

УДК 615.217.5:616.61]001.891.5

І.Г. Кишкан, Р.Б. Косуба

**МЕТИЛКСАНТИНИ: СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** У статті узагальнено дані літератури та результати власних досліджень щодо фармакодинаміки широко вживаних лікарських засобів похідних ксантину (кофеїн, теофілін, пентоксифілін, ксантинолу нікотинат та ін.), можливості та перспективи їх застосування в медичній практиці. Висвітлено раніше невідомі

механізми ренальної та екстраренальної дії синтетичних диметилксантинів – пентоксифіліну та ксантинолу нікотинату.

**Ключові слова:** метилксантини, пентоксифілін, ксантинолу нікотинат, фармакодинаміка, застосування.

**Вступ.** Ксантин – речовина жовтого кольору, що міститься в деяких рослинах і як продукт метаболізму пурину утворюється в більшості тканин та рідин організму людини. Шляхом метилювання ксантину утворюються органічні сполуки – метильні похідні ксантину. У медичній практиці застосовують природні ксантини-алкалоїди, що містяться в рослинах (кофеїн, теофілін, теобромін), а також синтетичні лікарські засоби (ЛЗ) – еуфілін, амінофілін, пентоксифілін, ксантинолу нікотинат та інші. Кофеїн (1,3,7-триметилксантин) впливає переважно на центральну нервову систему і в медичній практиці використовується як психотонізуєчий та аналептичний ЛЗ. Диметилксантини – теофілін (1,3-диметилксантин) та теобромін (3,7-диметилксантин) суттєво не впливають на центральну нервову систему, проявляють переважно периферичну міоспазмолітичну дію, зменшуючи тонус гладеньких м'язів судин та внутрішніх органів.

Метилксантинові (МК) препарати належать до різних фармакотерапевтичних груп. Згідно з АТС-класифікацією [35], препарати кофеїну представляють підгрупу V04C G «Психостимулюючі і ноотропні засоби». Препарати пентоксифіліну й ксантинолу нікотинату входять до підгрупи C04A D «Периферичні вазодилататори» з ангіопротекторними, антиоксидантними та антиагрегантними властивостями, які регулюють кровообіг головного мозку та нормалізують периферичний кровообіг. Препарати доксофіліну і теофіліну з виразними бронхорозширювальними властивостями належать до групи R03DA «Протиастматичні засоби для системного застосування».

Сьогодні на фармацевтичному ринку України представлено 5 міжнародних непатентованих назв МК препаратів: доксофілін (аерофілін, пуроксан), кофеїн (кофеїн бензоат натрію), теофілін (еуфілін, неофілін), пентоксифілін (агапурин, вазоніт, латрен, пентилін, трентал) і ксантинолу нікотинат (компламін) під різними торговельними найменуваннями. Більшість наявних МК лікарських препаратів (ЛП) вітчизняного виробництва, лише препарати доксофіліну та частина препаратів пентоксифіліну імпортні. Останніми роками

вітчизняна фармацевтична промисловість («Юрія-Фарм», Київ) виробляє препарат пентоксифіліну під назвою «Латрен» для внутрішньовених краплинних вливань у вигляді рінгерактатного розчину з лужними властивостями, який є більш безпечним. Враховуючи частоту побічних ефектів препарату «Еуфілін» (2,4 %, 12 %, 24 % розчини для ін'єкцій), які виникали за рахунок стабілізатора етилендіаміну, вітчизняні виробники (ФФ «Дарниця», «Фармак») розробили нову технологію ін'єкційного 2 % розчину еуфіліну без етилендіаміну, що зменшує побічну дію препарату [16, 19]. Усі МК ЛЗ внесено до Державного формуляра ЛЗ України, а також регіонального (обласного) та локального (заклад охорони здоров'я) формулярів [4], що підтверджує їх терапевтичну ефективність і доцільність включення у схеми лікування хворих. До Національного переліку життєво необхідних ЛЗ (vital) внесено пентоксифілін, який має найбільший асортимент торговельних найменувань в аптечній мережі України.

