

## Лекція 10

### Ентеросорбенти на основі діоксиду кремнію та органосилоксанів

Мета лекції – розглянути методи одержання кремнеземних ентеросорбентів та їх лікувальну дію.

#### План лекції

1. Одержання та структурно-морфологічні характеристики аеродисперсного кремнезему. Кремнеземні ентеросорбенти.

2. Ентеросорбенти на основа органосилоксанів.

#### Текст лекції

##### 1. Одержання та структурно-морфологічні характеристики аеродисперсного кремнезему. Кремнеземні ентеросорбенти

У 80–90-х роках минулого століття майже одночасно пройшли повний цикл випробувань і були впроваджені в клінічну практику два ентеросорбенти – Силікс та Ентеросгель – які сьогодні є досить відомими серед лікарів і хворих. Віднесення Силіксу й Ентеросгелю до одного хімічного типу ґрунтується на тому, що для синтезу обох сорбентів використовують гідроліз кремнійвмісних сполук  $\text{SiCl}_4$  чи  $\text{CH}_3\text{SiCl}_3$ , а структурним каркасом одержаних продуктів є 3D-система силоксанових зв'язків  $\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv$ .

**СИЛІКС**, діоксид кремнію (розробники – Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, м. Київ, спільно з Вінницьким національним медуніверситетом ім. М.І. Пирогова, виробник – «Біофарма», м. Київ), є пухким аеродисперсним порошком білого або білого з блакитним відтінком кольору, без запаху. Субстанцію – діоксид кремнію (синоніми: високодисперсний діоксин кремнію, ВДК, нанорозмірний кремнезем) – під різними торговими марками випускають підприємства хімічної галузі. Вперше ВДК під назвою «аеросил» за власною технологією одержала в 1940 р. фірма Degussa AG, Франкфурт, Німеччина. Натепер в Україні виробника-ми ВДК є «Орісіл-Калуш», м. Калуш, (орісіл) та Калуський дослідно-експериментальний завод Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України (асил, біосил).

Високодисперсний кремнезем із частинками нанометрового масштабу одержують спалюванням пари тетрахлориду кремнію  $\text{SiCl}_4$  у воднево-повітряному полум'ї (температура 1100-1380 °С) згідно реакції:



ВДК утворюється в трьох послідовних технологічних стадіях – синтезі наночастинок, їх коагуляції і десорбції з їх поверхні адсорбованих молекул хлору і хлористого водню. Продукт характеризується високою хімічною чистотою: вміст основної речовини  $\text{SiO}_2$  становить не менше 99,9 %. Питома поверхня ВДК, залежно від умов синтезу, може становити від 150 до 380 м<sup>2</sup>/г. Для виготовлення Силіксу використовують ВДК з питоною поверхнею  $300 \pm 30$  м<sup>2</sup>/г: його первинні сферичні частинки розміром 5–20 нм можна представити об'ємним полімером  $(\text{SiO}_2)_n$ , де  $n = 10^4$ – $10^5$ , в якому атоми кремнію та кисню з'єднані силоксановим зв'язком  $\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv$ . Первинні частинки за рахунок водневих, електростатичних і дисперсійних зв'язків і з участю адсорбованих молекул води об'єднуються в агрегати розміром 100–200 нм, які, в свою чергу, утворюють агломерати розміром більше 1 мкм. Одержаний продукт не має впорядкованої кристалічної структури і належить до аморфних речовин. Поверхня частинок укрита гідроксильними групами (рис. 10.1), які визначають властивості Силіксу як ентеросорбенту: високу гідрофільність і білоксорбуючу активність, здатність зв'язувати мікроорганізми.

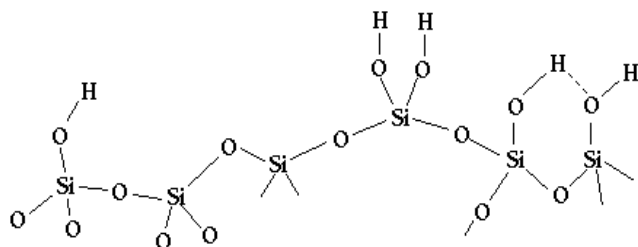


Рис. 10.1. Схема будови поверхневого шару частинок аеродисперсного кремнезему

*Фізико-хімічні властивості Силіксу.* Силікс не розчиняється у воді, органічних розчинниках, кислотах. Розчиняється у фтористоводневій кислоті і гарячих лугах. Добова осмотична активність силіксу, тобто поглинання води через напівпроникну мембрану, становить близько 500 %. При змішуванні з водою він утворює седиментаційно нестійкі зависі, а після диспергування ультразвуком – мікрогетерогенну суспензію («колоїдний розчин»), яка тривалий час не розшаровується. Ізоелектрична точка Силіксу знаходиться при рН 2, отже в нейтральному середовищі його частинки заряджені від'ємно.

Сорбція низькомолекулярних речовин Силіксом здійснюється в основному за рахунок від'ємного заряду поверхні, тому сорбуються переважно позитивно заряджені (протоновані) сполуки – аміни, катіонні ПАР, водорозчинні алкалоїди, основні барвники на кшталт метиленового синього. Не адсорбуються кислотні барвники (конго червоний). Через відсутність пор величина адсорбції низькомолекулярних речовин на Силіксі є незначною.

