

И.Б. Михайлов

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ



Санкт-Петербург

И.Б. Михайлов

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Издание пятое,
переработанное и дополненное

*Учебник для студентов медицинских вузов
рекомендован Учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию
вузов России*

«Сотис-Мед»
Санкт-Петербург
2013

УДК 615
ББК 52.81
М-69

Михайлов И. Б. **Клиническая фармакология** (Учебник для студентов медицинских вузов) – 5-е изд., перераб. и доп. – СПб.: изд-во «Сотис-Мед», 2013. – 588 с.

В учебнике изложены общие и частные вопросы клинической фармакологии (фармакодинамика, фармакокинетика, взаимодействие лекарственных средств, нежелательные эффекты, показания к назначению препаратов и их дозирование, противопоказания, особенности применения препаратов у детей); затронуты наиболее важные вопросы рациональной фармакотерапии; сформулированы основные критерии оценки эффективности и безопасности применения лекарственных средств.

Пятое издание учебника существенно переработано и дополнено новыми сведениями с учетом последних достижений клинической фармакологии. Включены новые главы.

Учебник предназначен для студентов старших курсов педиатрического и лечебного факультетов, а также для врачей всех специальностей.

Автор: И. Б. Михайлов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, заведующий кафедрой клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Рецензенты:

Академик РАМН, профессор В.И.Петров

Академик РАМН, профессор В. Г. Кукес

Академик РАМН, профессор Ю. Д. Игнатов

© И. Б. Михайлов, 2013

© Издательство «Сотис-Мед», 2013

ISBN 978-5-85503-032-7

*Посвящаю свой труд моим учителям:
профессору Ирине Валерьевне Марковой
и профессору Вильяму Анатольевичу Гуселю*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Главная цель клинической фармакологии – научить врача правильно выбирать наиболее эффективное и безопасное лекарственное средство при данном заболевании у конкретного больного, а также указать доступные и достаточно информативные критерии оценки эффективности и безопасности его применения. Безусловно, все это возможно осуществить только после изучения параметров, входящих в понятие «клинико-фармакологическая характеристика лекарства».

Учебник написан в соответствии с программой по клинической фармакологии для студентов лечебных, педиатрических, медико-профилактических и стоматологических факультетов медицинских вузов, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Лекарственные средства, применяемые в анестезиологии, онкологии, эндокринологии, дерматовенерологии и психиатрии, а также орфанные препараты не рассматриваются, так как в виду малого количества времени, выделяемого для обучения клинической фармакологии, они, как правило, не изучаются студентами на цикле данной дисциплины. Кроме того, объем книги не позволяет дать подробную характеристику всем лекарственным средствам, используемым в практической деятельности.

При создании учебника использован материал, изложенный в монографиях и справочниках по клинической фармакологии ведущих отечественных и зарубежных ученых.

Особую благодарность за ценные советы хочу выразить рецензентам: академику РАМН, профессору В.И.Петрову, академику РАМН, профессору В.Г.Кукесу и академику РАМН, профессору Ю.Д.Игнатову.

Книга предназначена как для студентов, изучающих клиническую медицину, так и для практикующих врачей. Первым она должна помочь в использовании знаний фармакологии на практике, а вторым может служить справочником и учебником, дающим возможность совершенствовать основополагающие знания по рациональной лекарственной терапии.

Учебник написан предельно лаконично, приводится преимущественно информация, которая имеет практическое значение и может быть использована врачом при выборе препарата для лечения конкретного больного.

Данный учебник – первый учебник по клинической фармакологии в нашей стране, предназначенный не только для лечебного, но и для педиатрического факультетов высших учебных заведений.

Пятое издание учебника существенно переработано и дополнено новыми сведениями с учетом последних достижений клинической фармакологии. Информация о лекарственных препаратах представлена с учетом современных представлений о их механизме действия и фармакокинетике, а также результатов многоцентровых контролируемых исследований. Включены главы о новых лекарствах. Естественно, полностью избежать ошибок при создании большого труда невозможно, поэтому буду чрезвычайно благодарен за все сделанные замечания, которые учту в ходе дальнейшей работы над учебником.

Автор

ВВЕДЕНИЕ

Приказом № 131 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 мая 1997 г. введена специальность «клиническая фармакология». Выделение же клинической фармакологии в самостоятельную дисциплину произошло значительно раньше – более 30 лет тому назад. В 1971 г. вышло Письмо ВОЗ «О признании клинической фармакологии как самостоятельной медицинской науки» с целью повышения уровня исследований по фармакодинамике, фармакокинетики, взаимодействию и побочному действию лекарственных средств у здорового и больного человека для оптимизации эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии. Год появления этого Письма и считают датой рождения клинической фармакологии.

В нашей стране выделение клинической фармакологии в самостоятельную медицинскую науку стало возможным благодаря работам классических фармакологов и клиницистов академиком РАМН М. Д. Машковского и академика АМН СССР Б. Е. Вотчала. У истоков клинической фармакологии в России стояли ведущие ученые страны: С. В. Аничков, В. В. Закусов, А. В. Вальдман, Д. А. Харкевич, В. К. Ленахин, В. Г. Кукес, Ю. Д. Игнатов, Л. И. Ольбинская, Ю. Б. Белоусов, К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов, Г. В. Ковалев, В. И. Петров, Н. Н. Каркищенко, И. В. Маркова, В. А. Гусель и другие.

Справедливости ради следует сказать, что основоположником клинической фармакологии с полным правом можно считать и академика И. П. Павлова, который на протяжении 11 лет заведовал лабораторией клинической фармакологии в клинике у С. П. Боткина – одного из основателей научной клинической медицины.

Клиническая фармакология — это наука, обосновывающая принципы рационального выбора лекарственных средств для терапии данного больного с конкретным заболеванием или синдромом, а также методы контроля терапевтической эффективности и безопасности применения лекарств.

Выбор лекарственного средства осуществляется на основе знания клинико-фармакологической характеристики препарата.

Основные клинико-фармакологические препараты следующие:

- *фармакодинамика лекарств*: механизм действия и фармакологические эффекты;
- *фармакокинетика лекарств*: путь введения; всасывание и биоусвояемость; связывание с белками плазмы крови и распределение; элиминация (биотрансформация и экскреция);
- *взаимодействие лекарств* (фармакодинамическое, фармакокинетическое, физико-химическое);
- методы оценки эффективности применения лекарственных средств;
- *нежелательные эффекты лекарств*;
- методы оценки безопасности применения лекарственных препаратов.