Метилксантини-алкалоїди (кофеїн, теобромін, теофілін) містяться в листях чаю, зернах кави, плодах какао, горіхах кола та деяких інших рослинах, що здавна використовуються для виготовлення збуджуючих тонізуючих напоїв (чай, кава). У чаї (настої з листя різних сортів чаю), крім алкалоїдів природа зосередила понад 100 біологічно активних речовин. Серед них – дубильні речовини (танін), катехіни, що зміцнюють капіляри, мають антиокиснювальні та антимікробні властивості, флавоноїди, ефірні олії, вітаміни (С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, К, Р, РР), біометали та ін. речовини. Терпкий в'язучий смак чайному напою, головним чином, надають дубильні речовини, а букет чаю створює ефірна олія, що містить понад 500 природних хімічних речовин [30]. Фізіологічно активні речовини чайного листа стимулюють функцію залоз шлунка, сприяють кращому травленню. Міцний чай можна використовувати для зовнішнього застосування у вигляді примочок при кон'юнктивітах, дерматитах, сонячних опіках. Більш виразні цілющі властивості має настій із листя зеленого чаю, активніше регулює окисно-відновні процеси, стимулює кровотворення, знижує рівень холестерину, нормалізує водно-сольовий обмін, як радіопротектор сприяє швид-

шому виведенню з організму радіонуклідів, поліпшує роботу серцево-судинної системи та функцію нирок. У країнах, де частіше вживають зелений чай, менш поширені атеросклероз і гіпертонічна хвороба. Склянка міцного напою з чайного листа містить 0,03-0,08 кофеїну, що відповідає терапевтичній дозі цього ЛЗ. Стимуловальний ефект кофеїну в каві проявляється сильніше, ніж кофеїну в чаї. Сире насіння кави має неприємний в'язучий смак, сирим його не вживають. Зазвичай, зерна кави підсмажують при температурі 200<sup>0</sup>С до темно-коричневого кольору. При цьому в них зменшується кількість дубильних та ін. біологічно активних речовин, а утворюються ароматичні сполуки (кафеоли). Склянка міцної кави, виготовлена з 15,0 зерен, містить 0,1 кофеїну. Раніше ксантинові алкалоїди отримували виключно з чаю, кави, какао. Оскільки їх вміст у цих рослинах невеликий (1-5 %), зараз ці алкалоїди отримують синтетичним шляхом.

Кофеїн збуджує ЦНС, спочатку кору головного мозку, центри довгастого мозку (дихальний, судиноруховий, центр блукаючого нерва), і в останню чергу – спинний мозок. Кофеїн є антагоністом засобів для наркозу, снодійних, наркотичних ЛЗ та алкоголю. Збуджувальний ефект кофеїну виразніший на тлі пригнічення функцій ЦНС. Здавна відомо, що напої (чай, кави), які містять кофеїн, покращують психічну діяльність, усувають сонливість, знімають відчуття втоми, покращують розумову працездатність (асоціативну пам'ять), викликають відчуття бадьорості. Кофеїн у терапевтичних дозах покращує міжнейрональну передачу імпульсів, посилює процеси збудження в корі головного мозку, діючи протилежно бромю. З допомогою кофеїну і бромю можна регулювати процеси збудження і гальмування в корі головного мозку (мікстура Павлова). Психостимуловальний ефект кофеїну залежить від дози і типу нервової системи людини. При слабкому типі нервової системи і застосуванні великих доз дія може бути парадоксальна. Як аналептик кофеїн використовують при пригніченні дихального і судинорухового центрів. Покращання вентиляції легенів і підвищення артеріально тиску (АТ) спостерігається при застосуванні кофеїну в разі отруєння речовинами, які пригнічують ЦНС [28].