Різні білки сорбуються Силіксом у кількості від 200 до 700 мг/г, причому непориста структура забезпечує високу швидкість адсорбції: основна маса білка, не менше 90 %, видаляється з розчину вже за 10 хвилин. Очевидно, білоксорбційними властивостями Силіксу пояснюється його здатність зв'язувати значні кількості мікроорганізмів – понад 10 млрд мікробних тіл/г, незалежно від видової приналежності (для порівняння: вуглецевий ентеросорбент СКН при адсорбції білка 7–10 мг/г зв'язує мікробних тіл до 0,1 млрд/г).



Рис. 10.2. Аглотинація синьо-гнійних паличок у суспензії ВДК (електронна мікрофотографія, збільшення 20000) [1]

Характерно, що частинки Силіксу розміром значно менші за мікробну клітину, тому він виконує аглютинуючу роль, склеюючи між собою мікробні тіла з утворенням чималих конгломератів (рис. 10.2).

Встановлено, що після контакту із Силіксом збільшується чутливість мікроорганізмів до антибіотиків й антисептиків [1-3].

*Фармакологічні властивості.* Механізми терапевтичної дії Силіксу реалізуються завдяки таким властивостям: 1) висока гідрофільність; 2) зв'язування великих кількостей білка; 3) адсорбція мікроорганізмів і вірусів; 4) адсорбція низькомолекулярних речовин. При ентеральному застосуванні на перше місце виходять сорбційні властивості Силіксу щодо мікроорганізмів, токсинів, баластних речовин і нормальних метаболітів (холестерин, жовчні кислоти, білірубін тощо), а також взаємодія наночастинок сорбенту з мембранними рецепторами ентероцитів та іншими структурами слизової кишечника, відповідальними за регуляцію його функцій. Силікс здатний зв'язувати білково-ліпідні комплекси в плазмі крові та інших біологічних рідинах [4], що обумовлює високу гіполіпемічну та гіпохолестеринемічну активність препарату за перорального застосування, оскільки ліпіди в ШКТ містяться у вигляді білково-фосфоліпідно-жовчнокислотних міцел. Показано, що прийом хворими Силіксу вже за 3–4 тижні зумовлює істотне зниження рівня холестерину в сироватці крові, причому це зниження є тим більшим, чим вищим був вихідний його рівень на початку лікування [5]. Білоксорбційні властивості силіксу дають змогу ефективно долати патологічні стани, пов'язані з білковою інтоксикацією, наприклад, при опіковій хворобі. Сорбційну модифікацію слизової кишечника, іншими словами, обволікаючи дію, слід розглядати як основний механізм антидіарейного ефекту. Взаємодія Силіксу зі стінкою кишечника охоплює блокування рецепторів слизової оболонки, відповідальних за адгезію мікроорганізмів; посилення всмоктування води й електролітів; модулювання баро- і хеморецепторів, відповідальних за моторику. Висока гідрофільність Силіксу проявляється у збільшенні вологості маси калу, що сприяє нормалізації перистальтики, подібно до дії харчових волокон.

Спираючись на опубліковані дані, можна дійти висновку про перевагу Силіксу над іншими сорбентами щодо усунення діарейного синдрому. Наприклад, тривалість діареї під час лікування дизентерії, спричиненої шигелами Флекснера, з використанням Ентеросгелю становить 3–4 дні [6], Поліфепану –  $2,68 \pm 0,49$  днів [7], Силіксу – не перевищує 2 діб [1]. Взагалі, з огляду на численні спостереження, можна стверджувати про припинення діареї після своєчасного разового прийому Силіксу.

Оригінальні роботи щодо впровадження силіксу в медичну практику виконані вченими Вінницького медуніверситету. Вперше високу ефективність Силіксу як дезінтоксикаційного засобу на моделі гострої кишкової непрохідності в собак показали П.К. Загниборода та співавтори [2,8,9]. Собакам дослідної групи після відновлення прохідності перед накладанням анастомозу привідний та відвідний кінці кишки промивали 3 % зависсю Силіксу у воді з рН 5,7. Після операції всі 12 собак дослідної групи вижили, тоді як у контрольній групі, де промивання проводили фізіологічним розчином, через виражену інтоксикацію всі тварини за 1–2 доби загинули. Під керівництвом проф. М.Б. Луцюка та проф. О.О. Пентюка було здійснено фармакологотоксикологічне дослідження Силіксу та багатопланове вивчення його специфічної активності. Зокрема, експериментальне обґрунтування використання Силіксу як засобу лікування гострих кишкових інфекцій та вірусних гепатитів виконано в дисертаційній роботі О.І. Штатсько [10].

Чималий клінічний досвід застосування Силіксу накопичений спеціалістами таких закладів, як Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (кафедри терапевтичного та хірургічного профілів), Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького (кафедри дитячих інфекційних хвороб, онкології і радіології), Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ (кафедри акушерства і гінекології, терапевтичної стоматології), Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Одеський національний медичний університет, Дніпропетровська державна медична академія, Військова медична академія (м. Санкт-Петербург) та інших закладів [1,2,11-14].

**Форма випуску.** Порошок для приготування оральної суспензії по 12 г у пляшках; по 1 г або 2 г у пакетиках; по 1 г у стиках.

**Показання до застосування.** Гострі кишкові захворювання, що супроводжуються діарейним синдромом (сальмонельоз, харчові токсикоінфекції); у комплексній терапії вірусних гепатитів А і В.