Осуществлять выбор препарата, основываясь на авторитете врача, рекламе, клиническом опыте – непозволительно. Авторитет доктора не может повлиять на фармакодинамику или фармакокинетику лекарств. Опыт никогда не может быть всеобъемлющим, а часто он просто мал или его совсем нет. Эти проблемы

решает методология фармакотерапевтического мышления у постели больного, основанная на научно обоснованных методах индивидуализации выбора фармакотерапии. Такой совокупностью научных знаний, позволяющих оптимизировать фармакотерапию при отсутствии врачебного опыта или весомо дополняющих имеющийся опыт, является клиническая фармакология – современная основа фармакотерапии и ее неотъемлемая часть.

Глава 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ — ОСНОВА РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Первая глава содержит материал, позволяющий практическому врачу освоить специфическую терминологию, понятия и принципы клинико-фармакологического мышления.

1.1. ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика лекарств включает механизм действия и фармакологические эффекты.

Механизм действия лекарств связан с их влиянием на физиологические, патофизиологические и биохимические процессы, происходящие в организме человека.

Многие лекарственные препараты по своему химическому строению похожи на биологически активные вещества (ацетилхолин, норадреналин, гистамин и т. д.), поэтому они могут имитировать их эффекты (например, соединяться и взаимодействовать с клеточными и субклеточными рецепторами) или, наоборот, препятствовать их действию (например, блокировать рецепторы или непосредственно связывать и делать неактивными специфические ферменты и транспортные системы, такие как циклооксигеназы, моноаминоксидазы, фосфодиэстеразы, ангиотензинпревращающий фермент, плазмин, ацетилхолин-эстераза, мембранная Na^+ , K^+ -АТФаза, H^+ , K^+ -АТФаза и многие другие).

Лекарства могут оказывать свое действие и за счет их способности вступать в химическую реакцию (например, антациды нейтрализуют соляную кислоту в желудке; холестирамин или активированный уголь связывают токсические вещества в просвете кишечника и этим препятствуют их всасыванию и т. д.).

Существуют и другие способы воздействия на биологические процессы; они будут рассмотрены в частных разделах.

Как правило, механизм действия изучают в экспериментах на животных, при этом фармаколог дает ответ на вопрос: «Как лекарство вмешивается в регуляцию функций организма?» Знание механизма действия позволяет врачу осмысленно выбрать необходимый препарат для лечения конкретного заболевания. Кроме того, знание механизма действия необходимо также для правильного комбинирования лекарств и предвидения возможного возникновения нежелательных эффектов (см. дальше).

Вторая составная часть фармакодинамики – *фармакологические эффекты*, на которых тоже основывается выбор лекарственного препарата при данной болезни.

Крайне важно подчеркнуть, что в клинической фармакологии фармакодинамику лекарственных средств связывают не только с их названиями (как это делают в фундаментальной фармакологии, аннотациях, рекламе и справочниках), а и обязательно с конкретной лекарственной формой, дозой, путями введения в организм и

состоянием пациента (необходимо учитывать пол, массу тела, возраст, патологические процессы, протекающие в организме, и анатомо-физиологические особенности – беременность, отсутствие части желудочно-кишечного тракта, почечную недостаточность и т. п.). При изменении названных условий может самым существенным образом измениться и фармакодинамика препаратов.

Кроме того, необходимо помнить, что на разных людей лекарства оказывают разной силы *психотерапевтическое действие*. Психотерапевтическая активность лекарственного средства прямо пропорциональна степени желания пациента лечиться именно этим средством. Причем степень желания его может быть усилена или ослаблена внушением со стороны врача, родственников и знакомых больного человека.

Таким образом, фармакодинамика вооружает врача научно обоснованными принципами рационального выбора фармакотерапии при данном заболевании, а также позволяет предупредить возникновение нежелательных эффектов и предвидеть возможность фармакодинамического взаимодействия лекарственных препаратов друг с другом.

1.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика изучает особенности поступления препарата в организм в зависимости от пути введения: всасывания и биоусвояемости; связи с белками плазмы крови; распределения и элиминация лекарств и их метаболитов из организма. Другими словами, фармакокинетика позволяет оценить динамику пребывания лекарства и его метаболитов в организме. Кинетика отвечает на вопрос: «Что организм делает с лекарством?» Для клинической фармакологии имеют значение исследования фармакокинетических процессов у здоровых и особенно у больных людей.

*Знание фармакокинетики лекарственного средства дает врачу возможность осуществить индивидуальный подбор лекарственной терапии данному больному, исходя из особенностей функции его организма, а также позволяет предвидеть появление нежелательных эффектов и возможность фармакокинетического взаимодействия препаратов друг с другом (см. далее) и помогает выбрать оптимальный режим дозирования при данном пути введения, чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию (C_0 ; концентрацию, вызывающую желаемый эффект) лекарственного вещества в области рецептора. Определить концентрацию препарата в области рецептора крайне трудно, поэтому ее определяют в плазме (сыворотке) крови или слюне, которая является безбелковым ультрафильтратом крови, не связанной с белками. Обычно концентрация вещества в слюне пропорциональна его свободной фракции в крови, несвязанной с белками. Особенно важно определять концентрацию препаратов с малой *широтой терапевтического действия* (синонимы: терапевтический диапазон, коридор безопасности).^{*} Терапевтическая широта —*

^{*} К показателям безопасности применения лекарственных средств относят также терапевтический индекс, отражающий отношение средней летальной дозы к средней терапевтической (LD_{50}/ED_{50}). Чем он выше, тем безопаснее применение препарата.

это интервал от минимальной концентрации, вызывающей терапевтический эффект, до минимальной токсической концентрации. Часто концентрацию лекарственного вещества в крови на протяжении курса лечения определяют повторно, производя *терапевтический мониторинг*. Обязательное условие мониторинга – корреляция между концентрацией вещества и его фармакологическим эффектом. Крайне необходимо проводить терапевтический мониторинг в начале лечения и при изменении дозы назначаемого препарата. Определение концентрации ксенобиотика осуществляют различными способами: методом жидкостной и газо-жидкостной хроматографии, радиоиммунным, ферментно-химическим, полярографическим, спектрофотометрическим и другими методами.

Итак, выявление границ широты терапевтического действия лекарственного средства и оценка средних значений фармакокинетических параметров (о которых будет рассказано ниже) дают возможность определить режим дозирования, который обеспечит поддержание средней концентрации препарата в пределах терапевтического диапазона. Проблема индивидуализации терапии сводится при этом к расчету *режима дозирования* (количество вводимого препарата и частота его назначения) в соответствии со значениями фармакокинетических характеристик лекарства у конкретного больного. При отклонении концентрации препарата в большую или меньшую сторону за пределы терапевтического диапазона требуется коррекция режима дозирования: изменение кратности назначения или дозы препарата.

