базові принципи лікування
<b><i>Clostridioides difficile</i></b>	Антибіотик-асоційована діарея, псевдомембранозний коліт	Кліндаміцин, цефалоспорины III–IV, фторхінолони, карбапенеми, ІПП	Переглянути, відмінити антибіотик, регідратація, фідаксоміцин або пероральний ванкоміцин (за протоколами)
<b><i>Candida spp.</i></b>	Орофарингеальний, вульвовагінальний кандидоз; інвазивний кандидоз у тяжких випадках	Широкий спектр АБ, діабет, імунодефіцит, катетери	Місцеві азоли, ністатин, при системних формах – флуконазол або ехінокандин
<b><i>Enterococcus spp.</i> (у т.ч. VRE)</b>	ІСШ, ранові інфекції, бактеріємія	Тривала госпіталізація, цефалоспорины, карбапенеми, ванкоміцин	Терапія за антибіотикограмою, при VRE – лінезолід або даптоміцин (за MIC / протоколом)
<b>MRSA/резистентні стафілококи</b>	Шкіра, м'які тканини, катетер-асоційована бактеріємія	Тривала, часта місцева антибіотикотерапія; госпіталізація	Системно: ванкоміцин або тейкопланін, альтернативи – лінезолід або даптоміцин
<b>MDR грам-негативні (<i>Pseudomonas, Acinetobacter</i>)</b>	ВАП, ІСШ, інфекції ран, опіків	Інтенсивна терапія, інвазивні пристрої, широкі схеми	Терапія за чутливістю, можливі «резервні» схеми (у т.ч. колістиметат) та рання деескалація

Діагностика суперінфекції базується на клініці та мікробіологічному підтвердженні (посіви, ПЛР, тести на токсини).

Профілактика: дотримання принципів раціонального застосування АБ, мінімально достатня тривалість курсу, деескалація, контроль місцевого застосування антибіотиків, інфекційний контроль у стаціонарі.

### **3. Контрольні питання для перевірки засвоєння матеріалу.**

1. Механізм дії глікопептидів і спектр активності.
2. Причини неефективності даптоміцину при пневмонії.
3. Основні побічні ефекти колістиметату.
4. Що таке синдром «червоної людини» і як його попередити?
5. Механізм дії фузидієвої кислоти та ризик резистентності.
6. Показання до застосування перорального ванкоміцину.
7. Лікарські взаємодії: ванкоміцин / даптоміцин / колістиметат.
8. Що таке суперінфекція? Визначення, найтипівіші збудники та підхід до ведення.

### **4. Ситуаційні задачі.**

1. Пацієнт у відділенні інтенсивної терапії має інфекцію, спричинену *Acinetobacter baumannii*, резистентним до карбапенемів.

*Обґрунтуйте місце колістиметату в терапії та складіть план моніторингу токсичності.*

2. На фоні інфузії ванкоміцину у пацієнта з MRSA-інфекцією виникли еритема і свербіж верхньої половини тулуба, гіпотензія.

*Визначте ускладнення, його механізм та тактику корекції.*

3. Після курсу цефалоспорину у пацієнта виникла водяниста діарея 6 разів на добу.

*1. Який збудник найбільш імовірний?*

*2. Яка роль перорального ванкоміцину?*

*3. Вкажіть заходи профілактики.*

### **5. Тестові завдання.**

*Оберіть одну правильну відповідь.*

1. Антибіотик зв'язується з D-Ala-D-Ala та гальмує синтез клітинної стінки. Який препарат?

*A. Азитроміцин.*

*B. Ванкоміцин.*

*C. Ципрофлоксацин.*

*D. Даптоміцин.*

*E. Колістиметат натрію.*

2. У пацієнта, який отримує даптоміцин з приводу тяжкої грампозитивної інфекції, під час лікування з'явилися скарги на м'язовий біль (міалгії). У біохімічному аналізі крові відзначено підвищення рівня креатинфосфокінази, що може свідчити про міотоксичність. Яка подальша тактика є найбільш обґрунтованою з точки зору безпеки фармакотерапії?

- A. Продовжити терапію без змін.
- B. Призначити інгібітор протонної помпи (ІПП).
- C. Оцінити можливу взаємодію зі статинами та розглянути їх тимчасову відміну.
- D. Додати аміноглікозид.
- E. Перейти на місцевий антибіотик.

3. Який препарат не застосовують при пневмонії через інактивацію сурфактантом?

- A. Даптоміцин.
- B. Ванкоміцин.
- C. Тейкопланін.
- D. Офлоксацин.
- E. Рифаміцин.

4. Етіотропне лікування *C. difficile*-асоційованого коліту може включати пероральний:

- A. Ванкоміцин.
- B. Колістиметат.
- C. Мупіроцин.
- D. Бацитрацин.
- E. Тобрекс.

5. Визначте механізм дії поліміксинів.

- A. Пригнічення ДНК-гірази.
- B. Блокада 50S.
- C. Порушення мембрани грамнегативних через взаємодію з ЛПС.
- D. Інгібіція синтезу фолієвої кислоти.
- E. Інгібіція  $\beta$ -лактамаз.

## Тема 4. ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ПРЕПАРАТИ. РАЦІОНАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ВИДІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД ЛОКАЛІЗАЦІЇ

### 1. Актуальність вивчення теми.

Туберкульоз (ТБ) залишається однією з провідних причин інфекційної захворюваності і смертності у світі, а поширення резистентності до ізоніазиду і рифампіцину та мультирезистентного ТБ суттєво ускладнює терапію. В Україні діють національні стандарти медичної допомоги, які інтегрують рекомендації ВООЗ і передбачають використання коротких режимів лікування та пріоритет повністю пероральних схем при резистентних формах ТБ.

**Мета:** систематизувати сучасні підходи до класифікації протитуберкульозних препаратів (ПТП) та їх безпечного застосування, сформуванати алгоритм вибору раціональних комбінацій залежно від типу ТБ і локалізації, опанувати найбільш клінічно значущі лікарські взаємодії та принципи моніторингу токсичності.

### 2. Інформаційний матеріал.

#### 2.1. Класифікація протитуберкульозних препаратів.

Протитуберкульозні препарати умовно поділяють на засоби для лікування чутливого до препаратів ТБ (препарати першого ряду, ЧТБ), засоби для лікування резистентної форми ТБ (РФТБ, другого ряду та нові препарати), а також схеми і комбінації фіксованих доз, що підвищують прихильність та знижують ризик монотерапії.

У цій темі фармакодинаміка базових препаратів першого ряду подана стисло (оскільки детально розглядається на практичних заняттях). Акцент зроблено на клінічно значущих взаємодіях, безпеці та виборі режимів залежно від локалізації ураження.

**NB!** Зверніть увагу на використання загальноприйнятих позначок міжнародних непатентованих назв протитуберкульозних препаратів:

*Ізоніазид (H)*

*Рифампіцин (R)*

*Піразинамід (Z)*

*Етамбутол (E)*

*Рифапентин (P)*

*Моксифлоксацин (Mfx)*

*Левофлоксацин (Lfx)*

*Бедаквілін (Bdq)*

*Деламанід (Dlm)*

*Претоманід (Pa)*

*Лінезолід (Lzd)*

*Клофазимін (Cfz)*

*Теризидон (Tzd)*

*Циклосерин (Cs)*

*Етіонамід (Eto)*

*Амікацин (Am)*

## 2.2. Класифікація та препарати.

Група / роль у схемі	МНН	Торгові назви	Лікарські форми	Дозування
Перший ряд (ЧТБ)	<b>Ізоніазид (H)</b>	Ізоніазид	Таблетки 100–300 мг	5 мг/кг (звич. 300 мг 1 р/добу)
Перший ряд (ЧТБ)	<b>Рифампіцин (R)</b>	Рифампіцин	Капсули 150 мг, інші форми залежно від виробника	10 мг/кг (звич. 600 мг 1 р/добу)
Перший ряд (ЧТБ)	<b>Піразинамід (Z)</b>	Піразинамід	Таблетки 400–500 мг	20–25 мг/кг (звич. 1500–2000 мг/добу)
Перший ряд (ЧТБ)	<b>Етамбутол (E)</b>	Етамбутол	Таблетки 200–400 мг	15–20 мг/кг (звич. 800–1200 мг/добу)
Рифаміцин для коротких схем / ЛТБІ (латентна туберкульозна інфекція)	<b>Рифапентин (P)</b>	Рифапентин	Таблетки, в/о 150 мг	У короткій 4-місячній схемі: 1200 мг/добу
Фторхінолон (ЛС-ТБ, лікарсько-стійкий ТБ, також у короткій ЧТБ схемі)	<b>Моксифлоксацин (Mfx)</b>	Авелокс, Моксифлоксацин	Таблетки 400 мг, розчин для інфузій	400 мг 1 р/добу
Фторхінолон (альтернатива / компонент ЛС-ТБ)	<b>Левовфлоксацин (Lfx)</b>	Таванік. Левовфлоксацин	Таблетки 500–750 мг, розчин	750–1000 мг/добу
Новий ПТП, група А (ЛС-ТБ)	<b>Бедаквілін (Bdq)</b>	Сіртуро	Таблетки 100 мг (та ін.)	400 мг щоденно 2 тиж, далі 200 мг 3 р/тижд (24 тиж загалом)
Новий ПТП (ЛС-ТБ)	<b>Деламанід (Dlm)</b>	Дельтіба	Таблетки 50 мг	100 мг 2 р/добу (звич. 24 тиж)
Новий ПТП (ЛС-ТБ)	<b>Претоманід (Pa)</b>	Претоманід	Таблетки 200 мг	200 мг 1 р/добу (у складі BPaLM/BPaL)
Ключовий компонент ЛС-ТБ	<b>Лінезолід (Lzd)</b>	Зивокс. Лінезолід	Таблетки 600 мг, розчин для інфузій	600 мг/добу; можливе зниження до 300 мг при токсичності
Компонент ЛС-ТБ	<b>Клофаземін (Cfz)</b>	Клофазимін	Капсули 50–100 мг, таблетки 100 мг	100 мг/добу
Компонент ЛС-ТБ	<b>Теризидон / Циклосерин (Tzd/Cs)</b>	Теризидон. Циклосерин	Капсули 250–300 мг	10–15 мг/кг/добу; звич. 500–750 мг/добу
Резерв / індивідуалізовані схеми	<b>Етіонамід (Eto) / Протіонамід</b>	Етіонамід	Таблетки 250 мг	250 мг 2–3 р/добу
Резерв / індивідуалізовані схеми	<b>Амікацин (Am)</b>	Амікацин	Розчин для ін'єкцій / інфузій	15 мг/кг/добу (переважно як ін'єкційний резерв, нині обмежують через токсичність)

## 2.3. Механізм дії.

Ізоніазид: пригнічує синтез міколевих кислот; висока бактерицидність щодо активно реплікованих *M. tuberculosis*.

Рифампіцин / рифапентин інгібують ДНК-залежну РНК-полімеразу; потужні стерилізуючі препарати, але мають найбільший потенціал лікарських взаємодій (індукція ферментів).

Піразинамід: активний у кислому середовищі та внутрішньоклітинно; ключовий в інтенсивній фазі.

Етамбутол: порушує синтез арабіногалактану; у схемі виконує роль препарату захисту від резистентності при невідомій чутливості.

Для лікарсько-стійкого ТБ пріоритет мають повністю пероральні схеми з використанням нових препаратів (Bdq, Pa, Lzd, Dlm) та фторхінолонів. Вони підвищують ефективність і скорочують тривалість лікування, але потребують жорсткого моніторингу токсичності (QT, мієлотоксичність, нейропатії тощо).

#### **2.4. Основні та побічні ефекти.**

**Основні терапевтичні ефекти** ПТП: швидке зниження бактеріального навантаження, стерилізація вогнищ інфекції, профілактика рецидиву та запобігання формуванню резистентності (за умови адекватної комбінації і тривалості).

Найважливіші **небажані явища** та моніторинг:

✓ Гепатотоксичність (H, R/P, Z, Pa): підвищення АЛТ/АСТ, жовтяниця, симптоми інтоксикації. Ризик зростає при вживанні алкоголю, вірусних гепатитах, одночасному прийомі інших гепатотоксичних препаратів.

✓ Нейротоксичність, периферична нейропатія (H, Cs/Tzd, Lzd, Pa): парестезії, біль, слабкість, психічні розлади (особливо Cs/Tzd). Профілактика: піридоксин, контроль неврологічного статусу.

✓ Мієлотоксичність (Lzd): тромбоцитопенія, анемія, нейтропенія, ризик підвищується при тривалому прийомі.

✓ Неврит зорового нерва (E): зниження гостроти зору, порушення кольоро-сприйняття, необхідний базовий та періодичний контроль зору, особливо при тривалому лікуванні або нирковій недостатності.

✓ Подовження інтервалу QT (Bdq, Dlm, Cfz, фторхінолони): ризик поліморфної шлуночкової тахікардії, потрібен контроль ЕКГ та електролітів (K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>).

✓ Тендінопатії, фотосенсибілізація, дисглікемії (фторхінолони): оцінка ризику у літніх, при ГКС, у хворих на діабет.

✓ Шкірні реакції, пігментація та шлунково-кишкові розлади (Cfz).

#### **NB! Клінічні ситуації, які потребують негайних дій!**

✓ Симптоми гострого медикаментозного гепатиту: наростаюча слабкість, анорексія, нудота, блювання, біль у правому підребер'ї, потемніння сечі, жовтяниця.