Складним і неоднозначним є вплив кофеїну на серцево-судинну систему. З одного боку, завдяки прямій дії на серце збільшується сила і частота серцевих скорочень, з іншого – через збудження центрів блукаючого нерва, частота серцевих скорочень може зменшуватися. Кардіотонічному ефекту кофеїну сприяє підвищення секреції адреналіну. У більшості людей поряд із позитивною інотропною дією кофеїну спостерігається брадикардичний ефект (центральна дія). При великих дозах превалює пряма дія кофеїну на серце, що призводить до тахікардії та підвищення потреби міокарда в кисні. Особливо негативний вплив на серце чинить одночасне застосу-

вання чаю, кави з алкоголем та нікотинном (цигарки).

На біохімічному, клітинному рівнях механізм дії кофеїну та інших МК препаратів не цілком з'ясовано. Відомо, що МК пригнічують активність фосфодіестерази, сприяють збільшенню вмісту внутрішньоклітинного цАМФ, стимулюють метаболічні та енергетичні процеси, що є пусковим механізмом у виникненні різноманітних фармакологічних ефектів МК. Збільшення рівня цАМФ у гладеньких м'язах судин та внутрішніх органів призводить до зменшення вмісту в клітинах іонізованого кальцію та розслаблення гладеньком'язових волокон (міоспазмолітична дія). Виходячи з ферментного механізму дії МК ЛЗ, їх групова належність у різних фармакотерапевтичних класифікаціях (бронхорозширювальні, діуретичні, антиагрегантні засоби та ін.), представлена як «Інгібітори фосфодіестерази». Крім того, одним із механізмів дії метилксантинів є блокада А<sub>1</sub> і А<sub>2</sub> аденозинових рецепторів, тобто, МК є конкурентними антагоністами аденозину. ЛП похідні ксантину близькі до метаболітів людського організму, мають високу біодоступність, змінюють функціонування більшості органів і систем, малотоксичні, не кумулюють. Виводяться здебільшого із сечею і частково з жовчю [22].

Зацікавленість науковців та клініцистів до МК зумовлена значною численністю їх фармакодинамічних та фармакотерапевтичних ефектів: бронхорозширювальний [27, 34], кардіотонічний [22], сечогінний [9, 11, 17], антиагрегантний [26], антиоксидантний, протипухлинний [31, 32] та ін. ефекти. Різноманітність та інтенсивність зазначених фармакологічних впливів МК ЛЗ значною мірою залежать від індивідуальних особливостей організму людини, активності ферменту фосфодіестерази, кількості та чутливості підтипів аденозинових рецепторів, а також від хімічної будови та положення радикалів, введених до структури синтетичних МК [33].

Загальновідомим ефектом диметилксантинів є зменшення тонуусу гладеньких м'язів бронхів. Виразні бронхолітичні властивості мають препарати теофіліну (еуфілін) та доксофіліну (аерофілін). Для запобігання нічним нападам бронхіальної астми пролонговані препарати теофіліну (теопек, теотард) доцільно призначати всередину одноразово на ніч о 20-22 год, оскільки необхідна лікувальна концентрація препаратів зберігається впродовж 8-10 год [29]. Аерофілін визнано найбільш безпечним бронхолітиком, особливо в пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями [27, 34]. Пентоксифілін і ксантинолу нікотинат завдяки покращанню мікроциркуляції в ішемізованих ділянках бронхолегеневої системи також актуальні в пульмонології [26].

Пентоксифілін і ксантинолу нікотинат на АТ практично не впливають, хоча за рахунок міоспазмолітичної дії препарати розширюють периферичні судини, що призводить до незначного зниження АТ. Диметилксантини, збільшуючи вміст