Величина терапевтической дозы может также меняться в зависимости от возраста, путей введения лекарственного вещества, желаемого терапевтического эффекта, тяжести течения заболевания, наличия беременности. Различают дозы, назначаемые на один прием, – разовые, в течение суток, – суточные, на курс лечения, – курсовые. Лекарственное средство можно назначать из расчета на 1 кг массы тела, на 1 м² поверхности тела или на 1 год жизни ребенка.

Существуют специальные номограммы, позволяющие переходить от величины массы больного человека к площади поверхности его тела. Так, массе человека 3,5 кг соответствует площадь поверхности тела 0,22 м²; 7 кг – 0,35 м²; 10 кг – 0,45 м²; 15 кг – 0,65 м²; 20 кг – 0,80 м²; 25 кг – 0,95 м²; 30 кг – 1,05 м²; 40 кг – 1,25 м²; 50 кг – 1,5 м²; 70 кг – 1,72 м².

У детей с избыточной или недостаточной массой тела может отмечаться передозировка или малая дозировка при расчете на массу тела. В этом случае лучше пользоваться расчетом на площадь поверхности тела.

Существуют эмпирические формулы для расчета дозы лекарственных средств для детей, исходя из дозы взрослого. Например:

$$\text{Доза для ребенка} = \text{Доза для взрослого} \times \text{масса тела ребенка (кг)} / 70$$

или

$$\text{Доза для ребенка} = \text{Доза для взрослого} \times \text{число лет ребенка} / 24.$$

Однако при этом не учитываются фармакодинамика вещества, возрастные характеристики устойчивости и чувствительности к нему, а также индивидуальные особенности конкретного больного ребенка.

Поэтому дозы лекарственных средств для детей (как и у взрослых), как правило, определяют в клинических испытаниях, ориентируясь на желаемый фармакологический эффект и на опасность появления нежелательного влияния.

Следует подчеркнуть, что доза того или иного препарата зависит от характера и тяжести патологии, при которой его назначают. Кроме того, доза лекарства зависит от возраста и пола больного; от сопутствующих заболеваний и характера одновременно назначаемых других лекарственных средств; от состояния биотрансформирующих и экскретирующих органов; от пути введения препарата; от наличия и степени выраженности нежелательных эффектов, возникающих при его приеме; от цели назначения (лечебная или профилактическая) и чувствительности больного к лекарственному средству и еще от множества других факторов.

Поэтому в подавляющем большинстве случаев врач подбирает (титрует) дозу конкретному больному в начале лечения и меняет ее в случае необходимости во время терапии.

При использовании препаратов с малой шириной терапевтического действия необходимо постоянно оценивать эффективность и безопасность их применения по соответствующим критериям (см. ниже).

Средние дозы лекарственных средств хорошо известны и опубликованы в разных справочниках (например, М. Д. Машковский «Лекарственные средства», Справочник Видаль и мн. др.). Кстати, дозы лекарственных препаратов для детей нами были приведены в справочниках «Лекарства для детей»^{*} и «Лекарственные средства в педиатрии (справочник)»^{**}. Поэтому в данной книге дозы препаратов будут указаны только в особых случаях.

В клинических же испытаниях определяют также продолжительность сохранения терапевтической концентрации лекарства (в крови, моче, ликворе и т. п.) или его лечебного эффекта после однократного приема. Именно от этих показателей зависит *кратность назначения препарата*.

Фармакокинетические характеристики лекарственных препаратов

1.2.1. ВЫБОР ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Выбор пути введения лекарств зависит от способности действующего вещества растворяться в воде или липидах, а также от локализации патологического процесса и степени тяжести заболевания.

По классификации академика АМН СССР В. М. Карасика все пути введения лекарственных средств можно разделить на 2 вида:

- а) без нарушения целостности кожных покровов — через рот (внутрь), через прямую кишку, ингаляционно, интраназально, трансдермально и т. п.;
- б) с нарушением целостности кожных покровов — подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, эндолимфатически, в полости плевры,

^{*} Изд-во Элби. СПб.: 2001. 272 с. (авторы И. В. Маркова, И. Б. Михайлов).

^{**} СПб медицинское изд-во. СПб.: 2002. 320 с. (авторы И. Б. Михайлов, И. В. Маркова).

брюшины, суставов, интралюмбально, интрацистернально, в желудочки мозга и т. п.

Лекарственные препараты могут преодолевать тканевые барьеры с помощью следующих механизмов:

1. *Пассивная диффузия через «водные поры»* по градиенту концентрации между эндотелиальными клетками капилляров только для солубилизированных (растворенных в воде) молекул, имеющих массу не более 30 000 дальтон. Между клетками эпидермиса, эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и т. п. промежутки меньше (0,35–0,4 нм), и через них могут фильтроваться только молекулы с массой не более 150 дальтон (например, ионы, мочевины).

2. *Пассивная диффузия через мембраны клеток* по градиенту концентрации для липидорастворимых веществ. Это – наиболее важный механизм, так как для большинства лекарств характерна значительно большая растворимость в липидах, чем в воде. Липидорастворимость препарата зависит от величины заряда его молекулы. Чем больше заряд, тем хуже вещество растворяется в жирах и наоборот. Степень ионизации ксенобиотика зависит от рН среды, в которой он находится. Если препарат является слабой кислотой, то в кислой среде он будет находиться главным образом в неионизированном виде и лучше проникать через биологические мембраны, поэтому его надо назначать внутрь сразу после еды, когда содержимое желудка максимально кислое. И наоборот, лекарство, являющееся слабым основанием, правильнее назначать внутрь до еды (за 1–1,5 часа) или спустя 1,5–2 часа после еды, когда кислотность содержимого желудка минимальна. Важно учитывать наличие у больных нарушений кислотности (гипер- и гипоацидные состояния), а также возрастные особенности. Например, рН в желудке на высоте пищеварения составляет у детей месячного возраста 5, 8; в возрасте 3–7 месяцев около 5; 8–9 месяцев – 4,5; к 3 годам – 1,5–2,5, как у взрослых. В кишечнике имеет место слабощелочная реакция (рН 7,3–7,6).

Кроме того, лекарства-слабые кислоты лучше запивать кислыми растворами, а слабые основания – щелочными минеральными водами или молоком, которые к тому же ускоряют опорожнение желудка и поступление его содержимого в двенадцатиперстную кишку.