Окрім того, враховуючи великий клінічний досвід, Силікс можна рекомендувати як ентеросорбент при:

- різноманітних інтоксикаціях, включаючи алкогольну, отруєнні грибами й отрутохімікатами, ботулізмі, токсикозах вагітних, інтоксикації за хронічної ниркової недостатності, в онкологічних хворих тощо;
- алергічних реакціях (харчові алергії, у тому числі діатез, екземи, псоріаз, бронхіальна астма, обструктивні захворювання легень);
- атеросклерозі.

**Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до препарату. Виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки на стадії загострення, виразки й ерозії слизових оболонок тонкого і товстого відділів кишечника, непрохідність кишечника. Дитячий вік до 1 року.

**Належні заходи безпеки при застосуванні.** Забороняється вживати через рот сухий порошок. Перед кожним прийомом готову суспензію злегка збовтують.

**Особливі застереження.** Не рекомендується застосовувати Силікс у період вагітності і годування грудним молоком. Препарат не впливає на швидкість реакції у осіб, які керують автотранспортом або працюють з іншими механізмами. Препарат не призначають дітям віком до 1 року.

**Спосіб застосування і дози.** Силікс застосовують у вигляді водної суспензії, яку вживають за 1 годину до їжі або прийому інших лікарських засобів. Якщо хворий не може приймати ентеросорбент самостійно, суспензію Силіксу вводять у шлунок через зонд. Для приготування суспензії охолоджену кип'ячену воду в кількості 250 мл додають у пляшку, яка містить 12 г препарату (воду доводять до позначки на пляшці «250 мл» і злегка струшують); 20 мл отриманої суспензії (повна столова ложка) містить приблизно 1 г препарату. Якщо ж використовують пакето-вану форму, препарат зі стика (1 г) або пакетика (1 г або 2 г) висипають у склянку, додають охолоджену кип'ячену воду з розрахунку 200 мл на 1 г препарату та злегка струшують.

Добова доза препарату для дорослих становить 12 г.

Добову дозу у вигляді суспензії діти та дорослі приймають за три рази. Приготовлену суспензію слід зберігати за температури від 2 до 8°C не більше 24 годин. У випадку гострих кишкових захворювань лікування доцільно починати з максимальної разової дози, яка не перевищує половину добової норми. Курс лікування – 3–5 діб, за необхідності можна збільшити до 10–15 діб. Курс терапії вірусних гепатитів у дозах, зазначених вище, становить 7–10 днів і залежить від тяжкості перебігу захворювання.

**Передозування.** Про випадки передозування повідомлень не було. Якщо препарат вживають у завищених дозах, може спостерігатись ускладнення випорожнення.

**Побічні ефекти.** У поодиноких випадках можлива тимчасова затримка випорожнення.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** За одночасного застосування Силіксу та ацетилсаліцилової кислоти посилюється процес агрегації тромбоцитів. Силікс призначають за 1 годину до їжі або прийому інших лікарських засобів.

**Умови зберігання.** За температури не вище 25°C.

Існує думка, що біологічна активність ВДК зумовлена не лише адсорбційними властивостями, а й системною дією завдяки тій невеликій, майже гомеопатичній, кількості кремнію, що всмоктується за перорального застосування препарату. Серед системних ефектів – зміцнення сполучної тканини (стілки судин, хрящі, шкіра, волосся), антисклеротична дія, поліпшення обміну кальцію та фосфору, превентивна роль у разі розвитку хвороби Альцгеймера тощо [15]. На західному ринку присутні дієтичні добавки, зокрема «Оригінальний бальзам Silicea» («Hubner», Німеччина), в анотаціях яких на першому місці згадується системна дія і лише на другому – ентеросорбційні властивості. Варто додати, що в країнах колишнього СРСР цей напрям не знайшов ані глибокого наукового обґрунтування, ані інтересу з боку виробників, хоча свого часу його популяризації була присвячена монографія акад. М.Г. Воронкова та співавторів [16].

Виражений лікувальний ефект Силіксу в поєднанні з нетоксичністю та доступністю субстанції – ВДК – сприяли появі на фармацевтичному ринку препаратів-копій (атоксілу – в Україні, полісорбу МП – в Україні та Росії) та дієтичних добавок з діоксидом кремнію («Біле вугілля»).

**ПОЛІСОРБ МП**, діоксид кремнію, виробник – Джан-койсько-Сиваський дослідно-експериментальний завод, Херсонська обл., Генічеський р-н, с. Сиваш.

*Форма випуску.* Порошок для приготування суспензії по 12 г у пляшках.

*Спосіб застосування та дози.* Полісорб МП вживають внутрішньо у вигляді суспензії. Суспензію готують шляхом внесення до склянки з нейтральною негазованою або охолодженою кип'яченою водою 1 столової ложки (1,2 г) порошку для дорослих і 1 чайної ложки (0,6 г) – для дітей. Одержану суспензію ретельно перемішують та вживають за годину до їжі або прийому лікарських засобів.

Застосуванню «вітчизняного неселективного мінерального» ентеросорбенту полісорбу МП за різних патологій присвячена експериментально-оглядова стаття [17]. Автором доведено ефективність препарату в разі гострої обструктивної товстокишкової непрохідності (група з 18 хворих): перистальтика відновлювалась на 2–3 добу, що на добу швидше, ніж у контрольній групі.