✓ Порушення зору на тлі етамбутолу (зниження гостроти, «пелена», розлади сприйняття червоного, зеленого).

✓ Знепритомлення, серцебиття, епізоди запаморочення на тлі препаратів, які викликають значне подовження QTc порівняно з вихідним.

✓ Виражена нейропатія, психоз, судоми (особливо на Cs/Tzd, Lzd) або виражені поведінкові зміни.

✓ Геморагічні прояви / виражена блідість, часті інфекції (можлива цитопенія на Lzd) – потребує контролю загального аналізу крові та корекції терапії.

## 2.5. Показання і протипоказання.

**Показання:** активний ТБ (легеневий, позалегеневий) з урахуванням результатів тестів на чутливість, латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ) у групах ризику, превентивне лікування контактних осіб хворого на туберкульоз.

Абсолютні **протипоказання** є відносно рідкісними та залежать від конкретного препарату (наприклад гіперчутливість). Важливі відносні протипоказання: активні захворювання печінки (H/R/Z/Pa), тяжка ниркова недостатність (E, Cs/Tzd з корекцією), подовження QT/високий аритмогенний ризик (Bdq, Dlm, Cfz, Mfx), неконтрольовані психічні розлади (Cs/Tzd), мієлосупресія (Lzd). Призначення, відміна або заміни препаратів виконують так, щоб зберігалася достатня кількість ефективних ПТП у режимі, з урахуванням результатів тестування чутливості, коморбідності та можливих взаємодій.

## 2.6. Лікарські взаємодії.

Комбінація / клас	Механізм	Клінічний ризик	Практичні дії
Рифампіцин / рифапентин + пероральні контрацептиви	Індукція CYP3A4/UGT → зниження рівнів етинілестрадіолу / прогестинів	Контрацептивні невдачі, небажана вагітність	Перехід на негормональні методи
Рифампіцин + варфарин	Індукція CYP/PGP	Зниження антикоагулянтного ефекту, тромбози	Моніторинг терапії варфарином з корекцією
Рифампіцин + азольні протигрибкові	Індукція метаболізму азолів	Неефективність протигрибкової терапії	Розглянути інший антифунгальний або зміну рифаміцину (рифабутин) за показаннями
Рифампіцин + антиретровірусні (особливо інгібітори протеази, інтегрази)	Індукція ферментів / транспортерів	Зрив антиретровірусної терапії (АРТ), вірусологічна невдача	Підбір АРТ-схеми (наприклад корекція дози долутегравіру; уникати комбінацій з бустованими препаратами без спеціальних схем)
Бедаквілін + рифампіцин / рифапентин	Потужна індукція CYP3A4 → зниження активності Bdq	Ризик неефективності, формування резистентності	Комбінація протипоказана, для ЛТ-ТБ застосовують схеми без рифампіцинів
Бедаквілін / деляманід / моксифлоксацин / клофазим в одній схемі	Аддитивний ефект на QT	Аритмія типу «пірует», раптова смерть	Базова та серійна ЕКГ, корекція електролітів, уникати інших QT-продонгаторів
Лінезолід + C133C/C133H, трамадол, декстрометорфан	Зворотне пригнічення активності MAO лінезолідом	Серотоніновий синдром	За можливості уникати, моніторинг, альтернативні анальгетики / антидепресанти

Комбінація / клас	Механізм	Клінічний ризик	Практичні дії
Етамбутол + антациди з Al <sup>3+</sup>	Зниження абсорбції E	Субтерапевтичні рівні	Розвести в часі прийом (≥ 2 год)
Ізоніазид + фенітоїн / карбамазепін	Інгібування метаболізму протисудомних	Токсичність (атаксія, ністагм, сонливість)	Контроль рівнів / клініки; корекція дози проти-судомних
Циклосерин / теризидон + алкоголь / психоактивні препарати	Адитивна нейротоксичність	Психоз, судоми, виражені поведінкові ризики	Повна відмова від алкоголю, піридоксин, моніторинг психічного стану

Додаткові взаємодії, які часто мають практичне значення: рифампіцини знижують ефективність багатьох протиепілептичних, глюкокортикоїдів, імунодепресантів (такролімус / циклоспорин), деяких антиаритмічних; фторхінолони хелатуються з Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> (молочні продукти, антациди, залізо) – знижується абсорбція; ізоніазид у поєднанні з алкоголем підвищує ризик гепатиту; пацієнтів слід активно розпитувати про БАДи та фітопрепарати (звіробій – індуктор CYP).

## 2.7. Раціональна комбінація препаратів при ТБ залежно від типу та локалізації.

Режим лікування визначають за трьома групами параметрів:

- бактеріологічний статус та чутливість *M. tuberculosis* (швидкі молекулярні тести на резистентність до рифампіцину / інших препаратів і фенотипове тестування);
- локалізація (легеневий vs позалегеневий; ураження ЦНС та кісток потребує більшої тривалості та врахування проникнення препаратів);
- пацієнт-специфічні чинники (вік, вагітність, ВІЛ, ураження печінки / нирок, поліфармація).

### **Фундаментальні принципи раціонального комбінування:**

1. Активний ТБ не лікують монотерапією. На старті потрібна комбінація з 4 і більше активних препаратів (залежно від чутливості) для запобігання відбору резистентних субпопуляцій.

2. Інтенсивна фаза забезпечує швидке зниження бактеріального навантаження; фаза продовження (або стерилізуючі компоненти коротких схем) – запобігає рецидиву.

3. За наявності резистентності до рифампіцину або мультирезистентного ТБ пріоритетні повністю пероральні короткі схеми з новими препаратами (за критеріями відбору), з обов'язковим моніторингом безпеки.

4. Локалізація у ЦНС і кістково-суглобова форма потребують продовженої тривалості та оцінки проникнення препаратів у ліквор / кісткову тканину, часто додають ад'ювантну терапію (наприклад, кортикостероїди при ТБ-менінгіті).

5. Небажані явища не повинні призводити до необґрунтованого порушення цілісності терапевтичного режиму: заміни проводять так, щоб зберігалася достатня кількість ефективних препаратів, особливо у ЛС-ТБ.

## 2.8. Чутливий до препаратів ТБ: вибір режиму та тривалість (за локалізацією).

Локалізація / форма (ЧТБ)	Рекомендований режим (скорочені назви)	Типова тривалість	Примітки
Легеневий ТБ (стандартний випадок)	<b>2HRZE/4HR</b>	6 міс	Базова схема. Контроль гепатотоксичності; оцінка взаємодій рифампіцину
Легеневий ЧТБ у віці ≥ 12 років (за критеріями відбору)	<b>2HPMfxZ/2HPMfx</b>	4 міс	Коротка схема з рифапентином і моксифлоксацином. Врахувати QT-ризик (Mfx) і взаємодії рифаміцинів
Позалегеневий ТБ (більшість локалізацій)	<b>2HRZE/4HR</b>	6 міс	Загалом як при легеновому ТБ; оцінка тяжкості, необхідності подовження
ТБ периферичних лімфатичних вузлів	<b>2HRZE/4HR (дорослі); 2HRZE/2HR (діти 3 міс—&lt; 16 років)</b>	4–6 міс	У дітей можливе скорочення за стандартами; клінічна оцінка відповіді
ТБ ЦНС/менінгіт (дорослі)	<b>2HRZE/7-10HR</b>	9–12 міс	Подовження курсу. Ад'ювантні кортикостероїди; проникнення у ліквор (H, Z добра; R помірна; E слабка)
ТБ ЦНС / менінгіт (діти 0–17 років)	<b>2HRZE/10HR</b> (або альтернативні короткі інтенсивні режими за стандартами)	12 міс (часто)	Довші курси; строгий контроль неврологічних ускладнень та токсичності
Кістково-суглобовий ТБ (дорослі)	<b>2HRZE/7HR</b>	9 міс (можливе до 12 міс при ураженні хребта / ЦНС)	Потрібна тривалість через повільну елімінацію у вогнищах; оцінка потреби хірургії
Кістково-суглобовий ТБ (діти)	<b>2HRZE/10HR</b>	12 міс	Довший курс за стандартами; контроль функції та реабілітація

*Зауваження.* Наведені схеми є стандартизованими. Реальна тривалість може коригуватися залежно від тяжкості, бактеріологічної динаміки, прихильності, переносимості та коморбідності. Для локалізацій із ризиком неврологічних або ортопедичних наслідків (ЦНС, хребет, великі суглоби) часто потрібне мультидисциплінарне ведення.

## 2.9. Лікарсько-стійкий ТБ: сучасні короткі пероральні режими.

Після підтвердження резистентності до рифампіцину (PP-ТБ) або мультирезистентного ТБ стартова тактика змінюється принципово: віддають перевагу повністю пероральним режимам з препаратами групи А та використанням коротких схем за критеріями відбору.

Режим	Склад	Кому підходить	Ключові ризики
BPaLM (6 міс)	Bdq + Pa + Lzd (600 мг) + Mfx	MDR/RR-TB або pre-XDR (за критеріями; без значного попереднього впливу Bdq/Lzd; не при вагітності)	ЕКГ (QT); ОАК (Lzd); печінкові проби (Pa/Bdq); нейропатія
BPaL (6 міс)	Bdq + Pa + Lzd	Коли не можна застосувати Mfx або є резистентність до фторхінолонів	ЕКГ (QT); ОАК / неврологія (Lzd)

Режим	Склад	Кому підходить	Ключові ризики
Довші пероральні режими (індивідуалізовані, 9–18 міс)	Комбінації на основі Bdq + (Lfx/Mfx) + Lzd + Cfz + Cs / Tzd та ін. за DST	Якщо не відповідає критеріям коротких схем або є протипоказання / резистентність	Потрібний чіткий моніторинг токсичності та підтримка прихильності до терапії

Принципи фармакотерапії при мультирезистентному ТБ: забезпечити достатню кількість ефективних препаратів із різними механізмами, уникати комбінацій, що роблять ключовий препарат неефективним (наприклад Bdq з рифампіцином) або різко збільшують ризик аритмій (накопичення QT-пронгаторів без моніторингу), планувати моніторинг ще до старту (ЕКГ, ОАК, печінкові проби, електроліти, оцінка неврологічного статусу).

### 3. Контрольні питання для перевірки засвоєння матеріалу.

1. Поясніть фармакологічну доцільність двофазної структури лікування чутливого ТБ (інтенсивна фаза та фаза продовження).
2. Чому монотерапія при активному ТБ є неприпустимою? Які механізми формування резистентності це пояснюють?
3. Які ключові відмінності між рифампіцином, рифапентином і рифабутином щодо лікарських взаємодій?
4. Назвіть препарати з найбільш вираженим потенціалом гепатотоксичності у стандартних схемах ЧТБ. Яка тактика при підвищенні трансаміназ?
5. Опишіть клінічну картину та алгоритм дій при підозрі на оптичний неврит, асоційований з етамбутолом.
6. Які комбінації препаратів підвищують ризик подовження QT? Який мінімальний обсяг моніторингу потрібен?
7. Які переваги та обмеження 4-місячної схеми лікування ЧТБ (2НРМfxZ / 2НРМfx)? Кому вона не підходить?
8. Сформулюйте принципи вибору коротких режимів для мультирезистентного та рифампіцин-резистентного ТБ (ВРaLM / ВРaL): критерії відбору та ключові ризики.
9. Як рифампіцин впливає на ефективність антиретровірусної терапії?
10. Які особливості лікування ТБ ЦНС порівняно з іншими позалегеневими формами (тривалість, ад'ювантна терапія, проникнення препаратів)?
11. Які профілактичні заходи знижують ризик нейропатії на тлі ізоніазиду та циклосерину / теризидону?

#### 4. Ситуаційні задачі.

1. Пацієнт 32 років із підтвердженим чутливим легеневим ТБ розпочинає стандартну схему 2HRZE/4HR. Супутня терапія: комбінований пероральний контрацептив, сертралін, варфарин після тромбозу глибоких вен.

*Назвіть щонайменше 3 клінічно значущі взаємодії з рифампіцином у цього пацієнта.*

2. Пацієнтка 19 років госпіталізована з підозрою на ТБ-менінгіт (лихоманка, головний біль, менінгеальні симптоми, зміни ліквору; підозра підтверджена молекулярним тестом).

*1. Обґрунтуйте необхідність продовженої тривалості лікування порівняно зі стандартним легеневим ТБ.*

*2. Поясніть, які ПТП мають кращу проникність у ліквор і як це впливає на ефективність.*

3. Пацієнт 45 років має підтверджений туберкульоз, резистентний до рифампіцину. Планується коротка пероральна схема ВРаLM. Пацієнт приймає аміодарон з приводу аритмії, має гіпокаліємію на фоні діуретика.

*1. Оцініть ризики QT-продовження в цій ситуації.*

*2. Обґрунтуйте, які зміни в супутній терапії слід розглянути перед початком ВРаLM.*

#### 5. Тестові завдання.

*Оберіть одну правильну відповідь.*

1. Під час лікування туберкульозу пацієнт почав приймати рифампіцин. Який механізм найбільш імовірно призведе до зниження ефективності пероральних контрацептивів?