В плазме крови в физиологических условиях поддерживается рН 7,4, т. е. физиологическая концентрация водородных ионов в плазме составляет около 40 нмоль/л. Однако при назначении лекарственных средств необходимо знать, что рН в некоторых жидких средах и тканях человека отличаются. Например, рН женского молока 6,4–6,7; слюны – 5,4–6,7; мочи – 4,8 (утром) и 7,4 (вечером) у старших детей и взрослых; желчи – 7,5–8,0, клеток скелетных мышц – 6,7–6,8; на поверхности кожи – 5,5; в очагах воспаления и некроза – кислая среда. При назначении препаратов это очень важно учитывать. Так, лекарство-слабое основание, попав в женское молоко, диссоциирует, что препятствует его возврату в кровь, и происходит его кумуляция в молоке, которая представляет опасность при кормлении ребенка грудью. Лекарственное средство-слабая кислота, попав в мочу, имеющую кислую реакцию (утром) будет лучше реабсорбироваться, что, с одной стороны, может способствовать его задержке в орга-

низме, а с другой, — уменьшать время нахождения препарата в моче, что плохо, если речь идет об использовании противомикробного препарата при инфекции мочевыделительной системы.

3. *Облегченная диффузия через мембраны клеток с помощью специальных носителей:* белков-ферментов или транспортных белков. Так, перенос глюкозы в ткани или транспорт аминокислот осуществляется через гематоэнцефалический барьер и плаценту.

4. *Активный транспорт* через клеточные мембраны против градиента концентрации с участием транспортных систем и с затратой энергии. У детей и людей пожилого возраста такой путь проникновения лекарств плохо развит. Работа данного механизма зависит от состояния сердечно-сосудистой системы, гемодинамики в конкретном органе или ткани.

5. *Пиноцитоз* — поглощение внеклеточного материала мембранами с образованием везикул. Этот процесс особенно важен для лекарственных средств полипептидной структуры с молекулярной массой более 1000 килодалтон.

От пути введения лекарственного средства во многом зависит возможность попадания препарата к месту его действия, а следовательно эффективность лечения в целом.

Все пути введения имеют определенные преимущества и недостатки, знание которых необходимо для того, чтобы добиться оптимального терапевтического эффекта при различной патологии.

1.2.2. ХАРАКТЕРИСТИКА НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫХ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Наиболее частым, удобным и, как правило, экономически выгодным путем введения лекарств в организм является их прием через рот — внутрь. Для того чтобы лекарственный препарат, принятый внутрь, оказал резорбтивное действие, он должен абсорбироваться со слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. *Всасывание* ксенобиотиков зависит от рН кишечного содержимого (см. выше), от степени полноценности и кровоснабжения слизистой оболочки кишечника, от выраженности его моторной активности. Необходимо подчеркнуть, что замедление моторики желудка снижает скорость поступления лекарств в тонкие кишки (где всасывается большинство препаратов) и увеличивает время воздействия на них кислого содержимого желудочного сока (что приводит к разрушению кислотолабильных препаратов). Замедление же моторики тонких кишок нарушает перемешивание их содержимого, что уменьшает возможность контакта лекарственного вещества со слизистой оболочкой, а следовательно, площадь его всасывания. Следует отметить, что при ряде патологических состояний, а также при беременности всасывание лекарств замедляется из-за понижения перистальтики, худшего кровоснабжения слизистой оболочки и уменьшения объема секрета и вообще содержимого кишечника, необходимого для высвобождения препаратов из лекарственных форм и их растворения. Причинами нарушения всасывания лекарственных средств может быть рвота, а в некоторых случаях — диарея или стеаторея.

От скорости всасывания препарата будет зависеть значение пиковой концентрации, а следовательно, и выраженность эффекта, и продолжительность латентного периода до его появления. Это имеет особенно важное значение при однократном приеме лекарства (например, снотворного или анальгетического средства и т. п.). *При приеме внутрь* ксенобиотик, всасываясь, попадает в систему воротной (портальной) вены и в печень. Уже при первом прохождении через нее он может подвергнуться биотрансформации (подробнее об этом см. ниже). После этого та доля дозы лекарства от введенного внутрь его количества, которая поступает по полой вене в системный кровоток в активной форме, соответствует понятию *биоусвояемость* (или биодоступность) лекарства (f). Следует подчеркнуть, что инактивация препарата осуществляется уже и в просвете желудочно-кишечного тракта под влиянием пищеварительных соков, которых за сутки вырабатывается 2–2,5 л; ферментов микрофлоры; некоторые лекарства могут связываться компонентами пищи. При беременности, из-за уменьшения перистальтики кишок и увеличения времени пребывания препарата в их просвете перечисленные причины инактивации лекарственных веществ приобретают особую значимость. Биотрансформация ксенобиотика может происходить не только в печени, но и в других органах, в частности, в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Весь же комплекс процессов, приводящих к инактивации (биотрансформации и/или экскреции) лекарственного вещества до его попадания в системный кровоток, называется *пресистемной элиминацией*. При низкой биодоступности препарата очень важно как одновременно назначаемые лекарственные средства влияют на пресистемную элиминацию, т.е. являются ее индукторами или ингибиторами.

При *сублингвальном* и *суббукальном* введениях (разновидностях приема через рот) препарат не подвергается воздействиям пищеварительных и микробных ферментов, быстро всасывается (эффект наступает в 2–3 и более раз быстрее, чем при приеме внутрь) и, минуя печень, попадает в системный кровоток через верхнюю полую вену. Пресистемная элиминация при таком введении либо совсем отсутствует, либо очень мала.

К энтеральному пути введения лекарства также относится его назначение через прямую кишку – *ректально*. В прямой кишке нет пищеварительных ферментов, большая часть препарата после всасывания попадает в систему нижней полой вены и далее, минуя печень, в системный кровоток. Однако при беременности происходит механическое давление матки на вены таза и нижнюю полую вену, что препятствует полноценному оттоку крови из прямой кишки, поэтому поступление лекарств в системный кровоток понижено. Ректальный путь введения лекарственных средств применяют при отсутствии возможности парентерального введения или противопоказаниях к пероральному назначению препаратов (бессознательное состояние больного, тяжелый гастрит и т. п.). Но существуют и отрицательные стороны этого способа введения: неудобство применения (особенно вне стационара); небольшая площадь всасывающей поверхности и порой непродолжительное время контакта лекарственного средства со слизистой оболочкой (ребенку, беременной женщине или пожилому человеку бывает трудно удержать препарат в кишке), поэтому резорбция из суппозитория в большинстве случаев ограничена и непостоянна; раздражающее действие (иногда возникает проктит).