цАМФ у тромбоцитах і гладеньких м'язях судин, пригнічують агрегацію тромбоцитів, розширюють вінцеві судини, покращують постачання клітин серця киснем і зменшують частоту нападів стенокардії. Синтетичні диметилксантини – пентоксифілін і ксантинолу нікотинат найбільш виразно серед МК ЛП, крім судинорозширювальної дії зменшують агрегацію тромбоцитів [21]. Нікотинова кислота у складі ксантинолу нікотинату теж пригнічує агрегацію тромбоцитів і посилює його антиагрегантну дію. Зменшення агрегації тромбоцитів під дією пентоксифіліну і ксантинолу нікотинату зумовлено також їх здатністю блокувати тромбоксансинтазу, внаслідок чого пригнічується утворення тромбоксану  $A_2$  і зменшується схильність тромбоцитів до агрегації та спроможність препаратів активувати простагландинсинтазу і збільшувати вивільнення із стінки судин простаглантину. Завдяки антиагрегантній дії пентоксифіліну і ксантинолу нікотинату є препаратами вибору для лікування порушень мозкового та периферичного кровообігу [18, 21].

Хоча пентоксифілін і ксантинолу нікотинат використовують у клінічній практиці і при нирковій патології, однак, механізми їх ренальної дії недостатньо з'ясовані. Відомо, що сечогінна та салуретична дія диметилксантинів (трентал, ксантинолу нікотинат) зумовлена покращанням гемодинаміки нирок і збільшенням швидкості клубочкової фільтрації [11, 17]. Нами доведено наявність вірогідних кореляційних зв'язків між діурезом і транспортом іонів натрію в нефроні, що свідчить про депресію транспорту іонів натрію в дистальному відділі каналців нирок у механізмі салуретичної дії тренталу та ксантинолу нікотинату [14]. Такі зміни можуть бути зумовлені впливом препаратів на активність регуляторів водно-сольової рівноваги. Експериментально встановлено, що трентал і ксантинолу нікотинат за умов повторних введень (3 мг/кг) при збільшенні об'єму позаклітинної рідини в організмі проявляють більш виразну салуретичну й діуретичну дію [11]. Досліджувані МК ЛП викликають перерозподіл води в секторах організму, збільшують об'єм внутрішньосудинного русла за рахунок зменшення позаклітинної рідини і гідрофільності тканин [13]. Збільшення об'єму позаклітинної рідини сприяє стимуляції волюморцепторів і збільшенню продукції (активації) натрійуретичного фактору-гормону (НУГ) [8] і, як наслідок, зростанню натрійуретичної активності (НУА) плазми крові [6, 20]. Виразніший порівняно з тренталом салуретичний ефект ксантинолу нікотинату на тлі об'ємної стимуляції зумовлений підвищенням НУА плазми крові [11, 20] та наявністю в його будові кислоти нікотинової, яка також здатна збільшувати екскрецію йонів натрію [9]. Поєднане застосування диметилксантинів з індометацином (інгібітор синтезу простагландинів) та спіронолактоном (конкурентний антагоніст альдостерону) значно підвищує ренальний ефект тренталу і ксантинолу нікотинату, що свід-

чить про можливу роль ниркових простагландинів і значення рівня мінералокортикоїдів в організмі в реалізації впливу на нирки досліджуваних ЛП [11, 12]. Не виключено причетність оксиду азоту в механізмах діуретичної і натрійуретичної дії МК [2].

