

Лекція 12

Тема лекції: “Ентеросорбенти на основі синтетичних органічних полімерів”

Мета лекції – розглянути будову сорбентів на основі синтетичних органічних полімерів та ознайомитися з їх лікувальними властивостями.

План лекції

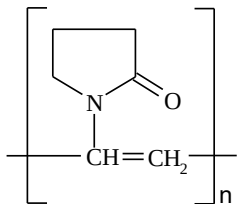
1. Властивості ентеросорбентів на основі синтетичних органічних полімерів.

Текст лекції

1. Властивості ентеросорбентів на основі синтетичних органічних полімерів

Цю нечисленну групу препаратів можна віднести до засобів еферентної терапії, оскільки їх застосовують з метою детоксикації та очищення організму. Ознаки ентеросорбентів, притаманні цим препаратам: сорбційна активність, хімічна інертність, відсутність системної фармакокінетики. Проте, механізми дії синтетичних полімерів проявляються ширше порівняно з класичними сорбентами й охоплюють комплексоутворення (полівінілпіролідон), іонний обмін (Холестирамін), зв’язування води (Фортранс), абсорбцію рідкою фазою (Олестра, ФИШант-С).

ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОН (ПВП) – синтетичний полімер N-вінілпіролідону. Залежно від умов проведення реакції полімеризації отримують фракції з різною молекулярною масою. У медицині застосовують два різновиди полімеру: ПВП з молекулярною масою 12600 ± 2700 Да входить до складу комплексних препаратів *гемодез* та *ентеродез*; розчин



ПВП з молекулярною масою 8000 ± 2000 Да є препаратом *неогемодез*. Негранульований ПВП являє собою білий або білий з жовтуватим відтінком порошок, дуже гігроскопічний. ПВП добре розчиняється у воді, тому з фізико-хімічного погляду до сорбентів його можна віднести умовно. Ентеродез, який застосовують для ентеросорбції, отримують у вигляді гранул з питомою поверхнею близько $260 \text{ м}^2/\text{г}$. Ефективність ПВП як дезінтоксикуючого засобу обумовлена здатністю утворювати водорозчинні комплекси з багатьма органічними й неорганічними речовинами. У механізмі комплексоутворення, очевидно, основна роль належить донорно-акцепторним властивостям атомів азоту і кисню в складі циклу піролідону.

ЕНТЕРОДЕЗ, Enterodesum, зв'язує токсини, що надходять до ШКТ або утворюються в організмі, і виводить їх через кишечник. Лікувальний ефект, зазвичай, розвивається через 15–30 хвилин після прийому препарату.

Форма випуску. Порошок по 5 чи 50 г у поліетиленових пакетах.

Показання до застосування. Ентеродез призначають дорослим у випадку токсичних форм гострих інфекційних, шлунково-кишкових захворювань (дизентерія, сальмонельоз тощо), харчових токсикоінфекцій, гострої печінкової і ниркової недостатності, токсикозу вагітних й інших видів інтоксикацій.

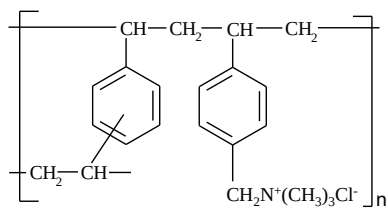
Спосіб застосування. Вживають дозою 5 г 1–3 рази на добу до зникнення явищ інтоксикації (2–7 днів). За необхідності курс лікування можна продовжити до 10–15 днів. У разі виразкової хвороби шлунка і 12-палої кишки по 5 г тричі на день перед їжею з дотриманням дієти і вживанням антацидів; курс лікування – 2–4 місяці. Перед прийомом розчиняють 5 г порошку (1 чайну ложку) в 100 мл кип'яченої води (можна додати цукор або фруктовий сік).

Побічна дія. Зазвичай препарат добре переноситься. В окремих випадках можлива нудота (зрідка – блювота), що минає самостійно.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці, за температура від -10 до $+30^\circ\text{C}$. Приготований розчин

ентеродезу допускається зберігати не більше трьох днів за температури +4°C.