*A. Інгібування CYP3A4 у печінці.*

*B. Індукція CYP3A4/UGT у печінці.*

*C. Блокада P-глікопротеїну в кишечнику.*

*D. Пряме руйнування гормонів у плазмі.*

*E. Підвищення ниркової екскреції етинілестрадіолу через ацидоз.*

2. Пацієнт на схемі з етамбутолом скаржиться на погіршення зору і порушення сприйняття червоного кольору. Найбільш імовірно ускладнення та тактика:

*A. Катаракта; продовжити лікування і додати вітамін А.*

*B. Неврит зорового нерва; негайно припинити етамбутол і направити до офтальмолога.*

*C. Глаукома; зменшити дозу рифампіцину.*

*D. Увеїт; додати НПЗП без корекції схеми.*

*E. Кон'юнктивіт; місцеві антибіотики.*

3. Яка комбінація препаратів найбільше підвищує ризик подовження інтервалу QT при лікуванні лікарсько-стійкого ТБ?

- A. Ізоніазид + піразинамід.
- B. Рифампіцин + етамбутол.
- C. Бедаквілін + моксифлоксацин + клофазимін.
- D. Етамбутол + піразинамід.
- E. Ізоніазид + рифампіцин.

4. У пацієнта з мультирезистентним ТБ розглядають режим ВРаLM. Яке твердження є найбільш коректним?

- A. Рифампіцин підвищує концентрацію бедаквіліну і знижує QT-ризик.
- B. У режимі ВРаLM допускається вільна заміна моксифлоксацину на левофлоксацин без наслідків.
- C. Претоманід має невідомий вплив на плід, тому вагітність під час ВРаLM є підставою для зміни режиму.
- D. Лінезолід не потребує моніторингу ОАК.
- E. ЕКГ-контроль не потрібний за відсутності симптомів.

5. Пацієнт, який отримує ізоніазид, почав скаржитися на парестезії у кінцівках. Найбільш доцільна профілактика/корекція:

- A. Призначити фолієву кислоту.
- B. Призначити піридоксин (вітамін В6).
- C. Призначити вітамін К.
- D. Додати ацетилсаліцилову кислоту.
- E. Додати тіамін (вітамін В1) у високих дозах.

## Тема 5. ПРОТИПУХЛИННІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

### 1. Актуальність вивчення теми.

Препарати рослинного походження (або їх напівсинтетичні похідні) є базовими компонентами сучасної протипухлинної терапії. Їх клінічне значення зумовлене унікальними молекулярними мішенями (мікротрубочки, топоізомерази), активністю проти широкого спектра солідних пухлин і гемобластозів та можливістю застосування у комбінованих схемах. Водночас ці засоби характеризуються вузьким терапевтичним індексом, високою ймовірністю серйозних токсичностей і численними лікарськими взаємодіями, тому потребують системного підходу до оцінки безпеки та раціонального призначення.

**Мета:** сформувати у студентів системне уявлення про основні групи рослинних протипухлинних засобів, їх механізми дії та клініко-фармакологічні характеристики; навчити прогнозувати типові токсичності, оцінювати проти-показання й взаємодії та обґрунтовувати місце препаратів у комбінованій протипухлинній терапії.

### 2. Інформаційний матеріал.

#### 2.1. Класифікація рослинних протипухлинних препаратів.

Група	МНН	Торгова назва	Лікарська форма	Дозування
Алкалоїди барвінку (Vinca-алкалоїди)	<b>Вінкрисин</b>	Вінкрисин	Ліофілізат / розчин для ін'єкцій	1 мг/флакон або 1 мг/мл (1 мл)
Алкалоїди барвінку (Vinca-алкалоїди)	<b>Вінбластин</b>	Вінбластин	Ліофілізат / розчин для ін'єкцій	5 мг/флакон; 1 мг/мл (фл. 10 мл)
Алкалоїди барвінку (напівсинтетичні)	<b>Вінорельбін</b>	Вінорельбін	Концентрат для інфузій	10 мг/мл, флакон
Таксани (Taxanes)	<b>Паклітаксел</b>	Паклітаксел	Концентрат для інфузій	6 мг/мл, флакон
Таксани (Taxanes)	<b>Доцетаксел</b>	Такотер. Доцетаксел. Доксторед	Концентрат для інфузій	20 мг/мл або 40 мг/мл
Таксани (напівсинтетичні)	<b>Кабазитаксел</b>	Кабазитаксел	Концентрат для інфузій	10 мг/мл (фл. 5 мл = 50 мг)
Похідні подофілотоксину	<b>Етопозид</b>	Етопозид	Концентрат для інфузій	20 мг/мл (фл. 5 мл або 10 мл)
Похідні камптотецину	<b>Іринотекан</b>	Іринотекан. Онівайд (ліпосомальний)	Концентрат для інфузій	20 мг/мл (фл. 2 мл/5 мл/15 мл)
Похідні камптотецину	<b>Топотекан</b>	Топотекан	Ліофілізат для інфузій	1 мг або 4 мг (екв.) / флакон

#### 2.2. Механізми дії.

1. Алкалоїди барвінку (вінкрисин, вінбластин, вінорельбін): зв'язуються з  $\beta$ -тубуліном і пригнічують полімеризацію мікротрубочок. Це порушує формування мітотичного веретена, зупиняє клітинний цикл у фазі М та запускає апоптоз у клітинах, що активно проліферують.

2. Таксани (паклітаксел, доцетаксел, кабазитаксел): зв'язуються з мікротрубочками та стабілізують їх, пригнічуючи деполімеризацію. У результаті динаміка мікротрубочок блокується, клітини затримуються у фазі М і гинуть.

3. Похідні подофілотоксину (етопозид): інгібують топоізомеразу II, стабілізуючи комплекс ДНК–топоізомераза, спричиняючи дволанцюгові розриви ДНК, найбільш активний у фазах S/G2.

4. Похідні камптотецину (іринотекан, топотекан): інгібують топоізомеразу I, що перешкоджає реплікації ДНК і призводить до пошкодження генетичного матеріалу, переважно у S-фазі. Іринотекан є проліками, активний метаболіт SN-38 утворюється в організмі й відповідає за значну частину токсичності.

### **2.3. Основні і побічні ефекти.**

**Основний ефект** – цитостатичний (або цитотоксичний) із пригніченням поділу пухлинних клітин. Побічні реакції часто є наслідком *ураження швидкопроліферуючих тканин* (кістковий мозок, епітелій шлунково-кишкового тракту, волосяні фолікули) та специфічної нейротоксичності (вплив на мікротрубочки в нейронах).

#### **1. Алкалоїди барвінку.**

*Вінкристин*: дозолімітуюча периферична нейропатія (парестезії, слабкість, арефлексія), автономна нейропатія (запор, ілеус, затримка сечі), алопеція, синдром неадекватної секреції вазопресину, гіпонатріємія, виражена тканинна токсичність при екстравазації. Мієлосупресія порівняно менш виражена.

*Вінбластин, вінорельбін*: дозолімітуюча мієлосупресія (нейтропенія), стоматит, мукозит, алопеція. нейропатія зазвичай менш виражена, ніж при вінкристині. Можливі реакції у місці введення, флебіт, екстравазаційні ураження.

**2. Таксани**: мієлосупресія (нейтропенія), периферична нейропатія, алопеція, артралгії, міалгії, мукозит, ураження нігтів, підвищення трансаміназ. Паклітаксел може спричинити реакції гіперчутливості (часто пов'язані з компонентами лікарської форми), тому використовують премедикацію. Для доцетакселу характерні затримка рідини, набряки (ризик зменшує премедикація глюкокортикостероїдами).

#### **3. Похідні подофілотоксину.**

*Етопозид*: мієлосупресія, нудота, блювання, алопеція, мукозит, можливі реакції при введенні (гіпотензія, бронхоспазм). Рідкісне, але важливе віддалене ускладнення – терапевсоційований гострий мієлоїдний лейкоз, особливо при високих кумулятивних дозах і комбінованій хіміотерапії.

#### **4. Похідні камптотецину.**

*Іринотекан*: діарея двох типів – рання (холінергічний синдром під час або невдовзі після введення) і пізня (пов'язана з метаболітом SN-38, може бути тяжкою). Часті також нейтропенія, нудота, блювання, алопеція.

*Топотекан*: виражена мієлосупресія (нейтропенія, тромбоцитопенія), діарея, мукозит, підвищений ризик інфекційних ускладнень.

## **2.4. Показання і протипоказання.**

### **Показання:**

*Алкалоїди барвінку*: гострі лейкози, лімфоми, нейробластома, саркоми; вінорельбін – дрібноклітинний рак легені, рак молочної залози.

*Таксани*: рак молочної залози, яєчників, легені; доцетаксел, кабазитаксел – рак передміхурової залози (у відповідних лініях).

*Етопозид*: дрібноклітинний рак легені, герміногенні пухлини, лімфоми (у складі схем).

*Іринотекан*: колоректальний рак (у комбінаціях) та інші солідні пухлини за показаннями; топотекан – рак яєчників, дрібноклітинний рак легені, рак шийки матки (схеми за протоколами).

**Протипоказання**: гіперчутливість, вагітність, тяжка некоригована мієлосупресія, активні неконтрольовані інфекції, тяжкі порушення функції печінки (особливо для алкалоїдів барвінку та іринотекану) або нирок (важливо для топотекану). Для таксанів – анамнез тяжких реакцій гіперчутливості на препарат або компоненти лікарської форми.

## **2.5. Лікарські взаємодії.**

Багато рослинних цитостатиків метаболізуються системою CYP450 і є субстратами Р-глікопротеїн (Р-gp), тому інгібітори або індуктори цих систем змінюють експозицію, ефективність і токсичність. На практиці взаємодії оцінюють перед кожним циклом лікування (включно з безрецептурними препаратами та фітозасобами).

### **1. Алкалоїди барвінку (переважно CYP3A4, Р-gp).**

Інгібітори CYP3A4 (азольні протигрибкові, макроліди, деякі антиретровірусні засоби тощо) підвищують концентрацію – зростає ризик нейротоксичності та інших побічних реакцій.

Індуктори CYP3A4 (рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, звіробій) можуть знижувати концентрацію і зменшувати ефективність.

Адитивна нейротоксичність при поєднанні з іншими нейротоксичними засобами (деякі платинові препарати, таксани, ізоніазид тощо).

### **2. Таксани (паклітаксел: CYP2C8/CYP3A4; доцетаксел / кабазитаксел: CYP3A4).**

Сильні інгібітори CYP3A4 (CYP2C8 для паклітакселу) підвищують ризик мієлосупресії, нейропатії та гепатотоксичності, індуктори можуть знижувати ефективність.

Посилення міелосупресії у комбінації з іншими міелотоксичними препаратами – зростає ризик інфекцій.

На тлі хіміотерапії можливі коливання показників коагуляції у пацієнтів, які отримують антикоагулянти, тому потрібен клінічний і лабораторний контроль за показаннями.

### **3. Похідні подофілотоксину (етопозид).**

Можливі зміни експозиції при поєднанні з індукторами / інгібіторами CYP3A4 та/або P-gp (клінічну значущість оцінюють індивідуально).

Адитивна міелосупресія в комбінаціях з іншими цитостатиками.

### **4. Похідні камптотецину (іринотекан – CYP3A4, UGT1A1; активний метаболіт SN-38).**

Інгібітори CYP3A4 підвищують ризик нейтропенії та діареї, індуктори CYP3A4 можуть знижувати ефективність.

Фактори, що зменшують активність UGT1A1 (у тому числі генетичні варіанти), підвищують токсичність SN-38.

Ліки, що посилюють холінергічну передачу, можуть потенціювати ранній холінергічний синдром.

### **Загальні взаємодії для цитостатиків.**

Живі вакцини на тлі імуносупресії протипоказані, інактивовані можуть мати знижену імуногенність. Фітопрепарати-індуктори CYP/P-gp (як звіробій) небажані через ризик зниження ефективності протипухлинної терапії.

## **2.6. Особливості застосування у різних вікових категоріях.**

**Діти:** алкалоїди барвінка широко застосовують у педіатричній онкогематології; дозування розраховують переважно за площею поверхні тіла (мг/м<sup>2</sup>).

Діти чутливіші до окремих токсичностей: вінка-алкалоїди часто спричиняють нейропатію та виражені порушення моторики кишечника, похідні камптотецину можуть викликати тяжку діарею з дегідратацією, похідні подофілотоксину та деякі інші препарати часто асоціюються з міелосупресією.

Найчастішими помилками при застосуванні протипухлинних препаратів можуть бути: недооцінка ранніх симптомів нейротоксичності та затримка корекції дози, відсутність активної профілактики запору при схемах із вінкристином, несвоєчасне лікування ранньої холінергічної реакції при застосуванні іринотекану, несвоєчасна регідратація та пізні звернення при пізній діареї, самостійне застосування пацієнтами високих доз антиоксидантів або біологічно активних добавок під час протипухлинної терапії без узгодження.

**Літні пацієнти:** вищий ризик міелосупресії, нейропатії та інфекційних ускладнень, поліпрагмазія підвищує значущість лікарських взаємодій. Потрібні індивідуалізація доз і ретельний моніторинг.

Для вінка-алкалоїдів постійного моніторингу потребують: неврологічний статус, моторика кишечника, частота випорожнень.

Для таксанів: моніторинг під час інфузії щодо реакцій гіперчутливості, контроль нейропатії в динаміці.

Для іринотекану: розмежування ранньої холінергічної діареї та пізньої секреторної; контроль гідратації, електролітів, загального аналізу крові.

Для мієлотоксичних препаратів: регулярний загальний аналіз крові з оцінкою нейтропенії та тромбоцитопенії, профілактика та раннє лікування фебрильної нейтропенії за протоколом.