В случае назначения *пролекарства* – неактивного вещества, которое должно под влиянием ферментных систем печени превратиться в активный препарат, его вводят только внутрь (например, рамиприл, омепразол и т. п.). В некоторых случаях возможна активация пролекарства ферментными системами крови, почек и т. п. В этих случаях могут быть и другие пути введения.

Ингаляционно вводят газообразные вещества, жидкостные аэрозоли и порошок. Ингаляционно вводимые лекарства попадают лишь в ту часть системы дыхания, которая вентилируется, и не попадают туда, куда не проникает вдыхаемый воздух. При назначении порошкообразных веществ очень важен размер твердых частичек. Частицы размером 60 мкм и больше оседают на поверхности глотки и заглатываются в желудок; размером 20 мкм проникают в терминальные бронхиолы, 6 мкм – в респираторные бронхиолы, 2 мкм – в предальвеолярный проход и 1 мкм – в альвеолы. Всасывание происходит в основном из глубоких отделов легких. Данный способ обеспечивает быстрое возникновение резорбтивных эффектов (особенно при введении липидорастворимых веществ), так как абсорбирующая поверхность легких лишь незначительно уступает желудочно-кишечному тракту и составляет около 100 м². Попавшее на поверхность слизистых оболочек бронхов вещество вызывает преимущественно местное действие (бронходилатацию, разжижение мокроты и т. д.).

Интраназально хорошо всасываются только липидорастворимые вещества. Подслизистое пространство носа имеет прямой контакт с субарахноидальным пространством обонятельной доли головного мозга. Этот путь введения чаще используют для препаратов, влияющих на центральную нервную систему. Например, таким способом иногда вводят фентанил (наркотический анальгетик), кетамин (средство общей анестезии) – для обезболивания; мидазолам (транквилизатор) – для премедикации перед наркотизированием.

Трансдермально препараты чаще используют для получения местного эффекта, но они способны проникнуть в кожу (частично через волосяные фолликулы и сальные железы) и создать в подкожной клетчатке депо, всосаться в кровь и поддерживать в ней определенную концентрацию вещества. У беременных женщин возможности такого депо увеличиваются, так как толщина жировой прослойки становится больше (в среднем на 3–4 кг).

У детей первых лет жизни особенно нежная кожа, имеющая тонкий роговой (кератиновый) слой, поэтому через нее происходит всасывание препаратов также легко, как при их приеме внутрь.

У детей старшего возраста и взрослых людей более толстый кератиновый слой. Он выполняет роль депо лекарственных средств, диффузия которых в более глубокие слои кожи происходит обычно в течение нескольких часов. С особой осторожностью следует наносить лекарства на поврежденную кожу (рана, мацерация в области опрелостей, ожог, экзема, псориаз и т. п.), так как при отсутствии кератинового слоя может развиваться лекарственная интоксикация.

Итак, чем лучше препарат всасывается, тем больше его биодоступность, значит, меньшая доза требуется для достижения лечебного эффекта; меньше продолжительность контакта с эпителием, и, следовательно, уменьшается опас-

ность появления нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (например, диспепсические явления), легких (например, нарушение проходимости дыхательных путей).

Если биоусвояемость лекарства составляет 60–100%, то она считается высокой, 30–60% средней и меньше 30% – низкой. В последнем случае предпочтение отдают инъекциям.

Инъекции относят к путям введения препаратов с нарушением целостности кожных покровов. Они могут быть использованы как для получения резорбтивных эффектов (подкожно, внутримышечно, внутривенно и т. п.), так и для получения местного действия (внутриполостные). Чаще применяют инъекции с целью получения резорбтивного действия.

Главные преимущества инъекций: точность дозировки; доза препарата, как правило, в несколько раз меньше, чем при приеме внутрь; быстрое наступление эффекта. Но при этом возникает большая опасность передозировки (особенно при введении препаратов с малой шириной терапевтического действия); существует опасность возникновения тромбоза и гиперволемии (при внутривенном и внутриартериальном введениях); в случае нарушения нормального локального кровотока или при токсикозах, обезвоживании и шоке, заболеваниях сердечно-сосудистой системы может произойти кумуляция препарата или повреждение подкожной клетчатки, мышцы (при подкожном и внутримышечном введениях); у беременных женщин уменьшается абсорбция лекарств при их подкожном введении из-за увеличения жировой прослойки; наконец, при инъекциях возможно инфицирование. Следует помнить, что внутривенное введение гипертонических растворов может повредить эндотелий сосудов и нарушить функцию гистогематических барьеров.

Внутриартериальное введение используют с целью создания высокой концентрации лекарственных средств в соответствующем органе (например, в печени или в конечности). При этом системное действие удастся свести к минимуму. Обычно таким способом вводят препараты, которые быстро биотрансформируются и/или связываются с тканями, а также некоторые токсичные средства (цитостатики и др.). Следует помнить, что возможный тромбоз артерии – значительно более серьезное осложнение, чем тромбоз вены.

Степень насыщения венозной крови инъецированным в вену средством находится а) в прямой зависимости от скорости введения лекарства в вену и б) в обратной зависимости от скорости венозного кровотока. Поэтому, если хотят получить очень высокую концентрацию препарата в инъецированной порции крови, его вводят быстро, иногда накладывают жгут выше места инъекции. Однако на практике высокие концентрации препарата в какой-либо порции крови чаще нежелательны, поэтому его вводят болюсно медленно, на протяжении 1 мин и более или инфузионно. Следует иметь в виду, что в справочниках и аннотациях указывается продолжительность введения препарата исходя из среднего времени рециркуляции крови у человека, которое в норме равно или близко к 13 с. Продолжительность же периода рециркуляции у конкретного больного можно определить. Для этого измеряют промежуток времени между моментом инъекции раздражающего вещества в вену и появлением чувства раздражения корня языка.

Естественно, при уменьшении или увеличении продолжительности периода рециркуляции крови в соответствующую сторону изменяется значение безопасной интенсивности внутривенной инфузии лекарства.

Скорость венозного кровотока во многом определяется объемом циркулирующей крови, который может уменьшаться (например, при кровопотерях, чрезмерной потливости, профузном поносе, неукротимой рвоте и мочеизнурении) или увеличиваться (например, при чрезмерном употреблении воды, инъекции в организм существенных количеств жидкостей).