Відомий французький препарат *полі-карайа* (*poly-karaya*), що є сумішшю гранульованої (діаметр 0,6–1 мм) смоли дерева карайї з ПВП у співвідношенні 2:1. Обидва компоненти, які характеризуються високою гідрофільністю, набухають в контактi з водою більш як у 30 разів, утворюючи гідрогель. Компоненти препарату не проникають через слизову оболонку ШКТ. Поглинальні властивості полі-карайї виражені слабо і реалізуються переважно за рахунок абсорбції, тобто залучення середовища, що містить токсини, до набряклої полімерної матриці. Водночас, здатність харчових волокон нормалізувати кишковий транзит виражена в полі-карайї достатньою мірою, з чим пов'язана її популярність у лікуванні функціональних колопатій. Один з важливих механізмів лікувальної дії препарату – здатність обволікати слизову оболонку ШКТ, захищаючи її від несприятливих впливів [1].



ХОЛЕСТИРАМІН, Co-
lestyramine, Квестран тощо
(виробник – «Ратіофарм», Ні-
меччина) – хлорид полімеру
стиролу з дивінілбензолом й
аліфатично зв'язаними
четвертинними амонієвими
групами. Є аніонообмінною

смолою, яка обмінює в просвіті кишечника йони хлору на аніони жовчної кислоти; при цьому утворюються невсмоктувані комплекси з солями жовчних кислот. Це посилює виведення жовчних кислот з організму та їх компенсаторний синтез з ендогенного холестерину, виснажує запаси останнього в печінці та підвищує швидкість катаболізму ЛПНЩ (ліпопротеїни високої щільності) у плазмі. В результаті численних клінічних спостережень достеменно доведено, що препарат знижує в крові середній рівень загального холестерину і холестерину ЛПНЩ (на 15–30 %), при цьому дещо зростає

вміст холестерину ЛПВЩ і тригліцеридів. Характерно, що за тривалого, багаторічного застосування препарату ефективність його дії поступово знижується. Використовують для профілактики і лікування захворювань, пов'язаних із гіперхолестеринемією, а також у разі хронічних захворювань печінки, у тому числі свербінні, обумовленому внутрішньо- і позапечінковим холестазом [2].

Необхідно враховувати, що холестирамін, подібно до інших аніонообмінних смол, здатний порушувати засвоєння жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К). Холестирамін зазвичай добре переноситься. Проте можуть спостерігатися підвищене газоутворення в кишечнику, здуття живота, нудота, зрідка – проноси або закрепи.

Форма випуску. По 500 г у поліетиленових мішечках, вкладених у коробки.

Спосіб застосування. Призначають дорослим, починаючи з 8 г на день (2–3 прийоми), протягом 14 днів, відтак дозу можна збільшувати до 16 г на день. Поступово, в міру настання терапевтичного ефекту, дозу зменшують. Для поліпшення смаку можна змішувати препарат з фруктовим соком. Враховуючи велику абсорбційну здатність холестираміну, не слід приймати водночас з ним (і в перші 4 години після вживання) інші лікарські засоби [3].

ПМС-ХОЛЕСТИРАМІН РЕГУЛАР ЗІ СМАКОМ АПЕЛЬСИНА (виробник – «Фармасайнс Інк.», Канада).

Форма випуску. Порошок для оральної суспензії в пакетах. Один пакетик містить смоли холестираміну 4 г. Колір препарату може варіювати від серії до серії, що не впливає на його якість.

Показання до застосування. Холестирамін показаний як засіб ад'ювантної терапії (як доповнення до дієти та фізичних вправ) для зниження підвищеного вмісту холестерину в сироватці хворих з первинною гіперхолестеринемією з метою зменшення ризику атеросклеротичних уражень коронарних артерій та інфаркту міокарда. Холестирамін може застосовуватись у хворих з комбінованою гіперхолестеринемією та гіпертригліцеридемією, однак

препарат не показаний у разі, коли гіпертригліцеридемія є домінуючою патологією. Холестирамін може застосовуватись для симптоматичного лікування діареї, спричиненої жовчними кислотами у хворих із синдромом короткого кишечника, а також для зняття свербіжу при холестазі в зв'язку з частковою обструкцією жовчних шляхів.