**Вагітність, лактація:** більшість цитостатиків протипоказані через ембріотоксичність. Грудне вигодовування зазвичай припиняють на період лікування.

**Порушення функції печінки, нирок:** при печінковій дисфункції зростає ризик токсичності алкалоїдів барвінка та іринотекану, при нирковій дисфункції суттєве значення має топотекан.

## **2.7. Майбутні напрямки пошуків рослинних протипухлинних препаратів.**

Перспективи включають: високопродуктивний скринінг природних бібліотек і метаболоміку для швидкої ідентифікації активних сполук; напівсинтетичні модифікації природних молекул для підвищення селективності та подолання резистентності; таргетні системи доставки (нанонесії, ліпосоми, кон'югати) для зменшення системної токсичності; оптимізацію комбінованих схем з урахуванням біомаркерів та фармакогенетики; пошук біоактивних молекул у ендofітних мікроорганізмах рослин як альтернативних джерел нових хемотипів.

## **3. Контрольні питання для перевірки засвоєння матеріалу.**

1. Чим відрізняється вплив алкалоїдів барвінку і таксанів на мікротрубочки?
2. У якій фазі клітинного циклу найбільш виражений ефект мікротрубочкових інгібіторів?
3. Порівняйте мішені етопозиду та іринотекану (топоізомераза II vs I).
4. Назвіть дозолімітуючу токсичність: вінкристину, вінорельбіну, паклітакселу, іринотекану, топотекану.
5. Чому паклітаксел потребує премедикації?
6. Поясніть механізм ранньої та пізньої діареї при застосуванні іринотекана.
7. Наведіть приклади взаємодій через CYP3A4 для алкалоїдів барвінку і таксанів.
8. Які основні лабораторні показники контролюють під час терапії рослинними цитостатиками?
9. Що таке екстравазація і чому вона особливо небезпечна для алкалоїдів барвінка?

10. Назвіть загальні протипоказання до більшості цитостатиків.

11. Окресліть майбутні напрямки пошуків рослинних протипухлинних агентів.

#### **4. Ситуаційні задачі.**

1. Дитина з гострим лімфобластним лейкозом отримує компонент поліхіміотерапії. Через кілька тижнів з'явилися парестезії, зниження сухожильних рефлексів, виражений запор, здуття живота. Вираженої нейтропенії немає.

1. Який препарат найімовірніше спричинив ці симптоми?

2. Поясніть механізм токсичності.

3. Назвіть загальні підходи до корекції та профілактики ускладнень.

2. У пацієнтки з раком молочної залози під час інфузії препарату з групи таксанів на початку введення виникли задуха, бронхоспазм, кропив'янка, зниження артеріального тиску.

1. Який препарат найбільш типово асоціюється з такими реакціями? Чим вони зумовлені?

2. Які принципи профілактики перед наступними введеннями?

3. Пацієнт із колоректальним раком отримує іринотекан у складі комбінованої схеми. Під час введення з'явилися абдомінальні спазми, слинотеча, діарея, потовиділення. Через 3 доби виникла друга хвиля діареї з ознаками дегідратації.

1. Як класифікувати ці два типи діареї?

2. Які підходи до симптоматичної терапії кожного типу?

3. Які фактори підвищують ризик тяжкої токсичності?

#### **5. Тестові завдання.**

Оберіть одну правильну відповідь.

1. Механізм дії вінкристину полягає у наступному:

A. Стабілізації мікротрубочок і блокаді їх деполімеризації.

B. Інгибуванні полімеризації мікротрубочок шляхом зв'язування з тубуліном.

C. Інгибуванні топоізомерази I.

D. Алкілуванні ДНК.

E. Інгибуванні синтезу фолатів.

2. Найбільш характерна дозолімітуюча токсичність вінкристину:

A. Мієлосупресія.

B. Легеневий фіброз.

C. Кардіоміопатія.

D. Нефротоксичність.

E. Периферична нейропатія.

**3.** Профілактика реакцій гіперчутливості при застосуванні паклітакселу зазвичай включає:

*A. Антибіотик широкого спектра.*

*B. Діуретик.*

*C. Глюкокортикостероїд + антигістамінний + блокатор H<sub>2</sub>-рецепторів.*

*D. Антихолінергетичний засіб.*

*E. Інгібітор АПФ.*

**4.** Пізня діарея при застосуванні іринотекану пов'язана переважно з:

*A. Холінергічним синдромом під час введення.*

*B. Дією метаболіту SN-38 на слизову кишечника.*

*C. Блокадою H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФази.*

*D. Алкілюванням ДНК.*

*E. Інгібуванням синтезу білка рибосомами.*

**5.** Визначте інгібітор топоізомерази II, який може асоціюватися з ризиком терапіє-асоційованого гострого мієлоїдного лейкозу:

*A. Етопозид.*

*B. Топотекан.*

*C. Вінорельбін.*

*D. Доцетаксел.*

*E. Кабазитаксел.*

## Тема 6. ПРЕПАРАТИ ЛУГІВ, КИСЛОТ ТА СОЛЕЙ ЛУЖНИХ І ЛУЖНО-ЗЕМЕЛЬНИХ МЕТАЛІВ

### 1. Актуальність вивчення теми.

Кислотно-лужні порушення та електролітні дисбаланси є частими компонентами критичних станів (шок, сепсис, діабетичний кетоацидоз, ниркова недостатність), отруєнь, дегідратації та патології травного тракту. Препарати лугів, кислот і солей  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  широко застосовуються як у стаціонарі, так і амбулаторно. Висока клінічна значущість цієї групи зумовлена вузьким «терапевтичним вікном» для окремих електролітів ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), ризиком життєво небезпечних аритмій та значущими лікарськими взаємодіями.

**Мета:** систематизувати препарати лугів, кислот і солей лужних, лужно-земельних металів, пояснити механізми дії на рівні кислотно-лужного та електролітного гомеостазу, навчитися прогнозувати побічні реакції та взаємодії.

### 2. Інформаційний матеріал.

#### 2.1. Класифікація.

Підгрупа	МНН	Торгові назви	Лікарські форми	Дозування
Лужні буфери / алкалізатори	<b>Натрію гідрокарбонат (Sodium bicarbonate)</b>	Натрію гідрокарбонат (інфуз.)	Розчин для інфузій	4 % (40 мг/мл), 4,2 % (100 мл/200 мл флакони)
Лужні буфери / алкалізатори	<b>Калію хлорид (Potassium chloride)</b>	Калію хлорид (інфуз.)	Розчин для інфузій	4 % (50 мл, 100 мл)
Солі $\text{Ca}^{2+}$	<b>Кальцію глюконат (Calcium gluconate)</b>	Кальцію глюконат	Розчин для ін'єкцій	100 мг/мл (10 %); ампули 5–10 мл
Солі $\text{Ca}^{2+}$	<b>Кальцію хлорид (Calcium chloride)</b>	Кальцію хлорид (10 % розчин для ін'єкцій)	Розчин для ін'єкцій	10 % (ампули / флакони; застосування в/в)
Солі $\text{Mg}^{2+}$	<b>Магнію сульфат (Magnesium sulfate)</b>	Магнію сульфат; Магнію сульфат-Дарниця тощо	Розчин для ін'єкцій	250 мг/мл (25 %); ампули 5–10 мл
Антациди (солі $\text{Ca}/\text{Mg}$ )	<b>Кальцію карбонат (Calcium carbonate)</b>	Комбінації: Ренні ( $\text{CaCO}_3 + \text{MgCO}_3$ ); інші $\text{CaCO}_3$ -вмісні антациди	Таблетки жувальні, суспензії (у комбінаціях)	Жувальні табл.: $\text{CaCO}_3$ 680 мг + $\text{MgCO}_3$ 80 мг (приклад для Ренні®)
Антациди / осмотичні	<b>Магнію гідроксид (Magnesium hydroxide)</b>	Комбінації (антациди/суспензії)	Суспензії / таблетки (частіше комбіновані)	Дози залежать від препарату; застосовується як антацид/послаблюючий
Цитратні суміші (алкалізація сечі)	<b>Калію гідрокарбонат + натрію цитрат + кислота лимонна (комбінація)</b>	Блемарен (шипучі таблетки)	Таблетки шипучі	Добова доза часто 2–6 табл. (індивідуально за рН сечі)
Кислотозамісні (гіпоацидність)	<b>Бетаїн гідрохлорид + пепсин (комбінація)</b>	Ацидин-пепсин	Таблетки (для розчинення)	Дорослим: по 2 табл. 3–4 р/добу
Інфузійні електроліти	<b>Натрію хлорид (Sodium chloride)</b>	Натрію хлорид 0,9 %	Розчин для інфузій / ін'єкцій	0,9 % (ізотонічний), гіпертонічні розчини – за показаннями

## 2.2. Механізми дії.

1. Луги та лужні буфери (натрію гідрокарбонат). Бікарбонат є основним компонентом буферної системи плазми. Введення  $\text{NaHCO}_3$  підвищує концентрацію  $\text{HCO}_3^-$  у позаклітинній рідині, сприяє зв'язуванню  $\text{H}^+$  з утворенням  $\text{H}_2\text{CO}_3$  та його перетворенню на  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ , що веде до підвищення рН. Клінічно важливо, що ефективність бікарбонатного буфера ( $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ ) суттєво залежить від вентиляції легень, оскільки легені регулюють елімінацію  $\text{CO}_2$ .

2. Цитратні суміші (калію / натрію цитрат). Цитрат метаболізується з утворенням бікарбонату (лужний еквівалент), що забезпечує системний алкалізуючий ефект та алкалізацію сечі, зниження кристалізації сечової кислоти / цистину і корекцію цитратурії.

3. Антациди на основі солей кальцію / магнію ( $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ). Діють у просвіті шлунка, нейтралізуючи  $\text{HCl}$  із утворенням солей і води, зменшуючи кислотність та активність пепсину. Іони  $\text{Ca}^{2+}$  та  $\text{Mg}^{2+}$  можуть впливати на моторику кишечника ( $\text{Ca}^{2+} \rightarrow$  схильність до закріпів,  $\text{Mg}^{2+} \rightarrow$  послаблюючий ефект).

4. Солі  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  як коригенти електролітного балансу.  $\text{Na}^+$  визначає осмолярність позаклітинної рідини та об'єм циркулюючої крові.  $\text{K}^+$  – мембранний потенціал та ризик аритмій.  $\text{Ca}^{2+}$  – збудливість нервово-м'язової тканини, скоротливість міокарда, коагуляцію.  $\text{Mg}^{2+}$  – регуляція кальцієвих каналів, NMDA-рецепторів, нервово-м'язова передача (у високих концентраціях викликає пригнічення передачі).

## 2.3. Основні та побічні ефекти.

### 1. Натрію гідрокарбонат.

*Основні ефекти:* корекція метаболічного ацидозу за суворими показаннями, алкалізація сечі, тимчасова стабілізація мембран при окремих отруєннях та при тяжкій гіперкаліємії у складі комплексної терапії.

*Побічні ефекти:* метаболічний алкалоз, гіпернатріємія та гіперосмолярність, перевантаження об'ємом (особливо при серцевій, нирковій недостатності); гіпокаліємія (внаслідок внутрішньоклітинного переміщення  $\text{K}^+$  у відповідь на алкалоз), зниження іонізованого кальцію (можливі парестезії, тетанія), парадоксальний внутрішньоклітинний, лікворний ацидоз при недостатній вентиляції ( $\text{CO}_2$  легко дифундує), утворення інфільтратів.

### 2. Кислотозамісні засоби при гіпоацидності (Ацидин-пепсин та аналоги).

*Основні ефекти:* підвищення кислотності шлункового вмісту та поліпшення протеолізу (пепсин).

*Побічні ефекти:* печія, нудота, загострення диспепсії, при невірному відборі пацієнтів – посилення симптомів ГЕРХ / виразкової хвороби.

### 3. Антациди на основі солей Ca/Mg.

*Основні ефекти:* швидке зменшення печії та болю при кислотозалежних станах.

*Побічні ефекти:*  $\text{CaCO}_3$  – закрепи, гіперкальціємія, гіперкальціурія, ризик кальцієво-лужного синдрому (метаболічний алкалоз + гіперкальціємія при надлишковому вживанні), можливий синдром рикошету; Mg-вмісні антациди – діарея; при нирковій недостатності – ризик гіпермагніємії (слабкість, гіпотензія, брадикардія, пригнічення рефлексів).

### 4. Солі $\text{K}^+$ .

*Основні ефекти:* корекція гіпокаліємії, профілактика аритмій на тлі дефіциту калію (за показаннями).

*Побічні ефекти:* гіперкаліємія (парестезії, м'язова слабкість, порушення провідності, фібриляція, асистолія), подразнення ШКТ при пероральних формах, болючість, флебіт при в/в введенні.

### 5. Солі $\text{Ca}^{2+}$ (кальцію глюконат / хлорид).

*Основні ефекти:* корекція симптомної гіпокальціємії, мембраностабілізуючий ефект при тяжкій гіперкаліємії, антидотний компонент при передозуванні блокаторів кальцієвих каналів.

*Побічні ефекти:* брадикардія, аритмії при швидкому введенні, гіперкальціємія, локальні некрози при екстравазації (особливо  $\text{CaCl}_2$ ), взаємодія із серцевими глікозидами (ризик аритмій).

### 6. Солі $\text{Mg}^{2+}$ (магнію сульфат).

*Основні ефекти:* протисудомний засіб при пре еклампсії / еклампсії, анти-аритмічний при аритмії типу «пірует», послаблюючий, жовчогінний (перорально, залежно від форми).