Важное значение имеет и соотношение между циркулирующим и депонированным объемом крови в брюшной полости и подкожно-жировой клетчатке. Причем в депо может находиться до 50% имеющейся в организме крови. Многие лекарственные средства способны перераспределять кровоток в ту или иную сторону. Так, депонированию крови способствуют аденоблокаторы, симпатолитики, транквилизаторы, нейролептики, седативные, снотворные и некоторые другие препараты; адреномиметики, прессорные средства, психостимуляторы, аналептики, антидепрессанты и т. п. средства приводят к выходу крови из депо в общий кровоток.

В названных условиях концентрация лекарства в крови может оказаться выше или ниже необходимой для терапевтического действия, что имеет важное практическое значение.

При введении высокоактивных препаратов и/или низких доз лекарств необходимы очень точный расчет дозы и учет величины «мертвого» объема шприца, в связи с чем лучше пользоваться разведенными растворами. Кроме того, это уменьшает опасность локального повреждения эндотелия сосудов.

Иногда (маленькие дети, низкое артериальное давление и т. п.) внутривенное введение затруднено. Для облегчения венепункции место инъекции за 10–15 минут до процедуры обрабатывают 0,4% нитроглицериновой мазью (0,1 г/5 кг массы тела), а выше места венепункции устанавливают источник бестеплового света (трансиллюминация) для лучшей видимости вен.

Не рекомендуют вводить лекарственные средства в вены головы, так как может произойти нарушение мозгового кровотока.

Что касается введения препаратов новорожденным в вену пуповины, то следует помнить, что Аранциев (венозный) проток, через который ксенобиотик попадает в нижнюю полую вену и далее в системный кровоток, минуя печень, функционирует после рождения всего 10–15 минут (в очень редких случаях дольше — до 48 часов). При введении лекарства в более поздние сроки оно целиком попадает в печень и подвергается пресистемной элиминации. Кроме осложнений, возможных при внутривенном введении, существует опасность возникновения некроза печени.

При лечении менингитов лекарственные вещества вводят не только внутривенно, но и непосредственно в спинномозговую жидкость, проводя *интралиомбальные, интрацистернальные* и даже *внутрижелудочковые* инъекции. Последние наиболее результативны, так как вместе с током спинномозговой жидкости, секреторирующейся сосудистыми сплетениями в желудочках мозга, лекарство будет распространяться в каудальном направлении, соприкасаясь с оболочками мозга и создавая определенные концентрации в ликворе на разных его уровнях.

Однако инъекции в желудочки мозга – это чрезвычайно ответственная процедура и неправильное ее выполнение может привести к тяжелому повреждению мозга. При интракюмбальном же введении результат менее отчетлив, так как препарат хуже распространяется против тока спинномозговой жидкости и не может создать необходимую концентрацию в желудочках мозга.

Учитывая недостаточную осведомленность большинства врачей об *эндолимфатическом пути* введения лекарственных средств, остановимся на этом вопросе более подробно.

Различают два способа введения лекарственных веществ в лимфатическую систему: *прямая лимфотерапия* (ЛТ) с выделением и катетеризацией периферического лимфатического сосуда конечностей или поверхностных лимфатических узлов; *непрямая* ЛТ, выполняемая без хирургического вмешательства.

Для проведения прямой внутрисосудистой ЛТ используют обычно лимфатические сосуды тыла стопы. Их катетеризация осуществляется с применением микрохирургической техники. Лекарственные препараты вводят с помощью шприцевого дозатора со скоростью 0,3 мл/мин. Этот метод имеет ограниченное применение в педиатрии, что обусловлено сложностями выполнения лимфосекции, особенно у детей дошкольного возраста. В педиатрии предпочтительнее использовать интранодулярный способ введения в периферические поверхностные лимфатические узлы. При этом иногда лимфатический узел обнажают хирургическим путем и денульпируют, а чаще просто пунктируют через кожу. Для пункционного введения используют различные группы поверхностных лимфатических узлов, расположенных в одном регионе с патологическим очагом, что в большей степени способствует насыщению тканей органа-мишени. Скорость введения ксенобиотиков в лимфатические узлы 0,1–0,3 мл/мин; при ее превышении происходит сброс вводимого препарата через лимфоснозные анастомозы в кровяное русло. При необходимости введения большого объема или нескольких лекарственных препаратов можно использовать одновременно два лимфатических узла.

При ЛТ необходимо соблюдать следующие требования: растворы вводимых препаратов должны быть теплыми (37°C); нельзя вводить высококонцентрированные растворы и препараты, разрешенные только для внутривенного введения, оказывающие сильное местное раздражающее действие; нельзя вводить препараты (мономицин, карбенициллин и др.), способные повредить лимфатическую систему; нельзя проводить ЛТ через конечности при наличии трофических нарушений и кожных заболеваний на месте предполагаемого введения.

Эндолимфатическое введение имеет ряд преимуществ перед другими путями поступления лекарственных веществ в организм.

1. Создание высокой, длительно сохраняющейся терапевтической концентрации в патологическом очаге и тканях органа-мишени. Происходит это за счет постепенного выхода лекарственных препаратов из синусов лимфангионов (участок лимфатического сосуда между клапанами) в интерстициальное пространство окружающих тканей, а также за счет активного переноса лимфоцитами, находящимися в лимфатическом русле, лекарственных средств в патологический очаг.

Следует подчеркнуть, что в условиях эндотоксикоза патогенные микроорганизмы, нарушив барьерную функцию лимфатических узлов, могут не только существовать, но и размножаться в лимфатической системе. Эндолимфатическая антибактериальная терапия позволяет ликвидировать инфекционный агент на путях его распространения и накопления в организме, особенно в случаях тропности возбудителя к лимфатической системе (туберкулез, псевдотуберкулез, дифтерия, мононуклеоз).

2. Уменьшение (в 2–3 раза) суточных и курсовых доз вводимых лекарственных средств за счет их депонирования в лимфатических узлах.

3. Снижение частоты введения лекарств до 1–2 раз в сутки и опасности осложнений со стороны органа слуха, почек, печени и кроветворных органов. Из-за особенностей иммунного ответа практически отсутствуют аллергические реакции.

4. Отсутствие эффекта первого прохождения лекарственного препарата через печень, а следовательно, не происходит инактивации ксенобиотиков в печени до достижения ими органов-мишеней.

5. Повышение эффективности терапии. Известно, что моторная активность лимфатических сосудов очень устойчива при различных изменениях гомеостаза. Лимфоток сохраняется в условиях тяжелого шока и даже некоторое время после остановки кровообращения. В условиях шока лимфатическая система остается главным путем возврата интерстициальной жидкости в общую циркуляцию, что позволяет эффективно использовать ЛТ для лечения людей, находящихся в критическом состоянии.