Порушення гемодинаміки та периферичного кровообігу нерідко можуть сприяти розвитку захворювань, при яких страждають нирки. Периферичні судинорозширювальні ЛП пентоксифілін і ксантинолу нікотинат ефективні при хронічних патологічних процесах у нирках, що супроводжуються порушенням гемокоагуляції та тромбоемболіями [17]. Клінічними спостереженнями підтверджено, що саме в нирках найбільшою мірою проявляється антиагрегантний ефект пентоксифіліну. У хворих на цукровий діабет із нефропатією пентоксифілін, призначений о 20-22 год, зменшує середньодобові коливання показників гемостазу та зміщує акрофазу гіперкоагуляції з нічного часу на денний [29]. Нами встановлено здатність ксантинолу нікотинату активувати сумарну фібринолітичну активність плазми крові, сечі, тканин нирок і печінки переважно за рахунок ферментативного фібринолізу [10, 11]. Зростання ферментативного лізису фібрину в кортикальній тканині нирок зумовлюється активацією спеціалізованих клітин юстакломерулярного апарату, які синтезують урокіназу. Підвищена урокіназна активність у просвіті нефрону може сприяти діуретичній та натрійуретичній дії препарату. Дослідження впливу ксантинолу нікотинату на протеолітичну активність засвідчили активацію процесів необмеженого протеолізу [15]. Отримані результати власних досліджень ренальної та екстраренальної дії тренталу і ксантинолу нікотинату [11] є експериментальним обґрунтуванням більш раціонального їх використання при порушеннях водно-сольової рівноваги. Встановлені фібрино- та протеолітичні властивості ксантинолу нікотинату можуть бути враховані при тромбоемболічних та фібропластичних патологічних процесах в організмі.

Значна кількість робіт свідчить про антигіпоксичні, антиоксидантні та цитопротекторні властивості цих препаратів [3, 23, 32]. На даний час проводяться дослідження антиексудативної та протизапальної активності похідних МК [32, 33]. Отже, традиційні МК препарати залишаються популярними й широкоживаними дотепер. В Україні синтезуються нові сполуки, похідні МК, ведеться науковий пошук їх фармакологічної активності з метою розширення спектра застосування в медичній практиці [1, 5, 7, 24, 25].

#### Висновок

Проведений аналіз даних літератури щодо фармакодинаміки МК препаратів розкриває сучасні можливості та перспективи їх застосування в медичній практиці. Встановлені раніше невідомі механізми ренальної й екстраренальної дії синтетичних диметилксантинів – пентоксифіліну та

ксантинолу нікотинату поглиблюють відомості про їхню дію на організм.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільними можуть бути дослідження щодо вивчення нефропротекторних властивостей як відомих МК препаратів, так і сполук нового синтезу.