*Побічні ефекти:* приливи, гіпотензія, нудота, при передозуванні або нирковій недостатності – пригнічення сухожильних рефлексів, м'язова слабкість, дихальна депресія, порушення провідності. При передозуванні антагоністом виступає кальцій (в/в кальцію глюконат).

## 2.4. Показання і протипоказання.

**Натрію гідрокарбонат.** *Показання* – тяжкий метаболічний ацидоз за лабораторними критеріями та клінікою, окремі отруєння з потребою алкалізації (наприклад трициклічні антидепресанти), алкалізація сечі при певних інтоксикаціях або уролітіазі (у складі комплексної терапії). *Протипоказання:* метаболічний / респіраторний алкалоз, гіпернатріємія, декомпенсована серцева недостатність, набряки, обережність при гіпокаліємії та гіпокальціємії.

**Антациди Ca/Mg.** *Показання* – симптоматичне лікування печії, кислої регургітації, диспепсії, кислотозалежного болю. *Протипоказання:* тяжка ниркова

недостатність (особливо для Mg-вмісних), гіперкальціємія або нефролітіаз (для  $\text{CaCO}_3$ ), саркоїдоз (ризик гіперкальціємії).

**Калію хлорид.** *Показання* – лікування та профілактика гіпокаліємії (петльові, тіазидні діуретики, втрати через ШКТ, діабетичний кетоацидоз після інсулінотерапії тощо) з контролем ЕКГ та  $\text{K}^+$  плазми. *Протипоказання:* гіперкаліємія, тяжка ниркова недостатність без можливості моніторингу, хвороба Аддісона без корекції, комбінації із калійзберігаючими.

**Кальцію глюконат / хлорид.** *Показання* – симптоматична гіпокальціємія, тетанія, кардіопротекція при гіперкаліємії, окремі протоколи антидотної терапії. *Протипоказання:* гіперкальціємія, нефрокальциноз, обережність при терапії дигоксином (ризик аритмій).

**Магнію сульфат.** *Показання* – еклампсія / прееклампсія (профілактика судом), аритмія типу «пірует», дефіцит  $\text{Mg}^{2+}$  (за показаннями), послаблюючий ефект (пероральні форми). *Протипоказання:* виражена ниркова недостатність без контролю, атривентрикулярна блокада, міастенія (ризик посилення слабкості).

## 2.5. Лікарські взаємодії.

1. *Антациди Ca/Mg* знижують абсорбцію *тетрациклінів, фторхінолонів, препаратів заліза, левотироксина, бісфосфонатів* через хелатоутворення або зміну рН. Для уникнення лікарських взаємодій призначати окремо з проміжками між прийомами 2–4 год.

2. *Калій (KCl, калійвмісні цитрати):* при поєднанні з *інгібіторами АПФ* (ангіотензинперетворюючого ферменту) або *БРА* (блокатори рецепторів ангіотензину), *калійзберігаючими діуретиками* існує високий ризик гіперкаліємії. Особливо небезпечно при хронічній хворобі нирок, цукровому діабеті, у літніх.

3. *Бікарбонат – алкалізація сечі* змінює ниркову екскрецію слабких кислот та основ, а саме: зменшує виведення слабких основ та підвищує виведення слабких кислот (клінічно використовується при деяких інтоксикаціях).

**NB!** Алкалоз може потенціювати гіпокаліємію та знижувати іонізований  $\text{Ca}^{2+}$ .

4. *Кальцієві солі та дигоксин:* підвищення внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  на тлі дигіталісної інтоксикації може провокувати аритмії (феномен «кам'яного серця» або ішемічна контрактура міокарда).

5. *Магнію сульфат* потенціює дію *недеполяризуючих міорелаксантів* і може підсилювати гіпотензивний ефект *блокаторів кальцієвих каналів*. При поєднанні потрібні моніторинг рефлексів, показників дихання, артеріального тиску.

6. *В/в розчини електролітів:* фармацевтичні несумісності (осад) можливі при змішуванні  $\text{Ca}^{2+}$  із *фосфатами, карбонатами* в одній системі; потребують дотримання правил інфузійної сумісності.

## 2.6. Особливості застосування у різних вікових категоріях.

**Діти:** дозування електролітів розраховують за масою тіла та лабораторним контролем. У немовлят ризик швидких зрушень  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  вищий. Антациди застосовують з урахуванням вікових обмежень конкретного препарату.

У немовлят і дітей молодшого віку кислотно-лужні та електролітні порушення можуть прогресувати швидше через менший об'єм позаклітинної рідини та вікові особливості ниркової регуляції. Корекція калію, кальцію і магнію вимагає строгих розрахунків і частого лабораторного контролю. Препарати калію у дітей із хронічною хворобою нирок або при одночасному застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту мають підвищений ризик гіперкаліємії. Антациди на основі кальцію та магнію можуть знижувати абсорбцію низки лікарських засобів, що важливо у підлітків із супутньою терапією.

Основними помилками при використанні можуть бути: надмірне або необгрунтоване введення натрію гідрокарбонату при кетоацидозі з розвитком електролітних зсувів і алкалозу, призначення препаратів калію без оцінки функції нирок та супутньої терапії, поєднання калійвмісних засобів із інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту без моніторингу, одночасний прийом антацидів із препаратами, чутливими до хелатоутворення.

**Пацієнти літнього віку:** частіше наявна знижена ШКФ (швидкість клубочкової фільтрації) та поліфармація → вищий ризик гіперкаліємії ( $\text{K}^+$ -препарати), гіпермагніємії (Mg-вмісні антациди).

**Вагітні:**  $\text{MgSO}_4$  – базовий засіб профілактики і лікування судом при прееклампсії, еклампсії в умовах стаціонару з моніторингом. Кислотозалежні симптоми часто коригують антацидами.

**Пацієнти із хронічною хворобою нирок (ХХН):** обмеження Mg- та K-вмісних засобів, індивідуальна корекція доз і частий лабораторний контроль. Для  $\text{NaHCO}_3$  можливе застосування при метаболічному ацидозі ХХН за протоколами, але з контролем натрію, артеріального тиску, набряків.

При корекції кислотно-лужних порушень необхідно моніторувати: водневий показник, концентрацію гідрокарбонату, а також вентиляцію як умову ефективної елімінації вуглекислого газу.

Для препаратів калію, кальцію, магнію: контроль відповідних електролітів у крові, функції нирок, електрокардіографічний контроль при суттєвих відхиленнях калію, клінічні ознаки нейром'язової токсичності.

При застосуванні антацидів оцінюють клінічну відповідь та можливі взаємодії із супутніми препаратами.

### 3. Контрольні питання для перевірки засвоєння матеріалу.

1. Поясніть роль бікарбонатного буфера в підтриманні рН крові та умови, за яких введення  $\text{NaHCO}_3$  може бути неефективним або шкідливим.
2. Чим відрізняється локальна дія антацидів від системної алкалізації?
3. Назвіть основні побічні реакції  $\text{NaHCO}_3$  та їх патофізіологічні механізми.
4. Які типові лікарські взаємодії характерні для Са- або Mg-вмісних антацидів? Наведіть приклади препаратів, абсорбція яких знижується.
5. Чому поєднання препаратів калію з інгібіторами АПФ/БРА та калійзберігаючими діуретиками небезпечно?
6. Які ЕКГ-ознаки можуть супроводжувати гіпо- та гіперкаліємію?
7. Порівняйте кальцію глюконат і кальцію хлорид: відмінності у безпеці введення та ризиках екстравазації.
8. Які клінічні ознаки токсичності магнію сульфату? Який антидот застосовується?
9. У яких ситуаціях алкалізація сечі є терапевтично доцільною?
10. Перерахуйте ключові лабораторні показники моніторингу при корекції електролітів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) та кислотно-лужного стану.

### 4. Ситуаційні задачі.

1. Пацієнт доставлений у відділення невідкладної допомоги з клінічною картиною діабетичного кетоацидозу (ДКА) (виражена спрага, поліурія, блювання, запах ацетону з рота, тахіпноє типу Куссмауля, ознаки дегідратації). За результатами газового складу крові та біохімічного аналізу: рН 7,05,  $\text{HCO}_3^-$  6 ммоль/л,  $\text{K}^+$  5,8 ммоль/л. Лікар розглядає можливість введення натрію гідрокарбонату ( $\text{NaHCO}_3$ ) для корекції тяжкого ацидозу.

1. Що потрібно оцінити перед введенням натрію гідрокарбонату (стан пацієнта, рН, калій, дихання, гемодинаміка)?

2. Які основні ризики має введення  $\text{NaHCO}_3$  при діабетичному кетоацидозі?

3. Що потрібно контролювати після початку такої терапії?

2. Пацієнт отримує доксициклін з приводу бактеріальної інфекції. На тлі печії він самостійно почав додатково приймати жувальні антациди, що містять кальцій та магній, не проконсультувавшись із лікарем. Через кілька днів терапії клінічне покращання відсутнє: симптоми інфекції зберігаються, температура тіла нормалізувалася повільно.

1. Чому антациди з кальцієм і магнієм могли знизити ефективність доксицикліну?

2. Який це тип лікарської взаємодії?

3. Як правильно скоригувати режим прийому препаратів?

4. Які ще засоби можуть подібно зменшувати всмоктування доксицикліну?

3. Літній пацієнт із хронічною хворобою нирок (орієнтовна ШКФ  $\approx$  35 мл/хв) тривало отримує інгібітор АПФ з приводу артеріальної гіпертензії. Додатково йому призначено препарат калію та цитратну суміш для профілактики рецидиву каменеутворення. Під час контрольного лабораторного обстеження виявлено  $K^+$  6,2 ммоль/л.

1. Чому в цього пацієнта могла виникнути гіперкаліємія?
2. Які препарати могли сприяти підвищенню калію?
3. Як запобігти повторній гіперкаліємії?

### 5. Тестові завдання.

Оберіть одну правильну відповідь.

1. Основний механізм системної дії натрію гідрокарбонату при метаболічному ацидозі полягає у наступному:

- A. Інгибуванні карбоангідрази.
- B. Підвищенні концентрації  $HCO_3^-$  у плазмі та буферизації  $H^+$ .
- C. Стимуляції секреції  $HCl$  у шлунку.
- D. Блокаді натрій-калієвого насоса.
- E. Хелатуванні  $Ca^{2+}$ .

2. Яка комбінація найбільше підвищує ризик гіперкаліємії?

- A. Калію хлорид + петльовий діуретик.
- B. Кальцію карбонат +  $H_2$ -блокатор.
- C. Натрію хлорид 0,9 % + тіазид.
- D. Калію хлорид + інгібітор АПФ + спіронолактон.
- E. Магнію сульфат + бета-лактам.

3. Пацієнт приймає левотироксин. Яка рекомендація є коректною при необхідності призначення антацидів, що містять кальцій або магній?

- A. Приймати разом для кращого всмоктування.
- B. Розділити прийом у часі щонайменше на 2–4 год.
- C. Подвоїти дозу левотироксину без консультації.
- D. Застосувати антацид одразу натще з левотироксином.
- E. Скасувати левотироксин.

4. Який симптом є найбільш характерним раннім маркером токсичності магнію сульфату при надмірних рівнях  $Mg^{2+}$  ?

- A. Міоз.
- B. Жовтяниця.
- C. Гіпертермія.
- D. Гіперглікемія.
- E. Пригнічення сухожильних рефлексів.

5. Який препарат застосовують для тимчасової стабілізації міокарда при тяжкій гіперкаліємії?

- A. Кальцію глюконат.
- B. Калію хлорид.
- C. Натрію карбонат.
- D. Магнію цитрат.
- E. Натрію хлорид 0,9 %.

## Тема 7. РАДІОПРОТЕКТОРИ ТА АНТИОКСИДАНТИ

### 1. Актуальність вивчення теми.

Іонізуюче випромінювання та оксидативний стрес є ключовими універсальними патогенетичними чинниками ушкодження клітин, які реалізуються через утворення активних форм кисню (АФК), пошкодження ДНК, білків і ліпідів мембран та активацію запалення. У клінічній практиці це має значення у променевої терапії та хіміотерапії (профілактика і лікування токсичності), при отруєннях, критичних станах, а також при радіаційних інцидентах. Водночас «антиоксидантна терапія» поза затвердженими показаннями часто є недостатньо обґрунтованою. У пацієнтів з онкологічними захворюваннями безконтрольне застосування високих доз антиоксидантів може потенційно впливати на ефективність променевої та деяких видів протипухлинної терапії.

**Мета:** сформувати у студентів цілісне уявлення про фармакологію радіопротекторів і антиоксидантів, навчити раціонально обирати препарати відповідно до механізмів дії та доказової бази, розпізнавати побічні реакції, прогнозувати значущі лікарські взаємодії та враховувати вікові особливості застосування.