6. Уменьшение стоимости лечения.

Эндолимфатический путь введения чаще используют при инфекционных заболеваниях, характеризующихся активным вовлечением в патологический процесс лимфатической системы (наличие лимфаденитов); при тяжелых бактериальных инфекциях (сепсисе, эндокардите, пиелонефрите, пневмонии, менингоэнцефалите, инвазивных кишечных инфекциях, остеомиелите и перитоните); при неэффективности предшествующей антибактериальной терапии; с целью профилактики гнойных осложнений перед реконструктивными операциями.

При ЛТ из антибактериальных препаратов применяют главным образом аминогликозиды и цефалоспорины. Следует отметить, что при первом эндолимфатическом введении антибиотиков часто отмечают увеличение температуры тела на 0,7–1,0 °С, что обусловлено вытеснением токсинов в кровь. При последующих введениях подъем температуры ослабевает.

Через лимфатическую систему целесообразно проводить иммуномодулирующую терапию тактивином, тимогеном, интерлейкином 2, так как основными клетками лимфатического русла являются лимфоциты.

Эндолимфатическим путем вводят также наркотические и ненаркотические анальгетики, что приводит к эффективному и продолжительному обезболиванию. Такой эффект достигается непосредственным воздействием применяемых препаратов через лимфоликворные анастомозы на центральную нервную систему и способностью лимфатических узлов депонировать введенные препараты с последующим медленным их высвобождением в кровеносную и ликворную системы.

При астматическом статусе лимфатический путь введения гормональных препаратов позволяет быстро купировать тяжелую бронхиальную обструкцию.

Таким образом, правильно выбранный путь введения обеспечивает создание оптимальной концентрации лекарства в организме и скорости наступления эффекта.

1.2.3. СВЯЗЫВАНИЕ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственный препарат, попав в кровь, находится в ней в двух фракциях: свободной и связанной^{*}. Главным образом лекарства связываются с альбуминами, в меньшей степени — с кислыми альфа₁-гликопротеинами, липопротеинами, гамма-глобулинами и форменными элементами крови (эритроцитами и тромбоцитами). Необходимо подчеркнуть, что уровень альфа₁-кислого гликопротеина увеличивается при острых воспалительных заболеваниях, при приеме фермент-продуцирующих препаратов (фенобарбитала, дифенина и др.), а также у пожилых людей. Под концентрацией лекарства в плазме крови понимают сумму свободной и связанной с белками сго фракций. Особенно важно обращать внимание на связывание препаратов с белками плазмы крови, если оно превышает 70–80%, так как в некоторых случаях данный показатель может существенно меняться. Например, связывание с белками может уменьшаться при заболеваниях печени, почек, сепсисе, ожогах, атрофическом или гипертрофическом гастрите, болезни Гиршпрунга, синдроме мальабсорбции, энтерите, раке желудка, неспецифическом язвенном колите, белковом голодании, ферментопатиях желудочно-кишечного тракта, действии ионизирующей радиации на органы брюшной полости (*уменьшается синтез или увеличивается потеря белка*); при повышении в крови уровня билирубина, остаточного азота, жирных кислот или при одновременном введении нескольких препаратов (*одно вещество вытесняет другое из связи с белком*); у недоношенных новорожденных, новорожденных и пожилых людей (онтогенетически обусловленный низкий уровень белка и особый аминокислотный состав белков). Уменьшение связанной фракции лекарства на 10–20% приведет к увеличению свободной фракции на 50–100%, что важно при использовании препаратов с малой шириной терапевтического диапазона. Имеет значение не только процент связывания, но и степень сродства (аффинитета) ксенобиотика к белку. Последняя зависит от степени комплементарности (соответствия) активных центров белков и молекул лекарств, а также от характера возникающих при взаимодействии химических связей. По убыванию прочности их можно расположить в следующем порядке: ковалентная, ионная, водородная, гидрофобная, ван-дер-ваальсова.

Что касается беременных женщин, то у них увеличивается связывание некоторых препаратов (нитрофуранов, викасола, местных анестетиков и др.) с эритроцитами (число последних возрастает в среднем на 18–20%). Следует под-

* Ксенобиотики, связанные с белком, не взаимодействуют с рецепторами, ферментами и не проникают через клеточные мембраны.

черкнуть, что при беременности увеличивается содержание в плазме крови специфических белков-переносчиков, таких как транскортин (связывающий естественные глюкокортикоиды), трансферрин (связывающий ионы трехвалентного железа), тироксинсвязывающий глобулин, альфа₂-глобулин (связывающий половые гормоны)! Поэтому понижается проникновение некоторых лекарственных веществ к плоду через плацентарный барьер. И наоборот, у беременных отмечено снижение неспецифических белков в плазме крови, что приводит к уменьшению связывания определенных препаратов в крови. Так, в 3-м триместре беременности концентрация альбуминов в крови снижается на 1 г/100 мл с ослаблением связывания лекарств на 20%. Это все крайне важно учитывать при лечении беременных женщин.

Связывание с белками плазмы крови, несомненно, оказывает влияние на *распределение лекарственных средств* в организме. Как уже было сказано, в ткани и клетки поступает только свободная фракция, именно она ($10^{-8} - 10^{-9}$ М – обычная рабочая концентрация) и оказывает фармакодинамическое действие. Однако на распределение препаратов в организме влияют и другие факторы: степень сродства к рецептору, соотношение ионизированной и неионизированной фракции вещества, наличие лигандов (эндогенных веществ, связывающих лекарства в клетках), относительная масса мышечной ткани, жира, внеклеточной жидкости, скорость сугочной обменяемости внеклеточной жидкости, общее содержание воды в организме, состояние гемодинамики и т. п. Распределение лекарственного средства в организме с учетом всех факторов, влияющих на этот процесс, характеризуется фармакокинетическим показателем – *объемом распределения (Vd)*. Это – условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения в нем лекарственного средства, обнаруживаемого в терапевтической концентрации в плазме крови после однократного внутривенного введения. В большинстве руководств и справочников при характеристике лекарства приводятся величины удельного объема распределения (л/кг).

Если объем распределения меньше 0,5 л/кг, то лекарственный препарат преимущественно находится в плазме крови и во внеклеточной жидкости, если больше – то лекарство распределено во всей водной фазе и в маловаскуляризованных тканях. Если объем распределения более 1 л/кг, то вещество преимущественно содержится в мышцах и других тканях. В этом случае применение гемодиализа, гемофильтрации, плазмафереза и гемосорбции при отравлении бесполезно.