У Російській Федерації випуск полісорбу МП налагоджено на ЗАТ «Полисорб», м. Челябінськ.

*Форма випуску.* Порошок у пластикових контейнерах по 50 г.

Дієтична добавка «**Біле вугілля**» («Оmnіфарма», м. Київ). Не є лікарським засобом.

*Форма випуску.* Таблетки. Порошок для приготування суспензії у флаконах. *Склад.* В одній таблетці містяться основні речовини: діоксид кремнію (210 мг), мікрокристалічна целюлоза; допоміжні речовини: цукрова пудра, крохмаль картопляний. У одному флаконі ємністю 250 мл містяться  $12 \pm 0,5$  г діоксиду кремнію, мікрокристалічна целюлоза.

*Рекомендації щодо споживання.* Рекомендується як дієтична добавка до раціону харчування – додаткове джерело ентеросорбентів з метою профілактики та полегшення перебігу харчових отруєнь різного походження (в тому числі грибами та алкоголем), гострих кишкових інфекцій, шлункових розладів, гепатитів (зокрема вірусних гепатитів А і В), ниркової та печінкової недостатності, алергічних захворювань, дерматитів, ендогенної інтоксикації, дисбактеріозу. Сприяє адсорбції з ШКТ і виведенню з організму екзо- та ендогенних токсичних речовин різного походження (в тому числі продуктів життєдіяльності патогенних мікроорганізмів, харчових і бактеріальних алергенів). Опосередковано сприяє послабленню токсикоалергічних реакцій, зниженню метаболічного навантаження на органи детоксикації (насамперед – печінку та нирки), корекції обмінних процесів й імунного статусу, усуненню дисбалансу БАР в організмі, посилює перистальтику кишечника.

*Протипоказання.* Індивідуальна несприйнятливості компонентів, вагітність та період лактації, виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки в стадії загострення, виразки та ерозії слизової оболонки кишечника, шлункові та кишкові кровотечі, кишкова непрохідність.

*Спосіб застосування та рекомендована добова доза.* Дорослим і дітям від 7 років і старшого віку по 3–4 таблетки 3–4 рази на добу в проміжках між їжею, запиваючи водою. *Флакони:* флакон з порошком відкривають, додають кип'ячену воду, охолоджену до кімнатної температури, до шийки (250 мл) і ретельно збовтують, доки не утвориться однорідна суспензія (один мірний ковпачок суспензії містить 1,15 г діоксиду кремнію). Вживати дорослим і дітям від 7 років і старшого віку по 2 мірних ковпачки суспензії (50 мл) 3–4 рази на добу в проміжках між їжею.

Особливості застосування. Вживати не раніше, як за 1 годину до їжі, запиваючи водою. Подрібнення або розжовування таблеток підвищує ефективність сорбції, але не є обов'язковим.

*Застереження щодо споживання (дітьми, вагітними жінками, літніми людьми, спортсменами й алергіками).* Перед застосуванням необхідна консультація лікаря. Примітка для осіб, що хворіють на цукровий діабет: одна таблетка містить 0,26 г сахарози (еквівалент 0,026 хлібних одиниць).

*Умови зберігання.* В сухому, захищеному від світла місці за температури від 0 до 25°C та відносної вологості повітря не більше 75 %.

Протягом 2011–2012 років у різних медичних закладах України відбулася клінічна апробація «Білого вугілля». Зокрема, доведено ефективність нового ентеросорбенту у хворих з такими патологіями, як гострі кишкові інфекції, у тому числі в дітей [18,19], хронічна патологія гепатобіліарної

системи (у комплексі з антралем) [20], гельмінтози у дітей [21], параноїдна шизофренія з терапевтичною резистентністю до терапії [22] тощо.

На основі ВДК створено комплексну дієтичну добавку «Бальзасил».

«Бальзасил» (розробник – Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, м. Київ) – дієтична добавка на основі ентеросорбенту «Силікс» (високодисперсного кремнезему), на поверхню якого нанесені біоактивні природні сполуки з екстрактів 17 лікарських рослин та меду. Розвинута поверхня кремнеземної складової дієтичної добавки забезпечує ефективне зв'язування і видалення з організму токсичних речовин, зокрема бактерійних та білкових токсинів, продуктів розпаду тканин тощо. Екстрактивна складова містить природні фармакологічно активні сполуки – ефірні олії, поліфеноли (флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, таніни), алкалоїди, аскорбінову кислоту, полісахариди та інші, які обумовлюють антиоксидантну, імуномодулюючу, протимікробну, протизапальну, гепатопротекторну, вітамінну і тонізуючу дію бальзасилу. Вживання дієтичної добавки сприяє нормалізації обміну речовин організму, поліпшує функції печінки та нирок, чинить помірну сечогінну, жовчогінну та проносну дію, підвищує адаптогенні можливості організму.

*Форма випуску.* Порошок.

*Харчова (поживна) та енергетична цінність (калорійність) на 100 г продукту.* Жири – 0; білки – 0, вуглеводи – 13,7 г; 54 ккал (226 кДж).

*Показання до застосування:*

- інтоксикації організму різної етіології (екзо- й ендогенні інтоксикації), включаючи харчові та алкогольні отруєння легкої і середньої тяжкості;
- розлади функціонування внутрішніх органів;
- неврологічні та вегетосудинні розлади;
- послаблення імунітету;
- як допоміжний або профілактичний засіб у разі гострих і хронічних захворювань.