### 2. Інформаційний матеріал.

#### 2.1. Класифікація.

Підгрупа	МНН	Торгова назва	Лікарська форма та дозування
Радіопротектор (цитопротектор, тіофосфат)	<b>Аміфостин</b>	Етіол	Ліофілізат – порошок для розчину для інфузій, флакони 375 мг, типово 910 мг/м <sup>2</sup> в/в перед променевою, цитостатичною терапією
Профілактика ураження радіоактивним йодом (йодна блокада)	<b>Калію йодид</b>	Калію йодид	Таблетки 125 мг (існують варіанти з іншими дозами)
Радіомітигатор (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, Г-КСФ)	<b>Філграстим</b>	Філстим. Філграстим	Розчин для ін'єкцій; 0,3 мг/мл (30 млн МО) та інші концентрації, підшкірно/в/в
Радіомітигатор (пегільований гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, ПГ-КСФ)	<b>Пегфілграстим</b>	Неуласта. Неуластим	Розчин для ін'єкцій, 6 мг у попередньо наповненому шприці, одноразово у циклі за показаннями
Радіомітигатор (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, Г-КСФ)	<b>Сарграмостим</b>	Лейкін	Ліофілізат для розчину для ін'єкцій, 250 мкг/флакон
Радіомітигатор (агоніст рецептора тромбоетину)	<b>Роміпlostим</b>	Енплейт	Порошок для розчину для ін'єкцій, 125/250/500 мкг
Антиоксидант, донор SH-груп (муколітик, антидот)	<b>Ацетилцистеїн</b>	Флуімуцил. Ацетилцистеїн	Порошок, гранули, шипучі таблетки 200–600 мг, розчин для ін'єкцій 100 мг/мл

Підгрупа	МНН	Торгова назва	Лікарська форма та дозування
Ендогенний антиоксидант (антидот)	<b>Глутатіон</b>	Гепавал. Тад-600. Ноксимед	Порошок для розчину для ін'єкцій, найчастіше 600 мг/флакон
Вітамінний антиоксидант (водорозчинний)	<b>Аскорбінова кислота</b>	Аскорбінова кислота	Таблетки / драже 50–100 мг, розчини для ін'єкцій
Вітамінний антиоксидант (жиророзчинний)	<b>Альфа-токоферолу ацетат</b>	Вітамін Е (альфа-токоферолу ацетат)	Капсули, таблетки (100 мг та ін.), розчини для ін'єкцій
Метаболічний антиоксидант (тіол або хелатор металів)	<b>Тіоктова кислота (альфа-ліпоєва)</b>	Берлітіон. Тіоктацид. Тіогама	Капсули / таблетки 600 мг, концентрат для інфузій 300–600 мг
Антидот, донор сірки (додаткові антиоксидантні властивості)	<b>Натрію тіосульфат</b>	Натрію тіосульфат	Розчин для ін'єкцій, напр., 30 % (0,3 г/мл)

## 2.2. Механізми дії.

### 2.2.1. Загальні механізми ушкодження при опроміненні та оксидативному стресі:

– прямий ефект: іонізація та розриви ДНК (одно- та дволанцюгові), ушкодження білків;

– непрямий ефект: радіоліз води з утворенням АФК, ініціація перекисного окиснення ліпідів, дисфункція мітохондрій, активація запалення та апоптозу.

### 2.2.2. Радіопротектори.

А. Тіолові цитопротектори (*аміфостин*): проліки, що у тканинах (переважно в нормальних) дефосфорилуються до активного тіолу, який зв'язує вільні радикали, відновлює пошкоджені макромолекули та зменшує ушкодження ДНК. Селективність щодо нормальних тканин пояснюють вищою активністю лужної фосфатази та кращим кровопостачанням.

В. Йодна блокада (*калію йодид*): насичує щитоподібну залозу стабільним йодом і зменшує її поглинання радіоактивного йоду (I-131), знижуючи ризик променевого ураження та віддалених наслідків.

С. Радіомітигатори / стимулятори гемопоезу (*філграстим, пегфілграстим, сарграмостим, роміпlostим*): після мієлосупресивного ураження сприяють відновленню нейтрофілів, моноцитів, тромбоцитів, зменшуючи ризик інфекцій та кровотеч.

### 2.2.3. Антиоксиданти.

А. Поглиначі АФК та інгібітори перекисного окиснення ліпідів (вітамін Е – мембраностабілізуючий ліпофільний антиоксидант).

В. Відновники та кофактори антиоксидантних систем (аскорбінова кислота регенерує токоферол, бере участь у реакціях окисно-відновного обміну).

С. Донори тіолів, попередники глутатіону (ацетилцистеїн підвищує синтез глутатіону, має муколітичний ефект).

Д. Ендогенний трипептид глутатіон: ключова внутрішньоклітинна система детоксикації та підтримки редокс-балансу. У фармакотерапії може використовуватись як антидот або цитопротектор.

Е. Тіоктова кислота: універсальний кофактор мітохондріальних ферментів, хелатує метали, зменшує оксидативний стрес; класичне застосування – діабетична полінейропатія.

### **2.3. Основні і побічні ефекти.**

#### **2.3.1. Основні ефекти.**

**Аміфостин:** зменшення вираженості променевої реакції (зокрема ксерозомії при опроміненні ділянки голови та шиї), профілактика або зниження токсичності окремих цитостатиків (наприклад нефротоксичності цисплатину).

**Калію йодид:** профілактика накопичення радіоактивного йоду в щитоподібній залозі при радіаційних інцидентах.

**Філграстим, негфілграстим** та агоністи рецептора тромбопоетину: профілактика та лікування нейтропенії, інфекційних ускладнень, тромбоцитопенії, у контексті гострої променевої хвороби – підтримка виживання при гемопоетичному синдромі.

**Ацетилицистейн:** муколітичний ефект, як антидот при отруєнні парацетамолом (поповнення запасів глутатіону).

**Тіоктова кислота:** зменшення симптомів діабетичної нейропатії, метаболічна та антиоксидантна дія.

**Вітаміни С та Е:** лікування, профілактика дефіцитних станів, як антиоксиданти (при відсутності дефіциту).

#### **2.3.2. Побічні ефекти.**

**Аміфостин:** артеріальна гіпотензія (дозозалежно), запаморочення, слабкість, нудота, блювання, гіпокальціємія (особливо при високих дозах), припливи, відчуття жару, алергічні реакції: висип, бронхоспазм, рідко – анафілаксія, місцеві реакції при введенні.

**Калію йодид:** диспепсія, металевий присмак, слинотеча, висип, акнеподібні ураження шкіри, йодизм (ринорея, кон'юнктивіт), порушення функції щитоподібної залози (гіпо- або гіпертиреоз), особливо у новонароджених та осіб із вузловим зобом.

**Філграстим, негфілграстим:** кістковий біль (найчастіше), артралгії, лейкоцитоз; рідко – спленомегалія та розрив селезінки, гострий респіраторний дистрес-синдром, капілярний витік; алергічні реакції, місцеві реакції.

**Сарграмостим:** лихоманка, міалгії, набряки, підвищення проникності капілярів, гіпотензія, тахікардія, диспепсія, висип, зміни печінкових проб.

**Роміплостим:** головний біль, артралгії, тромботичні ускладнення при надмірній корекції тромбоцитопенії, ризик підвищення ретикуліну, фіброзу кісткового мозку (при тривалому застосуванні).

**Ацетилцистеїн:** нудота, блювання, діарея, бронхоспазм у пацієнтів із бронхіальною астмою, при внутрішньовенному введенні: анафілактоїдні реакції (гіперемія, свербіж, бронхоспазм, гіпотензія), особливо при швидкій інфузії.

**Тіоктова кислота:** диспепсія, алергічні реакції, гіпоглікемія (через потенціювання дії інсуліну, пероральних цукрознижувальних засобів); при парентеральному введенні можливі реакції гіперчутливості.

**Вітамін E:** при високих дозах – підвищення ризику кровотечі, диспепсія, слабкість.

**Вітамін C:** при високих дозах – диспепсія, ризик оксалатної нефропатії, каменів, гемоліз у пацієнтів із дефіцитом ГбФД (переважно при високих парентеральних дозах).

**Глутатіон** (парентеральні форми): алергічні реакції, флебіт при введенні, обмежена доказова база в багатьох показаннях.

Для запобігання токсичності постійного моніторингу потрібно:

- для аміфостину – контроль артеріального тиску під час введення, оцінка переносимості, контроль електролітів за показаннями;
- для калію йодиду – контроль симптомів тиреоїдної дисфункції, у новонароджених і немовлят – лабораторний контроль функції щитоподібної залози після застосування;
- для гранулоцитарного колонієстимулювального фактора – загальний аналіз крові в динаміці, оцінка болю в кістках як частого побічного ефекту;
- для антидотної терапії ацетилцистеїном при передозуванні парацетамолу – клінічний моніторинг під час інфузії через ризик анафілактоїдних реакцій, динаміка печінкових маркерів і клінічного стану.

## **2.4. Показання і протипоказання.**

### **2.4.1. Показання.**

**Аміфостин:** профілактика або зниження токсичності променевої терапії та деяких цитостатиків (цисплатин).

**Калію йодид:** профілактика ураження щитоподібної залози при надходженні радіоактивного йоду (лише за офіційними рекомендаціями).

**Філграстим, пегфілграстим, сарграмостим:** профілактика і лікування нейтропенії (онкологія, трансплантація); підтримка при гемопоетичному синдромі гострої променевої хвороби.

**Роміплостим:** тромбоцитопенія (переважно імунна).

**Ацетилцистеїн:** муколітик, антидот при отруєнні парацетамолом.

**Тіоктова кислота:** діабетична полінейропатія.

**Вітаміни C та E:** лікування та профілактика гіповітамінозів.

**Глутатіон:** антидот, профілактика нейропатії, індукованої хіміотерапією цисплатином.

#### **2.4.2. Протипоказання:** гіперчутливість до діючої речовини.

Для *калію йодиду*: тиреотоксикоз, активний дерматит Дюринга (або інші стани з високою чутливістю до йоду).

Для *філграстима, пегфілграстима та сарграмостима*: обережність при мієлоїдних неоплазіях (ризик стимуляції клітин-попередників).

Для *тіоктової кислоти*: обережність при цукровому діабеті (ризик гіпоглікемії).

#### **2.5. Лікарські взаємодії.**

*Аміфостин*: посилення гіпотензивної дії антигіпертензивних засобів; рекомендують тимчасово коригувати антигіпертензивну терапію у день введення. При поєднанні з іншими препаратами, що знижують артеріальний тиск або викликають блювання, зростає ризик небажаних реакцій.

*Калію йодид*: антитиреоїдні засоби можуть потенціювати гіпотиреоз. Калій-зберігаючі діуретики та інгібітори АПФ / БРА: теоретичний ризик гіперкаліємії (залежить від дози та супутніх станів). Літій: підвищує ризик зоба та гіпотиреозу.

*Філграстим / пегфілграстим*: не застосовувати упродовж 24 год до і після мієлосупресивної хіміотерапії (ризик посилення токсичності на клітини-попередники). Можливе підвищення мієлоїдної проліферації, обережність у пацієнтів із мієлоїдними новоутвореннями.

*Сарграмостим*: подібні обмеження щодо синхронізації з цитостатиками, потенційне посилення системної запальної відповіді.

*Роміплостим*: підвищення тромбоцитів може змінювати потребу в антикоагулянтах, антиагрегантах; необхідний моніторинг ризику тромбозу.

*Ацетилцистеїн*: потенціює вазодилатуючий ефект нітратів (ризик гіпотензії, головного болю). Не рекомендується змішувати з розчинами деяких антибіотиків в одному шприці або небулайзері (*in vitro* зниження активності). Поєднання з протикашльовими може спричинити застій мокротиння.

*Тіоктова кислота*: посилення гіпоглікемізуючої дії інсуліну та пероральних цукрознижувальних препаратів. Хелатує метали: не приймати одночасно з препаратами заліза, магнію, кальцію. Алкоголь знижує ефективність і підвищує ризик нейропатії.

*Вітамін E*: посилює ризик кровотечі при поєднанні з антикоагулянтами (варфарин) та антиагрегантами.

*Вітамін C*: може змінювати ефекти непрямих антикоагулянтів і деяких лабораторних тестів, підвищує всмоктування заліза.

## 2.6. Особливості застосування у різних вікових категоріях.

У дітей ризики променевого ураження щитоподібної залози при надходженні радіоактивного йоду вищі, тому своєчасна йодна блокада має критичне значення в умовах реальної загрози.

У **новонароджених** застосування калію йодиду потребує особливої обережності через ризик транзиторного пригнічення функції щитоподібної залози, що вимагає подальшого контролю. Гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор у контексті радіаційних уражень розглядають як засіб, що зменшує наслідки ураження кровотворення після опромінення. Антиоксиданти як харчові добавки у високих дозах не мають універсальної доказової користі в онкологічних пацієнтів і можуть бути небажаними без чіткого показання.

**Особи похилого віку:** вищий ризик поліфармації та взаємодій (антигіпертензивні, антикоагулянти, цукрознижувальні). Контроль функції нирок / печінки, електролітів, гемограми.

**Пацієнти з ендокринною патологією:** калію йодид – підвищена обережність при вузловому зобі, тиреотоксикозі, автоімунній патології щитоподібної залози.

*Основні помилки при застосуванні радіопротекторів і антиоксидантів:*

- неправильний режим застосування – радіопротектори доцільні перед опроміненням або під час нього, тоді як засоби для зменшення наслідків застосовують після опромінення за показаннями;
- призначення калію йодиду без підтвердженої загрози радіоактивного йоду або з порушенням вікових дозувань;
- нехтування ризиком гіпотензії та реакцій гіперчутливості при застосуванні аміфостину;
- самостійне призначення високих доз антиоксидантів під час хіміотерапії або променевої терапії без узгодження з онкологом.