### Література

- Білай І.М. Вплив похідного 7-в-гідрокси-г-(моно-1 дихлорофенокси) пропілксантину – гідроксипропілксантину на функцію нирок / І.М. Білай, А.О. Остапенко, М.І. Романенко // Бук. мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 2. – С. 50-51.
- Бойчук Т.М. Функціональний стан нирок за сумісного застосування ксантинолу нікотинату з L-аргініном / Т.М. Бойчук, І.Г. Кишкан // Бук. мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 2. – С. 55-57.
- Годлевський Л.С. Протекторний ефект кетогенної дієти і пентоксифіліну щодо викликаних хронічним стресом порушень з боку збудливості мозку та шлушково-кишкового тракту / Л.С. Годлевський, В.О. Полясний, І.С. Антонян // Одес. мед. ж. – 2012. – №1 (129). – С. 9-12.
- Державний формуляр лікарських засобів / За ред. В.Т. Чумака, В.І. Мальцева, А.М. Морозова та ін. – Випуск другий. – К., 2010. – 1128 с.
- Дослідження залежності гострої токсичності та діуретичної активності від структури амонієвих солей N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8)піперазину / В.І. Корнієнко, Б.А. Самура, М.І. Романенко [та ін.] // Укр. біофармацевт. ж. – 2011. – № 2 (13). – С. 51-54.
- Жураківська О.Ю. Натрійуретичні пептиди (НУП) – прогностичні та діагностичні можливості (огляд літератури) / О.Ю. Жураківська // Наук. період. України. – 2009. – № 6. – С. 23-33.
- Іванченко Д.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних ксантину. I. 1-бензил-8-аміногеоброміни / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, К.В. Александрова // Актуал. пит. фармац. і мед. науки та практики. – 2012. – № 1 (8). – С. 36-39.
- Іванов Ю.И. Регуляция постоянства внутрисосудистой жидкости и роль натрийуретического фактора // Кардиология. – 1975. – Т. 15, № 8. – С. 138-145.
- Іванов Ю.И. Влияние лекарственных средств на почки / Ю.И. Иванов. – Киев: Здоров'я, 1982. – 104 с.
- Кишкан І.Г. Вплив ксантинолу нікотинату на стан тканинного фібринолізу у щурів / І.Г. Кишкан // Бук. мед. вісник. – 2000. – Т. 4, № 4. – С. 154-157.
- Кишкан І.Г. Вплив тренталу і ксантинолу нікотинату на функцію нирок та стан водно-сольового обміну (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05 – фармакологія / І.Г. Кишкан. – К., 2001. – 20 с.
- Кишкан І.Г. Роль простагландинів у ренальній дії тренталу і ксантинолу нікотинату / І.Г. Кишкан // Бук. мед. вісник. – 2003. – Т. 7, № 1-2. – С. 71-73.
- Кишкан І.Г. Вплив тренталу й ксантинолу нікотинату на показники водно-сольового обміну / І.Г. Кишкан // Клін. та експерим. патол. – 2014. – Т. XIII, № 2 (48). – С. 65-69.
- Кишкан І.Г. Роль клубочкового та каналцевого факторів у ренальній дії тренталу й ксантинолу нікотинату / І.Г. Кишкан, П.Я. Кишкан: матеріали II наук.-практ. конф. з міжнар. участю БДМУ [«Природничі читання»] (14-17 травня 2015 р., м. Чернівці). – Чернівці: Медуніверситет, 2015. – С. 198.
- Кишкан І.Г. Вплив ксантинолу нікотинату на процеси необмеженого протеолізу / І.Г. Кишкан, Ю.С. Роговий, Р.Б. Косуба // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 2. – С. 23-25.
- Кишкан П.Я. Особливості ренальної дії та фармакоекономічна доступність препаратів еуфіліну вітчизняних виробників / П.Я. Кишкан // Хист. Всеукр. мед. ж. молодих учених. – 2015, вип. 17. – С. 376.
- Колесник М.О. Вплив вазоактивних препаратів на функціональний стан нирок у хворих на хронічний гломерулонефрит з нирковою недостатністю / М.О. Колесник, І.І. Лапчинська // Лікар. справа. – 1996. – № 7-9. – С. 18-21.
- Коршняк В.А. Влияние геомагнитных возмущений на вегетативную нервную систему у больных с последствиями лёгких черепно-мозговых травм, методы их коррекции / В.А. Коршняк, Б.А. Насибуллин // Укр. вісн. психоневрол. – 2016. – Т. 24, Вип. 3 (88). – С. 17-20.
- Косуба Р.Б. Функціональний стан нирок за дії нового еуфіліну (еуфілін-Н 200) / Р.Б. Косуба, І.Г. Кишкан, А.В. Щербініна // Бук. мед. вісник. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 150-153.
- Косуба Р.Б. Роль натрійуретичного фактору (гормону) у ренальній та екстрауренальній (на рівні кишечника) екскреції іонів натрію з організму / Р.Б. Косуба, І.Г. Кишкан, О.М. Коровенкова // Клін. та експерим. патол. – 2012. – Т. XI, № 3 (41), ч. 1. – С. 100-104.
- Лакунарний інсульт: фактори ризику, етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування / І.С. Зозуля, І.Б. Ярошук, О.П. Мошенська [та ін.] // Ліки України. – 2010. – № 10 (1). – С. 42-48.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
- Модуляція антиоксидантної активності диклофенаку натрію при його комбінації з гастропротекторними препаратами in vitro / Н.Г. Черноиван, Г.І. Степанюк, Т.А. Бухтіярова [та ін.] // Фармакол. та лікар. токсикол. – 2010. – № 3 (16). – С. 55-60.
- Пошук цитостатиків з мінімальним проявом нейротоксичної дії серед похідних пурину / К.В. Александрова, Н.В. Бухтіярова, І.Ф. Беленічев [та ін.] // Актуал. пит. фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 1. – С. 73-75.
- Самура Б.А. Корекція порушень водно-електролітного обміну у щурів з гострим експериментальним нефритом похідними теофіліну: інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я / Б.А. Самура, В.І. Корнієнко, М.І. Романенко. – К.: Укрмедпатентінформ, 2015. – 5 с.
- Тодоріко Л.Д. Вплив латрену на морфофункціональні властивості еритроцитів та газовий склад крові при бронхообструктивному синдромі на тлі тиреоїдної дисфункції у хворих старших вікових груп / Л.Д. Тодоріко, І.О. Сем'янів, А.В. Бойко // Укр. ж. гематол. та трансфузіол. – 2012. – № 4 (додаток). – С. 355-358.
- Тодоріко Л.Д. Хронічне обструктивне захворювання легень при ішемічній хворобі серця та артеріальній гіпертензії / Л.Д. Тодоріко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – №1 (12). – С. 102-108.
- Фармакологія: підручник для студ. мед. ф-тів / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Косуба Р.Б. та ін.] / За ред. проф. І.С. Чекмана. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 784 с.
- Хронофармакологія для врача, провизора, студента: учебник-справочник / под ред. проф. С.М. Дроговоз. – Харьков: Титул, 2016. – 376 с.
- Чекман І.С. Історія лікознавства / І.С. Чекман. – К.: Задруга, 2014. – 256 с.
- (3-бензилксантиніл-8)метилгіоацетати: антиоксидантна дія в умовах модельованого нітрузуючого стресу in vitro / К.В. Александрова, І.Ф. Беленічев, Н.В. Бухтіярова [та ін.] // Запорож. мед. ж. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 137-139.
- Effects of pentoxifylline on TNF- $\alpha$  production by peripheral blood mononuclear cells in patients with nonalcoholic steatohepatitis / D.G. Duman, F. Ozdemir, E. Birben [et