Протипоказання. Повна обструкція жовчних шляхів, коли жовч зовсім не потрапляє в кишечник; підвищена чутливість до холестираміну або інших компонентів, що входять до складу препарату.

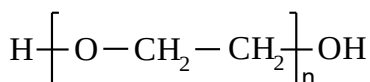
Спосіб застосування та дози. Для того щоб звести до мінімуму можливі побічні явища з боку ШКТ, бажано розпочинати терапію з однієї дози препарату 1 раз на день. Через 1–2 дні дозування можна збільшити. Важливим є дотримання хворим встановленої схеми лікування, незважаючи на побічні явища з боку ШКТ, що виникають. Рекомендована доза для дорослих становить 4 г холестираміну від одного до шести разів на день. Дозування може бути змінене, виходячи з індивідуальних потреб хворого. Препарат не варто приймати в сухому вигляді, а тільки як водну суспензію.

Для приготування суспензії вміст одного пакетика висипають у склянку з 120–180 мл води або напою, які не містять вуглекислого газу (молоко або фруктовий сік). За хвилину порошок інтенсивно розмішують у рідині. Препарат можна також розмішати в супі або соці з м'якоттю, вичавленому з фруктів (яблук або ананасів).

Побічні реакції. Найчастіше відзначаються закрепи, особливо за високої дози препарату та в людей похилого віку (понад 60 років). Здебільшого ці побічні явища усуваються загальноприйнятою терапією. В окремих випадках тимчасово знижують дозу або припиняють застосування препарату. Рідше трапляються відчуття розтягування шлунка, метеоризм, здуття живота, нудота, блювання, діарея, анорексія, печія, шкіряні висипи, подразнення шкіри, язика, періанальної зони, підвищена кровоточивість унаслідок нестачі вітаміну К, погіршення зору в темряві

(брак вітаміну А), гіперхлоремічний ацидоз у дітей, остеопороз, прояви гіповітамінозу D. У поодиноких випадках спостерігаються зневапнений матеріал у жовчних шляхах, напади жовчної коліки, гострий абдомінальний симптомокомплекс, темний кал, дисфагія, гикавка, відрижка, загострення нападів виразки, відчуття кислого присмаку, загострення панкреатиту, дивертикуліт, зміни лабораторних показників крові, анемія, зміни з боку скелетно-м'язової та нервової систем, нирок, органу зору, реакції гіперчутливості (кропив'янка, астма, утруднення дихання, дихання зі свистом), зниження або збільшення ваги тіла, підвищення лібідо, набряк, карієс. Спостерігалися й інші побічні реакції, але не всі з них можуть бути обумовлені безпосередньо холестираміном.

У медицині знайшли застосування синтетичні полімери оксиду етилену – поліетиленоксиди, або *макроголи*, які є високогідрофільними, осмотично активними речовинами, здатними зв'язувати воду, маса якої в кілька разів перевищує масу полімера. Макроголи



використовують як компонент основи для виготовлення мазей «Левомеколь», «Офлокаїн-Дарниця», «Мірамістин-Дарниця» тощо. Макрогол 4000 (поліетиленоксид з молекулярною масою 4000 Да) – діюча речовина проносних засобів *форлакс* і *фортранс*, які за механізмом дії схожі на магнію сульфат та інші осмотично активні речовини.

ФОРЛАКС, макрогол (виробник – «Бофур Іпсен Індустрі», Франція) являє собою білий порошок із запахом грейпфрута.

Форма випуску. Порошок для приготування розчину для перорального застосування. **Склад.** Один пакетик містить макроголу 4000 – 10 г; допоміжні речовини: натрію сахаринат, ароматизатор.

Фармакологічні властивості. За рахунок утворення водневих зв'язків з молекулами води форлакс утримує її в кишечнику. Таким чином, збільшується вміст рідини у порожнині кишечника, що поліпшує процес випорожнення. Проносна дія форлаксу настає через 24–48 годин після прийому. Препарат не всмоктується і не метаболізується. Виводиться з організму в незміненому стані.