## 3. Контрольні питання для перевірки засвоєння матеріалу.

1. Дайте визначення термінам «радіопротектор», «радіомітигатор», «антиоксидант».
2. Які механізми прямого та непрямого ушкодження при дії іонізуючого випромінювання?
3. Поясніть, чому аміфостин вважають відносно селективним щодо нормальних тканин.
4. Які клінічні ситуації є обґрунтованими показаннями для аміфостину?
5. Поясніть принцип йодної блокади щитоподібної залози та її обмеження.

6. Назвіть основні групи медичних контрзаходів при гемопоетичному синдромі гострої променевої хвороби.

7. Типові побічні реакції Г-КСФ та потенційно небезпечні ускладнення.

8. Механізм антидотної дії ацетилцистеїну при отруєнні парацетамолом.

9. Лікарські взаємодії тіоктової кислоти та їх клінічне значення.

10. Чому високодозові антиоксидантні добавки під час променевої терапії є контроверсійними?

#### **4. Ситуаційні задачі.**

1. Пацієнт 58 років отримує променеву терапію з приводу пухлини ротоглотки. Лікар планує зменшити ризик вираженої ксеростомії та ушкодження слизових у нормальних тканинах.

1. Який препарат з групи радіопротекторів може бути використаний як цитопротектор?

2. Вкажіть механізм дії, типові побічні реакції та взаємодії, які потребують моніторингу.

2. У регіоні оголошено офіційне попередження про можливий вплив радіоактивного йоду.

1. Який препарат застосовують для йодної блокади щитоподібної залози?

2. Назвіть принцип дії, ключові протипоказання та потенційні побічні реакції у дітей та дорослих.

3. У приймальне відділення доставлено пацієнта 20 років з імовірним передозуванням парацетамолу.

1. Який антидот є препаратом вибору?

2. Поясніть механізм, можливі небажані реакції при парентеральному введенні та важливі взаємодії.

#### **5. Тестові завдання.**

Оберіть одну правильну відповідь.

1. Який препарат є тіоловим цитопротектором і застосовується для зниження токсичності променевої та цитостатичної терапії?

A. Аміфостин.

B. Аскорбінова кислота.

C. Альфа-токоферолу ацетат.

D. Калію йодид.

E. Тіоктова кислота.

2. Механізм профілактики ураження щитоподібної залози при надходженні I-131 полягає у наступному:
- A. Стимуляції синтезу тиреоїдних гормонів.
  - B. Насиченні залози стабільним йодом і блокаді поглинання радіоїоду.
  - C. Інгібуванні утворення АФК у мітохондріях.
  - D. Активації гранулоцитопоезу.
  - E. Хелатуванні важких металів.
3. Найтиповішою побічною реакцією філграстиму є:
- A. Кістковий біль.
  - B. Виражена брадикардія.
  - C. Гіперкаліємія.
  - D. Гостра ниркова недостатність.
  - E. Тяжка гіпокальціємія.
4. Антидот при отруєнні парацетамолом, який поповнює запаси глутатіону:
- A. Натрію тіосульфат.
  - B. Ацетилцистеїн.
  - C. Сарграмостим.
  - D. Роміпlostим.
  - E. Тіоктова кислота.
5. Яка взаємодія є найбільш клінічно значущою для тіоктової кислоти?
- A. Підвищує ефект антигіпертензивних засобів через блокаду кальцієвих каналів.
  - B. Хелатує метали, тому не рекомендована одночасно з препаратами заліза та магнію.
  - C. Інгібує MAO і несумісна з СИЗЗС.
  - D. Викликає виражену гіперкаліємію з інгібіторами АПФ.
  - E. Підсилює нефротоксичність аміноглікозидів.

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ ДО СИТУАЦІЙНИХ ЗАДАЧ І ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

### Тема 1. Фармакологія детергентів. Антибактеріальні препарати природного походження.

**Задача 1.** Причиною зниження антисептичної дії є фармацевтична (хімічна) несумісність та функціональний антагонізм між катіонними антисептиками і аніонними поверхнево-активними речовинами, що входять до складу мила. Аніонні ПАВ зв'язують катіонні молекули антисептика з утворенням іонних асоціатів, знижуючи доступну (активну) концентрацію катіонного агента на поверхні слизової, що призводить до втрати мембранотропної бактерицидної дії.

**Задача 2.** Клінічний епізод найбільш відповідає негайній IgE-опосередкованій реакції (гіперчутливість I типу). Ознаки високого ризику повторної тяжкої реакції: швидкий початок після введення, системний шкірний синдром (кропив'янка, свербіж) у поєднанні із респіраторними проявами (бронхоспазм, свистяче дихання), потреба у невідкладній допомозі в анамнезі.

Призначення бензилпеніциліну протипоказане без додаткової верифікації, оскільки наявні дані свідчать про високий ризик IgE-опосередкованої реакції. Емпіричне застосування будь-якого пеніциліну (включно з бензилпеніциліном) за такої історії є клінічно необґрунтованим. За умов негайної реакції з бронхоспазмом перевага надається небета-лактаміним або використанню бета-лактамів лише після алергологічної оцінки альтернативам (шкірні тести / провокаційні проби в контрольованих умовах).

Для лікування стрептококового тонзилофарингіту у пацієнта з негайною реакцією на пеніцилін доцільно вибрати небета-лактаміний препарат з активністю проти *Streptococcus pyogenes*. Наприклад, антибіотик групи макролідів (азитроміцин або кларитроміцин) або лінкозамід (кліндаміцин).

**Задача 3.** Ймовірний механізм – адитивна нефро- та ототоксичність на тлі комбінації ванкоміцину з аміноглікозидом; застосування діуретика, особливо петльового, може додатково підвищувати ризик ототоксичності та погіршувати ниркову концентрацію нефротоксичних агентів. Клінічно це проявляється ознаками гострого медикаментозно-індукованого ураження нирок і ранніми симптомами кохлеарної токсичності.

*Тестові завдання:*

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<i>C</i>	<i>C</i>	<i>E</i>	<i>B</i>	<i>C</i>

## Тема 2. Принципи раціонального комбінування антибіотиків.

### Комбінації антибіотиків у подоланні антибіотикорезистентності.

**Задача 1.** Стартова терапія: перевага за  $\beta$ -лактамом, стабільним до ESBL, тобто карбапенемом (наприклад меропенем в/в) як емпіричною монотерапією при сепсисі з високим ризиком ESBL. Комбінація на старті не є обов'язковою, якщо карбапенем забезпечує адекватне покриття і немає факторів ризику *Pseudomonas* / карбапенемаз. Альтернатива за наявності й доведеної чутливості та доступності – сучасні  $\beta$ -лактами / інгібітор  $\beta$ -лактамаз (наприклад цефтазидим / авібактам), але рішення має базуватися на локальній епідеміології та тестах. Корекція доз: з урахуванням ШКФ 55 мл/хв (може потребувати корекції залежно від препарату / режиму).

Критерії деескалації: верифікація збудника і чутливості (антибіотикограма), клінічна стабілізація (зниження температури, нормалізація гемодинаміки, спад прокальцитоніну), контроль джерела інфекції, можливість переходу на вузько-спектровий препарат або пероральний варіант за наявності чутливості та стабільної абсорбції. Деескалація: перехід із карбапенему на більш вузьку опцію (за чутливістю) або на монотерапію без дублювання класів, скорочення тривалості до протокольної.

**Задача 2.** Доцільна схема: азтреонам + цефтазидим / авібактам. Механізм: NDM (MBL) гідролізує майже всі  $\beta$ -лактами, але не гідролізує азтреонам, водночас азтреонам часто інактивується супутніми сериновими  $\beta$ -лактамазами (ESBL / AmpC / KPC / OXA-48), які інгібує авібактам. Тому авібактам «захищає» азтреонам від серинових  $\beta$ -лактамаз, а азтреонам зберігає активність у присутності MBL.

Моніторинг ризиків: ниркова функція і корекція доз за ШКФ для обох компонентів, ризик *C. difficile*-асоційованої діареї як наслідок широкого антибіотичного впливу, лабораторний контроль печінкових показників при тривалій терапії, оцінка супутніх препаратів на предмет нефротоксичності / поліфармації. Далі – деескалація за антибіотикограмою і клінічною відповіддю.

**Задача 3.** Комбінована терапія: може бути обґрунтована, якщо йдеться про інфекцію протеза з біоплівкою та збереження імплантата (DAIR / ретенція), де рифампіцин часто розглядають як компонент комбінованого режиму саме для дії на біоплівкові стафілококи; базовий антистафілококовий  $\beta$ -лактамі (оксацилін / нафцилін або цефазолін) – основа лікування MSSA, а рифампіцин додають не як «покриття спектра», а як біоплівково-орієнтований компонент (лише в комбінації, не монотерапія).

За ХХН дозування підбирають з урахуванням ШКФ 38 мл/хв, з особливою увагою до переносимості та супутньої терапії.

Ключові взаємодії рифампіцину: потужна індукція CYP3A4/2C9/2C19 та P-gp → зниження концентрацій і ефективності багатьох ліків (пероральні антикоагулянти типу варфарину, протисудомні, азольні протигрибкові, макроліди, глюкокортикоїди, імунодепресанти, статини, пероральні контрацептиви тощо).

**Тестові завдання:**

1	2	3	4	5
B	B	C	B	C

**Тема 3. Антибіотики групи циклічних поліпептидів, глікопептидів. Фузидієва кислота. Антибіотики для місцевого застосування.**

**Задача 1.** Колістиметат натрію (CMS, проліки колістину) є препаратом резерву при тяжких інфекціях, спричинених карбапенем-резистентним *Acinetobacter baumannii* (CRAB), за умови підтвердженої чутливості та/або обмежених терапевтичних альтернатив. У пацієнтів ВІТ його частіше застосовують у складі комбінованої терапії (а не як монотерапію), особливо при пневмонії, бактеріємії та інших інвазивних інфекціях; при легеневій локалізації можливе додавання інгаляційної форми як ад'ювантної.

План моніторингу токсичності:

1. До початку лікування: креатинін, ШКФ, діурез, електроліти ( $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ), оцінка супутніх нефро-/нейротоксичних препаратів.
2. Під час терапії (щоденно): креатинін, ШКФ, діурез, електроліти; контроль ознак нефротоксичності (олігорія, зростання креатиніну).
3. Нейротоксичність: моніторинг парестезій, м'язової слабкості, сплутаності свідомості, ознак нейром'язової блокади / дихальної депресії.
4. При інгаляційному застосуванні: контроль бронхоспазму, кашлю,  $SpO_2$ .
5. Корекція терапії: коригувати дозу за ШКФ, мінімізувати інші нефротоксичні засоби, за можливості деескалювати / замінити препарат за антибіотикограмою.

**Задача 2.** Ймовірне ускладнення: інфузійна реакція на ванкоміцин.

Механізм: це, як правило, не IgE-опосередкована алергічна реакція, а залежне від швидкості інфузії вивільнення гістаміну (переважно з опасистих клітин); типові прояви: еритема, свербіж (особливо обличчя, шия, верхня половина тулуба), гіпотензія, інколи тахікардія.

Тактика корекції:

1. негайно уповільнити або тимчасово зупинити інфузію ванкоміцину.
2. Симптоматична терапія: антигістамінний препарат (H1-блокатор; за потреби ± H2-блокатор), контроль АТ, інфузійна підтримка при гіпотензії.
3. Після зменшення симптомів необхідно відновити введення повільніше (з більшою тривалістю інфузії; уникати швидкого введення).
4. Для наступних доз: премедикація антигістамінними та дотримання повільної інфузії, якщо ванкоміцин необхідно продовжити.
5. Переглянути дозу / тривалість інфузії та за (потреби) провести терапевтичний моніторинг (TDM).

**NB!** Якщо є бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, генералізована кропив'янка, виражена стійка гіпотензія, слід думати про анафілаксію і діяти за протоколом анафілаксії (адреналін тощо).

**Задача 3.** Найбільш імовірний збудник: *Clostridium difficile* – антибіотик-асоційована діарея / *C. Difficile*-інфекція (CDI), що часто виникає після цефалоспоринів через порушення нормальної кишкової мікробіоти.

Роль перорального ванкоміцину: пероральний ванкоміцин застосовують для лікування CDI, оскільки він практично не всмоктується у ШКТ і створює високі локальні концентрації у просвіті кишки, діючи безпосередньо на *C. difficile*. Внутрішньовенний ванкоміцин при CDI неефективний для санації кишки (не досягає достатньої концентрації у просвіті кишечника).

Заходи профілактики:

1. Рациональна антибіотикотерапія: уникати необґрунтованого призначення, мінімізувати тривалість і широту спектра.
2. Контактна ізоляція пацієнта з підозрою, підтвердженою CDI.
3. Гігієна рук з милом і водою (спори *C. difficile* стійкі до спиртових антисептиків).
4. Спороцидна дезінфекція поверхонь (хлорвмісні, інші спороцидні засоби).
5. Перегляд супутньої терапії, що підвищує ризик CDI (зокрема необґрунтоване застосування ІПП).
6. Раннє розпізнавання симптомів і своєчасне тестування/лікування для обмеження поширення інфекції.

**Тестові завдання:**

1	2	3	4	5
B	C	A	A	C

**Тема 4. Протитуберкульозні препарати. Рациональна комбінація препаратів для лікування різних видів туберкульозу залежно від локалізації.**

**Задача 1.** Рифампіцин + комбінований пероральний контрацептив → зниження ефективності контрацепції (індукція CYP3A4/P-gp) → ризик небажаної вагітності. Рифампіцин + варфарин → зниження антикоагулянтного ефекту варфарину (індукція CYP2C9/3A4) → падіння INR, ризик тромбозу. Рифампіцин + сертралін → → можливе зниження концентрації / ефективності сертраліну (ферментна індукція) → ризик погіршення контролю тривожно-депресивних симптомів.