*Рекомендовані дози дієтичної добавки.* Дорослим по 1 г (1 мл) тричі на добу за 1–2 години до або після їжі, запиваючи водою (150–200 мл), протягом 2–3 тижнів. Обмежень до застосування дієтичної добавки немає, але рекомендується консультація лікаря-дієтолога.

*Застереження при застосуванні.* Індивідуальна не-сприйнятливості або підвищена чутливість до компонентів продукту, а також за патологічних станів і тяжких хвороб, які виключають звичайне харчування.

*Умови зберігання.* В упаковці виробника, в сухому, захищеному від світла місці за температури від 0 до +25°C та відносної вологості повітря не більше 80 %.

**ЕНТЕРОСГЕЛЬ**, гідрогель метилкремніевої кислоти («Екологоохоронна фірма «Креома-Фарм», м. Київ), являє собою гелеподібну масу білого кольору, без запаху і смаку. Брутто-формула  $(\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5} \cdot m\text{H}_2\text{O})_x$ , де  $m = 30\text{--}46$ . Вихідною сировиною для одержання Ентеросгелю є метилтрихлорсилан  $\text{CH}_3\text{SiCl}_3$ , який шляхом гідролізу у водному розчині перетворюють на метилсилантріол  $\text{CH}_3\text{Si}(\text{OH})_3$ , що здатний олігомеризуватися. Метилсилантріол розчиняють у міцному лузі, потім нейтралізують, при цьому відбувається поліконденсація з утворенням силоксанового ланцюга, який містить при атомах кремнію метильні й гідроксильні групи. Силоксановий ланцюг скручується у первинні глобули розміром до 50 нм із числом фрагментів  $\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5}$  від 17 до 35. Під час утворення гідрогелю глобули, об'єднуючись між собою, формують об'ємну просторово зшиту пористу матрицю, заповнену координаційно зв'язаною водою [23]. У формуванні пористої структури гідрогелю важливу роль відіграють водневі зв'язки типу  $\equiv\text{Si}-\text{O}\cdots\text{HO}-\text{Si}\equiv$ . Пориста структура полісилоксанової матриці характеризується питомою поверхнею 150–250 м<sup>2</sup>/г і сумарним об'ємом 2,7–3,0 см<sup>3</sup>/г (ефективний радіус пор – понад 100 нм).

Лікарською формою ентеросгелю є паста, яка містить близько 93 % води. Внаслідок висушування за температури 100–120°C ентеросгель незворотно втрачає воду, перетворюючись на гідрофобний пористий ксерогель – *поліметилсилоксан*. Після перемелювання в кульовому млині поліметилсилоксан стає гідрофобним порошком, який зберігає розвинену макропористу структуру. Поліметилсилоксан використовують як напівпродукт для виготовлення композиційних матеріалів медичного, харчового та технічного призначення.

Фундаментальні роботи з синтезу та вивчення властивостей кремнійорганічних адсорбентів, у тому числі гідрогелю метилкремніевої кислоти, були виконані в Інституті фізичної хімії ім. Л.В. Писаржевського АН УРСР (проф. І.Б. Слинякова, канд. хім. наук І.М. Самодумова) [19, 20]. Провідна роль у розробці технології й налагодженні промислового випуску Ентеросгелю належить доктору хім. наук Ю.М. Шевченку.

Наявність у структурі Ентеросгелю метильних груп забезпечує високу спорідненість до органічних речовин, а присутність гідроксильних груп зумовлює йонообмінні властивості. Завдяки цьому Ентеросгель здатен адсорбувати з ШКТ токсичні речовини і продукти метаболізму, радіонукліди. Розмір пор дає змогу ефективно зв'язувати лише середньомолекулярні сполуки в діапазоні молекулярних мас від 70 до 1000 Да (сечовина, білірубін, холестерин, середньомолекулярні пептиди).

Ентеросгель практично не зв'язує речовини, що мають молекулярну масу менше 70 Да – йони металів, мінеральні солі, електроліти.

В.Г. Ніколаєв [26] вважає, що існують два механізми зв'язуючої активності Ентеросгелю – молекулярна адсорбція і співсаджження в гелі. За першим механізмом відбувається класична адсорбція в пори матеріалу – для речовин з малою і середньою молекулярними масами; за другим – для високомолекулярних сполук. Порівняно з вуглецевими ентеросорбентами Ентеросгель має невисоку ємність стосовно речовин з молекулярною масою до 1500 Да, проте набагато перевершує їх за здатністю зв'язувати високомолекулярні сполуки, у тому числі бактеріальний ендотоксин, сироватковий альбумін людини, імуноглобулін G, трипсин. Отже, Ентеросгель практично не зв'язує лікарські речовини, що призначають *per os*, які, здебільшого, мають молекулярну масу менше 1500 Да. Це відкриває перспективу використання Ентеросгелю в комплексному лікуванні захворювань, що потребують тривалої пероральної хіміотерапії та поліпрагмазії і які доволі часто супроводжуються токсичними реакціями.