- al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2007. – Vol. 52, № 10. – P. 2520-2524.
33. Kornienko V. Conformity research of antiexudative activity of the chemical structure among 7-benzoyl-8-substituted theophyllines / V. Kornienko, E. Tarasyavichyus, B. Samura // Medicinos. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 137-140.
34. Rabe K.F. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / K.F. Rabe // J. Respir. Crit Care Med. – 2011. – Vol. 176. – P. 532-555.
35. Rx-index™ – класифікатор лікарських препаратів. – К.: Видавничий дім «Фармацевт Практик», 2009. – 1136 с.

## МЕТИЛКСАНТИНЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*И.Г. Кишкан, Р.Б. Косуба*

**Резюме.** В статье обобщены данные литературы и результаты собственных исследований относительно фармакодинамики широко используемых лекарственных средств производных ксантина (кофеин, теофиллин, пентоксифиллин, ксантинола никотинат и др.), возможности и перспективы их использования в медицинской практике. Отражены ранее неизвестные механизмы ренального и экстраренального действия синтетических диметилксантинов – пентоксифиллина и ксантинола никотината.

**Ключевые слова:** метилксантины, пентоксифиллин, ксантинола никотинат, фармакодинамика, использование.

## METHYLXANTHINES: UP-TO-DATE STATE AND PERSPECTIVES OF USAGE (REVIEW OF LITERATURE)

*I.G. Kyshkan, R.B. Kosuba*

**Abstract.** The data of up-to-date literature and the results of our own studies regarding pharmacodynamics of widely used medicines, derivatives of xanthine (caffeine, theophylline, pentoxifyphylline, xanthinol nicotinate and oth.), possibilities and perspectives of their usage in medical practice have been generalized in the article. There have been elucidated earlier unknown renal and extrarenal action mechanisms of synthetic dimethyl xanthines - pentoxifyphylline and xanthinol nicotinate.

**Key words:** methylxanthines, pentoxifyphylline, xanthinol nicotinate, pharmacodynamics, application.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 1 (81). – P. 200-204

Надійшла до редакції 25.01.2017 року