**Задача 2.** Чому лікування довше, ніж при стандартному легеневому ТБ: ТБ-менінгіт – тяжка форма ТБ з високим ризиком неврологічних ускладнень і летальності. Ураження ЦНС потребує тривалішої стерилізації вогнища, а клінічне одужання і регрес запалення відбуваються повільніше, тому тривалість лікування зазвичай довша, ніж при неускладненому чутливому легеневому ТБ.

Які ПТП краще проникають у ліквор і чому це важливо: ізоніазид – добре проникає в ліквор (ключовий препарат для ЦНС-локалізації). Піразинамід – добре проникає, підсилює ефективність у вогнищі інфекції. Рифампіцин – важливий бактерицидний препарат, але проникнення у ліквор менш передбачуване, ніж у Н/З. Етамбутол – гірше проникнення (особливо без вираженого запалення оболонок), тому його роль допоміжна.

**Задача 3.** Ризики QT-продлонгації: ризик високий, оскільки у схемі ВРаLM є бедаквілін + моксифлоксацин (обидва можуть подовжувати QT), а пацієнт уже приймає аміодарон (виражений QT-ризик). Гіпокаліємія додатково підвищує ризик torsades de pointes («піруетної» тахікардії). *Отже, старт без попередньої корекції факторів ризику є небезпечним.*

Які зміни в супутній терапії розглянути: кардіологічний перегляд аміодарону, за можливості – заміна на альтернативу з меншим ризиком QT (якщо клінічно допустимо). Переглянути призначення діуретика, відкоригувати схему для попередження втрати електролітів, щоб усунути гіпокаліємію. Уникати інших QT-продлонгуючих препаратів. Старт ВРаLM – лише після корекції модифікованих факторів ризику та базової ЕКГ-оцінки.

**Тестові завдання:**

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<i>B</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>C</i>	<i>B</i>

## Тема 5. Протипухлинні лікарські засоби рослинного походження.

**Задача 1.** Препарат: вінкристин. Механізм токсичності: порушення аксонального транспорту через вплив на мікротрубочки в нейронах → периферична та автономна нейропатія (запор, ілеус). Загальні підходи: оцінити ступінь токсичності та скоригувати лікування за протоколом, симптоматична корекція запору та профілактика ілеусу, уникати взаємодій, що підвищують рівні вінкристину (інгібітори CYP3A4), проводити клінічний моніторинг неврологічних симптомів.

**Задача 2.** Паклітаксел. Зумовлено реакціями гіперчутливості (у тому числі на компоненти лікарської форми / розчинник) з вивільненням медіаторів. Профілактика: премедикація глюкокортикостероїдом, антигістамінним і блокатором H<sub>2</sub>-рецепторів, ретельний моніторинг під час введення, за тяжких реакцій – перегляд схеми / альтернативний препарат за рішенням онколога.

**Задача 3.** Під час введення: рання діарея як прояв холінергічного синдрому, через 3 доби – пізня (відстрочена) діарея, пов'язана зі SN-38. Для терапії ранньої діареї: антихолінергічна терапія за призначенням (часто атропін) + підтримка. Для терапії пізньої діареї: регідратація, протидіарейні засоби (зазвичай лоперамід за спеціальними схемами), контроль електролітів і оцінка потреби у госпіталізації. Ризик тяжкої токсичності: знижена активність UGT1A1 (генетичні варіанти), супутні інгібітори CYP3A4, поганий загальний стан, дегідратація, нейтропенія та інші фактори, що знижують резерви пацієнта.

### Тестові завдання.

1	2	3	4	5
B	E	C	B	A

## Тема 6. Препарати лугів, кислот та солей лужних і лужноземельних металів.

**Задача 1.** Перед введенням натрію гідрокарбонату при діабетичному кетоацидозі необхідно насамперед оцінити тяжкість ацидемії (динаміку рН і  $\text{HCO}_3^-$ ), клінічний стан пацієнта (свідомість, ознаки шоку, гіперперфузії), ефективність вентиляції легень (чи здатний пацієнт адекватно елімінувати  $\text{CO}_2$ , оскільки дія бікарбонату пов'язана з утворенням  $\text{CO}_2$ ), гемодинаміку та ступінь дегідратації, а також рівень калію й ризик його швидкого зниження на тлі інсулінотерапії. Важливо пам'ятати, що при ДКА  $\text{NaHCO}_3$  не є рутинною терапією і розглядається лише при дуже тяжкій ацидемії, тоді як основою лікування залишаються інфузійна регідратація, інсулін і контроль електролітів. Основні ризики введення  $\text{NaHCO}_3$  у цій ситуації: швидкий розвиток гіпокаліємії (з підвищенням ризику аритмій), перевантаження натрієм і рідиною (гіпернатріємія, посилення гіперосмолярності), метаболічний алкалоз при надмірній корекції, зниження іонізованого

кальцію, парадоксальне внутрішньоклітинне, церебральне закислення через дифузію  $CO_2$ , а також можливе погіршення віддачі кисню тканинам. Після початку такої терапії слід проводити частий моніторинг рН,  $HCO_3^-$ , аніонного проміжку, глюкози,  $K^+$  (а також  $Na^+$ ), газів крові, частоти та ефективності дихання, артеріального тиску, ЕКГ, діурезу і загальної клінічної динаміки, з негайною корекцією інфузійної та калієвої терапії за результатами контролю.

**Задача 2.** Зниження ефективності доксицикліну в цього пацієнта зумовлене фармакокінетичною лікарською взаємодією на етапі всмоктування: кальцій і магній у складі антацидів утворюють із доксицикліном малорозчинні хелатні комплекси в просвіті ШКТ, унаслідок чого зменшується абсорбція антибіотика, знижується його концентрація в крові та послаблюється клінічний ефект – це фармакокінетична взаємодія (порушення всмоктування внаслідок комплексоутворення). Для корекції слід розділити прийоми ліків у часі: доксициклін приймати окремо від антацидів (зазвичай за кілька годин до або після них), а також розглянути альтернативний засіб від печії, який не містить полівалентних катіонів, з обов'язковим інформуванням пацієнта про недопустимість самостійного додавання таких препаратів під час антибіотикотерапії. Подібно зменшувати всмоктування доксицикліну можуть також препарати та добавки, що містять кальцій, магній, алюміній, залізо, цинк (зокрема мінеральні добавки, деякі полівітаміни, сукральфат), а також молочні продукти.

**Задача 3.** Гіперкаліємія в цього пацієнта має багатофакторний характер і зумовлена поєднанням зниженої ниркової екскреції калію при ХХН (ШКФ  $\approx 35$  мл/хв), тривалої терапії інгібітором АПФ (зменшення секреції альдостерону та відповідно виведення калію) і додаткового екзогенного надходження калію з препаратом калію та калійвмісною цитратною сумішшю. Отже, підвищенню  $K^+$  могли сприяти насамперед інгібітор АПФ, препарати калію та калійвмісні засоби для алкалізації сечі; ризик додатково зростає у літньому віці, при дегідратації та за наявності інших ліків, що підвищують калій. Для профілактики повторної гіперкаліємії необхідні перегляд і мінімізація калійвмісних препаратів (за можливості – заміна на некалійвмісні альтернативи), оцінка доцільності та дози інгібітора АПФ, регулярний лабораторний моніторинг  $K^+$  і креатиніну, контроль дієтичного надходження калію, інформування пацієнта щодо небезпеки самолікування мінеральними добавками, а також своєчасний контроль ЕКГ.

**Тестові завдання:**

1	2	3	4	5
B	D	B	E	A

## **Тема 7. Радіопротектори та антиоксиданти.**

**Задача 1.** Для зменшення ризику променево-індукованої ксеростомії та ушкодження нормальних тканин при опроміненні ротоглотки як цитопротектор може застосовуватися аміфостин. Це проліки, які в нормальних тканинах (завдяки кращій перфузії та активності лужної фосфатази) перетворюються на активний тіоловий метаболіт, що зв'язує вільні радикали та частково захищає ДНК і клітинні мембрани від ушкодження. Типові побічні реакції: артеріальна гіпотензія, нудота, блювання, припливи, запаморочення, висип, реакції гіперчутливості, інколи гіпокальціємія. Потребують моніторингу артеріальний тиск, гідратація, електроліти (зокрема кальцій), а також взаємодії з антигіпертензивними засобами (можливе посилення гіпотензії).

**Задача 2.** Для йодної блокади щитоподібної залози при загрозі впливу радіоактивного йоду застосовують калію йодид (KI). Принцип дії полягає у насиченні щитоподібної залози стабільним йодом і зменшенні захоплення радіоактивного йоду (йодна блокада, ефект насичення). Ключові протипоказання: гіперчутливість до йодидів, герпетиформний дерматит Дюринга, гіпокомплементемічний васкуліт; з обережністю – вузловий зоб, тиреотоксикоз, новонароджені, вагітні та жінки, що годують грудьми. Побічні реакції у дорослих: нудота, біль у животі, металевий присмак, висип, набряк слинних залоз, явища «йодизму», порушення функції щитоподібної залози (гіпо-, гіпертиреоз). У дітей, особливо новонароджених, найбільш значущий ризик – пригнічення функції щитоподібної залози (гіпотиреоз), тому потрібен подальший контроль.

**Задача 3.** Препаратом вибору при передозуванні парацетамолу є N-ацетилцистеїн (ацетилцистеїн). Його механізм дії полягає у відновленні запасів глутатіону та детоксикації токсичного метаболіту парацетамолу, що зменшує ушкодження печінки. При парентеральному введенні можливі нудота, блювання та анафілактоїдні реакції (гіперемія, висип, свербіж, бронхоспазм, гіпотензія), тому потрібен нагляд під час інфузії. Із важливих взаємодій слід враховувати, що активоване вугілля може зменшувати ефективність перорального ацетилцистеїну (якщо застосовується саме пероральна форма), а також можливе посилення вазодилатації та гіпотензії при одночасному застосуванні з нітратами.

### **Тестові завдання:**

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
A	B	A	B	B

## СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Чекман І. С., Горчакова Н. О., Казак Л. І. та ін. Фармакологія : підручник для студ. мед. фак-тів. 4-те вид. Вінниця : Нова Книга; 2017. 784 с.
2. Ріттер Дж. М., Флавер Р., Гендерсон Г., Лоук Ю. К., Мак'юен Д., Ранг Г. П. Фармакологія за Рангом і Дейлом : пер. 9-го англ. вид. : у 2 т. Т. 1 / наук. ред. пер. Г. Зайченко, М. Хайтович. Київ : ВСВ «Медицина»; 2021. XII, 588 с.
3. Ріттер Дж. М., Флавер Р., Гендерсон Г., Лоук Ю. К., Мак'юен Д., Ранг Г. П. Фармакологія за Рангом і Дейлом : пер. 9-го англ. вид. : у 2 т. Т. 2 / наук. ред. пер. Г. Зайченко, М. Хайтович. Київ : ВСВ «Медицина»; 2022. X, 342 с.
4. Фармакологія з основами патології : підручник / Ю. М. Колесник, І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев та ін. Вінниця : Нова Книга; 2021. 472 с.
5. Samura I. B., Belenichev I. F., Nerush A. V. Pharmacology: textbook for English-speaking students of higher medical institutions / Zaporizhzhia State Medical University. Vinnitsia : Nova Knyha; 2020. 632 p.
6. Whalen K. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. 8th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer; 2025. 704 p.
7. Tripathi K. D. Essentials of Medical Pharmacology. 9th ed. New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers; 2024. 1128 p.
8. Rang H. P., Ritter J. M., Flower R. J., Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology. 10th ed. Edinburgh : Elsevier Churchill Livingstone; 2023. 872 p.
9. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. [Електронний ресурс].
10. World Health Organization. WHO consolidated operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. [Електронний ресурс].
11. Tamma P. D., Heil E. L., Justo J. A., Mathers A. J., Satlin M. J., Bonomo R. A. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2024; ciae403. DOI: 10.1093/cid/ciae403. [Електронний ресурс].

12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical Breakpoint Tables (v16.0, 2026). [Электронный ресурс].

13. World Health Organization. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Geneva: World Health Organization; 2022. [Электронный ресурс].

14. National Cancer Institute. NCI Drug Dictionary. [Электронный ресурс].

15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2024;105(4S):S117–S314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018. [Электронный ресурс].

**Навчальне видання**

Дунаєва Інна Павлівна  
Кривошопка Олександр Вікторович  
Дорошенко Оксана Миколаївна  
Шаповал Ольга Миколаївна  
Паутіна Олена Ігорівна  
Руда Наталія Григорівна

**ФАРМАКОЛОГІЯ ПРОТИМІКРОБНИХ,  
ПРОТИПАЗИТАРНИХ І ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ.  
КИСЛОТИ, ЛУГИ, АНТИОКСИДАНТИ, РАДІОПРОТЕКТОРИ**

***Навчально-методичний посібник  
для самостійної роботи здобувачів вищої освіти  
за спеціальностями «Медицина» та «Педіатрія»  
другого (магістерського) рівня***

Відповідальний за випуск      О. М. Дорошенко



Редактор Е. Є. Депрінда  
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А4. Ум. друк. арк. 9,0. Зам. № 26-19.

---

**Редакційно-видавничий відділ  
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022  
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knmu.edu.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.