На відміну від вуглецевих сорбентів, Ентеросгель не здатний вилучати токсичну речовину (ліганд) із комплексу з макромолекулярним носієм, наприклад, із сироватковим альбуміном. Якщо зв'язані білком токсини й видаляються ентеросгелем, то це відбувається одночасно із поглинанням білка. У разі контакту з донорською плазмою крові у співвідношенні 1:5 ентеросгель знижує концентрацію загального білка в середньому на 17,7 %, альбуміну – на 15 %,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -глобулінів,  $\beta$ - і  $\gamma$ -глобулінів – на 34,3; 16; 57; 25,4 та 12,2 %, відповідно. Загальний холестерин знижується при цьому на 48,4 %, приблизно однаково за рахунок холестерину ЛПВЩ та ЛПНЩ; концентрація фосфоліпідів зменшується на 53,1 %, а тригліцеридів – на 29 %. Ці дані становлять неабиякий інтерес, оскільки є підґрунтям для використання ентеросгелю як екстрагуючого агента в процедурах екстракорпоральної детоксикації [26].

Встановлено сорбційну активність Ентеросгелю щодо різних видів умовно патогенних та патогенних мікроорганізмів: препарат у концентраціях 7–15 мг/мл за 6 годин повністю адсорбує дослідні бактерії й гриби, незалежно від їхньої початкової концентрації [123]. (Ентеросгель поступається Силіксу за здатністю зв'язувати мікроорганізми [27]).

*Форма випуску.* Паста для перорального застосування по 135 г, 270 г, 405 г у пластмасових контейнерах. *Склад.* 100 г пасти містять 70 г гідрогелю метилкремнієвої кислоти.

*Фармакологічні властивості.* При внутрішньому застосуванні Ентеросгель чинить детоксикаційну дію. Ефективно адсорбує з вмісту кишечника та крові (через мембрани капілярів ворсинок слизової оболонки кишечника) середньомолекулярні токсичні речовини, продукти незавершеного метаболізму, сприяє виведенню інкорпорованих радіонуклідів. Усуває прояви токсикозу, поліпшує функцію кишечника, печінки, нирок, нормалізує показники крові та сечі. Як ефективний детоксикант, Ентеросгель сприяє підвищенню імунітету. Препарат обволікає слизову оболонку шлунка та кишечника, захищає її від ерозивних процесів. Не всмоктується з кишечника.

*Показання для застосування.* Дезінтоксикація організму за хронічної ниркової недостатності, спричиненої пієлонефритом, полікістозом нирок, нефролітіазом; за токсичного гепатиту, вірусного гепатиту А і В, гепатохолециститу, цирозу печінки та холестазу різного походження, гастритів зі зниженою кислотністю, ентероколітів, колітів, діареї; при отруєнні алкоголем і наркотичними засобами; алергічних реакціях, шкірних захворюваннях (діатези, нейродерміти); при опіковій інтоксикації; гнійно-септичних процесах, що супроводжуються інтоксикацією; токсикозах вагітних першої половини вагітності; в комплексній терапії дисбактеріозу кишечника.

*Протипоказання.* Гостра кишкова непрохідність.

*Належні заходи безпеки при застосуванні.* Вживати препарат слід згідно з рекомендаціями, викладеними в інструкції.

*Особливі застереження.* Препарат застосовують при вагітності та в період годування материнським молоком. Препарат не впливає на швидкість реакції в осіб, які керують автотранспортом або іншими механізмами. Препарат застосовують дітям від народження. Дітям до 2 років перед живанням разову дозу можна змішувати з невеликою кількістю води.

*Спосіб застосування та дози.* Застосовують внутрішньо тричі на добу за 1,5–2 години до або через 2 години після їжі або прийому медикаментів, запиваючи достатньою кількістю води. Для дорослих і дітей з 14 років разова доза препарату становить 15 г (столова ложка), добова – 45 г. Для дітей від народження до 5 років разова доза – 5 г (чайна ложка), добова – 15 г; від 5 до 14 років разова доза – 10 г (десертна ложка), добова – 30 г. Курс лікування – від 7 до 14 днів. У разі тяжких форм захворювань протягом перших трьох днів призначають подвійну разову дозу, а за хронічного перебігу хвороби (хронічна ниркова недостатність, цироз печінки) можливе більш тривале застосування препарату.

*Передозування.* Перевищення максимальних разових доз не призводить до побічної дії.

*Побічні ефекти.* З першими прийомами препарату можливий короточасний закреп. Для запобігання йому людям, схильним до подібних явищ, у перші два дні застосування препарату рекомендується очищувальна клізма на ніч.

*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.* За умов дотримання способу застосування (Ентеросгель і медикаменти приймають роздільно в часі) препарат можна застосовувати в

комплексній терапії з іншими лікарськими та профілактичними засобами, в тому числі з бактерійними препаратами (біфідо-, лактобактерії та ін.), фітопрепаратами, адаптогенами, імуномодуляторами.

*Умови зберігання.* За кімнатної температури (не вище 25°C). Після розкриття упаковки зберігати за тих самих умов у щільно закритій тарі.

**ДИМЕТИКОН та СИМЕТИКОН (ЕСПУМІЗАН)**, виробник – «Menarini Group Berlin-Chemie AG (Menarini Group)». Диметикон (полідиметилсилоксан) є кремнієвим маслом, що містить полімери диметилсилоксану. Симетикон – це суміш диметикону і 4–7 % дрібнодисперсного діоксиду кремнію, він перевершує диметикон за ефективністю. Диметикон та Симетикон належать до піногасників, які мають більшу поверхневу активність, ніж піноутворювачі, за рахунок чого витісняють їх з поверхні пухирців піни в хімусі, однак самі піну не стабілізують. Піноутворення при цьому зменшується на 84–87 % (рис. 10.3).