Показання для застосування. Симптоматичне лікування закрепів.

Протипоказання. Форлакс не може застосовуватись при запальних захворюваннях товстої кишки, таких як неспецифічний виразковий ректоколіт, хвороба Крона; за часткової чи повної кишкової непрохідності; в разі перфорації кишечника або її загрози; болю в животі нез'ясованого походження.

Спосіб застосування та дози. Дорослим і дітям з 8 років вживати по 1–2 пакетики на добу, бажано вранці, в один прийом, під час їжі. Кожен пакетик попередньо розчиняють у склянці води. Перший ефект настає протягом 24–48 годин після застосування препарату. При виражених закрепках приймають по 2 пакетики двічі на добу протягом трьох днів, потім по 2 пакетики на добу.

Побічна дія. Препарат звичайно переноситься добре, але можуть виникнути деякі побічні ефекти з боку травної системи. В окремих випадках може відчуватися біль у животі. Велика доза може спричинити діарею, яка самовільно припиняється через 1–2 доби після відміни препарату; відтак його можна приймати в менших дозах.

Передозування. У зв'язку з відсутністю системної абсорбції передозування малоімовірне.

Особливості застосування. Препарат не містить цукру, тому його можна призначати хворим на цукровий діабет, а також особам, з раціону яких вилучається галактоза. Дітям форлакс призначають як тимчасову допоміжну терапію в поєднанні з дотриманням відповідних правил культури харчування, не більше трьох місяців. Той факт,

що під час лікування, незважаючи на дотримання дієтичних рекомендацій, симптоми захворювання не зникають, може свідчити про наявність органічної патології, яка потребує специфічної терапії. Форлакс може призначатися в періоди вагітності та лактації.

Взаємодія з лікарськими засобами. Можливе уповільнення всмоктування лікарських засобів, які приймають одночасно з форлаксом. Тому рекомендується застосовувати його окремо від інших засобів, з інтервалом не менше двох годин.

Умови зберігання. За температури до 25°C.

ФОРТРАНС, макрогол (виробник – «Бофур Іпсен Індустрі», Франція) – порошок білого кольору, легкорозчинний у воді.

Форма випуску. Порошок для приготування розчину для перорального застосування в пакетиках. *Склад.* Один пакетик містить макро голу 4000 – 64 г; натрію сульфату безводного – 5,7 г; натрію бікарбонату – 1,68 г; натрію хлориду – 1,46 г; калію хлориду – 0,75 г; натрію сахаринату – 0,1 г.

Фармакологічні властивості. Дія препарату, як правило, починається через 1–1,5 години і триває 2–5 годин. Якщо фортранс приймають дворазово, випорожнення за повторного вживання вранці починається через 20–30 хвилин.

Показання для застосування. Підготовка кишечника для проведення:

- ендоскопічних і рентгено-логічних досліджень;
- хірургічних втручань на кишечнику.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Зневоднення організму, тяжка серцева недостатність; карцинома чи будь-які інші захворювання кишечника, що супроводжуються ушкодженням слизової оболонки (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт); кишко-ва непрохідність. Дитячий вік до 15 років.

Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують у дорослих. Вміст пакетика розчиняють в 1 л води. Дозують із розрахунку: приблизно 1 л розчину на 15–20 кг маси тіла. Зазвичай необхідна для процедури кількість розчину – 3–4 л. Склянку розчину рекомендується випивати протягом 15 хвилин. За годину необхідно випити 1 л розчину. Розчин приймають увечері, якщо процедури призначені на ранок, чи протягом дня, але з таким розрахунком, щоб вживання препарату завершити за 3 години до проведення процедури.

Побічна дія. На початку прийому іноді відзначаються нудота та блювання, метеоризм, які згодом зникають. Іноді виникає відчуття здуття живота. Зрідка спостерігаються алергічні шкірні реакції: висипання, кропив'янка, набряки.

Передозування. Діарея, лікування симптоматичне.

Особливості застосування. Особам літнього віку рекомендується застосовувати препарат під наглядом лікаря. Фортранс не містить цукру, тому його можна призначати хворим на цукровий діабет, а також особам, з раціону яких вилучається галактоза. Застосування фортрансу в період вагітності і лактації можливе лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода та дитини.