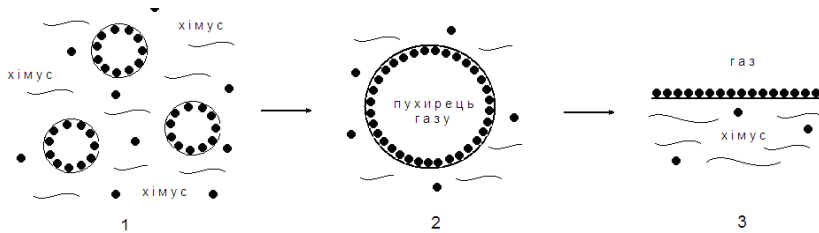


Рис. 10.3. Механізм піногасіння: 1 – Диметикон адсорбується на внутрішньому боці поверхні пухирців газу, що призводить до втрати ними стабільності; 2 – злиття пухирців; 3 – кінцевий результат – формування двох макрофаз: рідини й газу

Газ, що вивільнився, поглинається стінками кишечника чи виводиться за рахунок перистальтики. В результаті зменшується здуття живота, усуваються дискомфорт і біль, зменшуються рефлюкси, поліпшуються травлення та всмоктування їжі. Можливі прискорення моторики кишечника й обволікаюча дія, зменшення проявів синдрому подразненого кишечника. У разі рентгенологічного дослідження ШКТ Диметикон та Симетикон забезпечують рівномірний розподіл контрастної речовини по слизових оболонках, запобігають перешкодам і перекриттю зображення. Обидва препарати цілком інертні (не руйнуються під дією хлористоводневої кислоти, травних ферментів, кишкової мікрофлори), не всмоктуються в травному тракті і видаляються через кишечник у незмінному вигляді.

*Форма випуску.* Диметикон – таблетки жувальні по 0,08 г; 15 % гель для вживання всередину в пакетах (саше) по 15 г і в тубах по 170 г. Симетикон (Еспумізан) – по 0,04 г в 5 мл емульсії у флаконах по 100 мл і по 0,04 г у капсулах.

*Показання до застосування.* Диметикон та Симетикон застосовують у разі метеоризму різного походження, в тому числі в дітей перших місяців життя, отруєнні тенсидами (миючими засобами) і під час підготовки до рентгенологічних та ультразвукових досліджень органів черевної порожнини і сечостатевої системи.

*Побічні ефекти.* Лише зрідка можливі алергічні реакції (висипання, свербіння, набряк Квінке). Токсичні ефекти, навіть під час застосування понад 3 роки, не спостерігалися. На відміну від активованого вугілля, Диметикон та Симетикон придатні для тривалого використання, оскільки не зумовлюють гіповітамінозів, зниження всмоктування поживних речовин, порушення пристінкового травлення, зміни рН шлункового соку, закресів, мікропошкоджень слизової оболонки і забарвлення калу.

*Протипоказання і застереження.* Протипоказанням є механічна кишкова непрохідність і гіперчутливість до компонентів лікарських засобів. Обмеження до призначень дітям, людям похилого віку. Для вагітних і жінок, що годують грудним молоком, обмежень немає.

*Взаємодія з іншими ліками.* Диметикон та Симетикон зменшують всмоктування з ШКТ інших ліків. Здатність до піногасіння Диметикону (але не Симетикону) знижується антацидами.

## Висновки

1. Сорбція низькомолекулярних речовин Силіксом здійснюється в основному за рахунок від'ємного заряду поверхні. Сорбуються переважно позитивно заряджені (протоновані) сполуки – аміни, катіонні

- ПАР, водорозчинні алкалоїди, основні барвники. Не адсорбуються кислотні барвники (конго червоний). Через відсутність пор величина адсорбції низькомолекулярних речовин на Силіксі є незначною.
2. Білки сорбуються Силіксом у кількості від 200 до 700 мг/г, причому непориста структура забезпечує високу швидкість адсорбції: основна маса білка, не менше 90 %, видаляється з розчину вже за 10 хвилин. Білоксорбційними властивостями Силіксу пояснюється його здатність зв'язувати значні кількості мікроорганізмів – понад 10 млрд мікробних тіл/г, незалежно від видової приналежності.
  3. Вихідною сировиною для одержання Ентеросгелю є метилтрихлорсилан  $\text{CH}_3\text{SiCl}_3$ , який шляхом гідролізу у водному розчині перетворюють на метилсилантріол  $\text{CH}_3\text{Si}(\text{OH})_3$ , що здатний олігомеризуватися. Метилсилантріол розчиняють у міцному лузі, потім нейтралізують, при цьому відбувається поліконденсація з утворенням силоксанового ланцюга, який містить при атомах кремнію метильні й гідроксильні групи. Лікарською формою ентеросгелю є паста, яка містить близько 93 % води.
  4. Диметикон та Симетикон належать до піногасників, які мають більшу поверхневу активність, ніж піноутворювачі, за рахунок чого витісняють їх з поверхні пухирців піни в хімосі.

### Контрольні запитання

1. Який морфологічний стан аеродисперсного кремнезему?
2. Чим обумовлена терапевтична дія Силіксу?
3. Метод одержання Ентеросгелю.
4. Чому Ентеросгель не може мати порошкову лікарську форму?
5. Фармакологічні властивості Диметикону та Симетикону.