Серед препаратів з класу синтетичних полімерів, що знайшли застосування за кордоном, варто згадати дієтичну добавку олестра і мікроемульсію ФІШант-С.

«**Олестра**» (розробник – «Procter & Gamble»), синтетичний замінник жиру, складається із сахарози, в молекулах якої 6–8 гідроксильних груп заміщено залишками ненасичених жирних кислот, отриманих з харчових жирів. Має нульову калорійність і проходить через травний тракт без поглинання. Первинним призначенням Олестри була корекція порушень жирового метаболізму і боротьба з надлишковою вагою, але згодом з'ясувалося, що цей ліпідний ентеросорбент можна з успіхом використовувати і для видалення з організму гідрофобних токсинів з великим

періодом напіввиведення. Показано, наприклад, що Олестра фіксує на собі діоксин, який потрапляє до ШКТ по ланцюжку: жирові депо – ліпіди і білки плазми крові – жовч й інші травні соки, що реабсорбуються [57].

«**ФИШант-С**» (розробка Російського державного медуніверситету, м. Москва) – мікроемульсія, яка містить хімічно інертну білу олію, інкорпоровану всередину пектин-агарових капсул розміром 0,1 мкм. Комплекси ендотоксинів з жовчними кислотами та інші ендотоксини з хімусу абсорбуються мікроемульсією ФИШант-С та виводяться з кишечника через назоінтестинальний зонд. Запропонована емульсія є рідким сорбентом, що концентрує токсини на міжфазній границі «олія–вода», з подальшою їхньою абсорбцією в об'ємі сорбенту. Препарат використовується для нормалізації обміну холестерину. В результаті клінічних досліджень показано, що концентрація ендотоксинів у плазмі крові вже за три години зменшується вдвічі, і вона знижується далі, аж до 12 годин лікування, що особливо важливо з патогенетичного погляду для терапії синдрому кишкової недостатності. Встановлено також, що значно знижується вміст ендотоксинів у перитонеальному випоті і в хімусі. Спорідненість ФИШанту-С до гідрофобних субстанцій обумовлює його високу ефективність у лікуванні гіперліпідемії, зокрема холестеринемії, шляхом курсового прийому *per os* [157].

Висновки

1. Механізми дії синтетичних полімерів проявляються ширше порівняно з класичними сорбентами й охоплюють комплексоутворення (полівінілпіролідон), іонний обмін (Холестирамін), зв'язування води (Фортранс), абсорбцію рідкою фазою (Олестра, ФИШант-С).
2. Ентеродез, який застосовують для ентеросорбції, отримують у вигляді гранул з питомою поверхнею близько 260 м²/г. Ефективність ПВП як дезінтоксикуючого засобу обумовлена здатністю утворювати водорозчинні

комплекси з багатьма органічними й неорганічними речовинами.

3. Холестирамін є аніонообмінною смолою, яка обмінює в просвіті кишечника йони хлору на аніони жовчної кислоти; при цьому утворюються невсмоктувані комплекси з солями жовчних кислот.

Контрольні запитання

1. Механізм лікувальної дії ентеросорбентів на основі синтетичних органічних полімерів.
2. Будова молекули полівілпіролідону.
3. Які компоненти входять до складу французького препарату полі-карайа?
4. У чому проявляється лікувальна дія препаратів Олестра і ФІШант-С?

Література

1. Геращенко І.І. Порівняння білоксорбуючої здатності полісорбу і деяких сорбентів медичного призначення // Ліки. – 1997. – № 3. – С.44–46.
2. Донченко Л.В., Фирсов Г.Г. Пектин: основные свойства, производство и применение. – М.: ДеЛи принт, 2007. – 276 с.
3. Тарасенко Ю.А., Багреев А.А., Берестецкий В.И. Энтеросорбенты для выведения тяжелых металлов из биологических сред // Тез. Междунар. симп. «Эндогенные интоксикации» (14–16 июня 1994 г., г. Санкт-Петербург). – С. 248.