### Література

1. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. А.А. Чуйко. – Киев: Наук. думка, 2003. – 416 с.
2. Кремнезёмы в медицине и биологии / Сб. науч. тр. под ред. А.А. Чуйко // Киев – Ставрополь, 1993. – 259 с.
3. Droy-Lefaix M.T. and Tateo F. Clays and clay minerals as drugs / F. Bergaya, B.K.G. Theng and G. Lagaly (eds). Handbook of Clay Science // Develop. in Clay Sci. – 2006. – V. 1. – Chapter 11.5. – P. 743–752.
4. Разработка и доклиническая оценка сорбентов медицинского назначения / М.Л. Тараховский, Т.Н. Бурушкина, Е.В. Ерецкая и др. – Киев: МЗ Украины, 1992. – 21 с.
5. Шульц М.М. Силикаты в природе и практике человека // Соросов. образоват. журн. – 1997. – № 8. – С. 45–51.
6. Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения: новые подходы к терапии. Метод. рекомендации для врачей / Под ред. И.А. Маева, Ю.Н. Шевченко, А.Б. Петухова. – М., 2000. – 90 с.
7. Энтеросорбция / Под ред. Н.А. Белякова. – Л.: Центр сорбционных технологий, 1991. – 336 с.
8. Комаров В.С. Адсорбционно-структурные, физико-химические и каталитические свойства глин Бело-руссии. – Минск: Наука и техника, 1970. – 320 с.
9. Використання синтетичних цеолітів як адсорбентів токсичних речовин / О.В. Жуковина, О.І. Зайцев, В.І. Жуковін, В.І. Чуешов // Вісн. фармації. – 1997. – № 2(16). – С. 120–121.
10. Химико-фармацевтический анализ нового природного биологически активного вещества – шунлита / О.Ю. Васильева, М.С. Гойзман, Г.Б. Тихомирова и др. // Хим.-фарм. журн. – 2008. – Т. 42, № 5. – С. 33–36.
11. Васильева О.Ю., Тихомирова Т.И., Берлянд А.С. Сорбция ионов некоторых токсичных металлов на новом природном биологически активном веществе шунлит // Хим.-фарм. журн. – 2009. – Т. 43, № 5. – С. 44–47.
12. Модификация синтетического цеолита NaA декаме-токсином с целью создания комплексных лекарственных препаратов / О.В. Жуковина, А.И. Зайцев, В.И. Жуковин и др. // Наук. основи розробки лікарських препаратів: Мат-ли наук. сесії Відділення хімії НАН України. – Харків: Основа, 1998. – С. 241–245.
13. Грим Р.Э. Минералогия и практическое использование глин. – М.: Мир, 1967. – 512 с.



14. Тарасевич Ю.И. Строение и химия поверхности слоистых силикатов. – Киев: Наук. думка, 1988. – 248 с.
15. Овчаренко Ф.Д., Суюнова З.Э., Теодорович Ю.Н. Дисперсные минералы в огнетушащих композициях. – Киев: Наук. думка, 1984. – 160 с.
16. Геращенко И.И. Силикс – отечественный сорбент многоцелевого назначения // Провизор. – 2005. – № 9. – С. 22–23.
17. Силікс – сучасний препарат еферентної терапії / О.О. Чуйко, К.В. Курищук, О.О. Пентюк та ін. – К.: ЗАТ «Біофарма», 2005. – 40 с.
18. А.с. 1165400 СССР. Способ лечения острой кишечной непроходимости / П.К. Загниборода, Н.Б. Луцук, Г.В. Терентьев и др. – Опубл. 07.07.85, Бюл. № 25. – 4 с.
19. Загниборода П.К., Бондарчук О.І., Луцук М.Б. Експериментальна розробка та результати застосування методу інтраопераційної ентеросорбції при лікуванні гострої кишкової непрохідності // Вісн. Вінницького нац. мед. ун-ту ім. М.І. Пирогова. – 2010. – №14(1). – С. 212–214.
20. Штатько О.І. Експериментальне обґрунтування використання полісорбу як засобу лікування гострих кишкових інфекцій та вірусних гепатитів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1993. – 23 с.
21. Андрейчин М.А., Гнатюк М.С. Энтеросорбенты как засіб очищення організму. – К.: Т-во «Знання» України, 1992. – 48 с.
22. Сапоніт і аеросил у тваринництві та медицині / За ред. М.Ф. Кулика, Т.В. Засухи, М.Б. Луцюка. – Вінниця: ФОП Рогальська І.О., 2012. – 362 с.
23. Білик Л.С. Ефективність ентеросорбції полісорбом при тяжкій формі хімічного ураження печінки // Ліки. – 1995. – № 1. – С. 78–79.
24. Біосорбційні методи і препарати в профілактичній та лікувальній практиці / Збірн. наук. праць 1 наук.-практ. конф. (13–14 лютого 1997 р., м. Київ). – К., 1997. – 216 с.
25. Слиякова И.Б., Денисова Т.И. Кремнийоргани-ческие адсорбенты: получение, свойства, применение. – Киев: Наук. думка, 1988. – 192 с.
26. Зеленин К.Н., Алексеев В.В. Химия. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. – 712 с.
27. Carlise E.M. Silicon Biochem. Essent. Ultratrace Elem.– New York; London, 1984. – P. 257–291.