При беременности увеличивается объем плазмы крови на 30–40% и объем внеклеточной жидкости на 5–7 л, а также количество жира на 3–4 кг. Поэтому объем распределения и водо-, и жирорастворимых (липидорастворимых) препаратов возрастает. Однако накопление в жирах носит временный характер и при длительном назначении концентрация липидорастворимых лекарственных средств может даже повыситься, поскольку наблюдается высвобождение их запаса, ранее накопленного в жировой ткани.

В организме новорожденных и грудных детей жидкости, особенно внеклеточной, относительно больше, чем у взрослых и детей дошкольного и школьного возраста. В результате лекарства, хорошо растворимые в воде, могут

преимущественно оказаться во внеклеточной жидкости, а не внутри клетки. К тому же суточная обменяемость внеклеточной воды у взрослого человека значительно меньше (14%), чем у грудного ребенка (50%). Это может способствовать и попаданию вещества во внеклеточную жидкость, и исчезновению из нее. В организме ребенка меньше жира, в нервной ткани меньше липидов. Поэтому жирорастворимые вещества у детей хуже накапливаются и задерживаются в тканях.

Особому правилу подчиняется проникновение лекарств в мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – динамически функционирующая мембрана между кровью и мозгом, регулируемая самим мозгом. Через данный барьер существуют следующие виды транспорта: для глюкозы, аминокислот обнаружены специальные носители, синтезирующиеся эндотелием; для инсулина, трансферрина – специальные рецепторы, которые их захватывают, а затем интернализуются и освобождают эти вещества в интерстициальное пространство мозга; известно, что при соприкосновении белков плазмы крови с поверхностью эндотелиальных клеток сосудов мозга происходит конформационное изменение белка и отщепление связанного с ним вещества. Между клетками эндотелия капилляров гипофизарной и эпифизарной областей, срединного возвышения, хориондального сплетения и *area postrema* существуют «водные поры», которые могут пропускать молекулы, имеющие массу до 30 000 дальтон.

При некоторых заболеваниях мозга (менингит, травма и т.п.) проницаемость ГЭБ повышена. Поступлению лекарств в мозг также способствует нарастание количества остаточного азота в крови, так как повышается проницаемость ГЭБ и увеличивается свободная фракция лекарства, вытесненного из связи с белком.

У новорожденных и детей грудного возраста ГЭБ (впрочем как и другие гематоэнцефалические барьеры) значительно более проницаем, чем у взрослых. Окончательное формирование и созревание ГЭБ завершается только в постнатальном периоде. Поэтому многие лекарственные вещества, даже плохо растворимые в липидах, значительно легче и скорее, чем у взрослых, проникают в мозговую ткань детей.

О функции ГЭБ новорожденных детей можно судить по наличию в крови специальных кислых белков (так, альфа₁-глобулин является маркером олигодендроглиозитов).

Следует отметить достаточно высокую проницаемость гематоэнцефалического барьера плода. Концентрация лекарственного препарата в его ликворе может достигать таких же значений, как и в крови матери. При этом возникает высокая опасность повреждения головного мозга ребенка. Кроме того, ксенобиотик может проникать в центральную нервную систему плода и через сосудистую оболочку глаз. Кстати сказать, лекарство может попасть в кровь плода, а затем в его мозг и из околоплодной жидкости путем ее заглатывания, а также через кожу, которая только после 16 недель начинает формироваться как барьер.

Удаление лекарств из мозга происходит при участии сосудистого сплетения желудочков по типу секреции вещества в почечных канальцах или с током спинномозговой жидкости через ворсинки паутинной оболочки.

1.2.4. ЭЛИМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Элиминация – совокупность процессов, приводящих к снижению количества введенного лекарственного вещества в организма человека путем как биотрансформации, так и экскреции. Различают пресистемную (см. выше) и системную элиминацию.

Системная элиминация – уменьшение концентрации ксенобиотика после его попадания в системный кровоток путем биотрансформации и/или экскреции.

Биотрансформация лекарств может происходить в печени, стенке кишечника, почках и других органах⁴. Различают два этапа биотрансформации, каждый из которых может иметь и самостоятельное значение.

I этап – несинтетический (преобладает катаболическое направление реакций); идет перестройка молекул субстрата. Из лекарственных веществ путем окисления или, реже, восстановления и гидролиза образуются более полярные

⁴ Для плода важной биохимической защитой от многих инородных веществ является плацента, которая содержит большое количество активных ферментных систем. Однако некоторые лекарственные средства в плаценте могут превратиться в токсичные вещества, а также в более гидрофильные, чем были раньше. Гидрофильные продукты биотрансформации плохо проникают обратно в материнский организм через плодно-плацентарный барьер, поэтому происходит их кумуляция в тканях плода. Необходимо подчеркнуть, что лекарственные препараты, безопасные для беременной женщины, могут оказаться крайне опасными для плода. При этом индуцируются процессы тератогенеза, трансплацентарного канцерогенеза, а также увеличивается риск выкидыша или мертворождения. Следует отметить, что проницаемость плацентарного барьера значительно повышается с 32–35-й недели беременности в результате истончения плаценты, увеличения количества ворсин, расширения спиральных артерий с ростом перфузионного давления в межворсинчатом пространстве.

Лекарственные средства и их метаболиты, пройдя через плаценту, поступают в пупочную вену плода и далее в его печень, однако в паренхиму печени из них попадает только 60–80%; остальная часть выносится в нижнюю полую вену и переходит в систему циркуляции. Помимо трансплацентарного обмена лекарств (от матери — через плаценту — к плоду) возможен и параплацентарный переход лекарств. Совместно с барьером, образуемым плодными оболочками, в абсорбции веществ принимают участие пищеварительный тракт, легкие и кожа плода.

Длительность действия лекарственных средств у плода (в том числе и нежелательных эффектов) существенно больше, чем у женщины, что связано с низкой скоростью их инактивации и выведения. Из органов биотрансформации ксенобиотиков у плода в порядке их убывания отмечают: надпочечники, печень, поджелудочная железа, половые железы. Главными экскреторными органами являются плацента и почки. К концу беременности скорость образования мочи составляет 15–20 мл/ч. Лекарственные средства, попадающие в амниотическую жидкость, могут быть проглочены плодом и реабсорбированы в кишечнике. При этом количество проглоченного плодом лекарственного вещества зависит от объема поглощаемой амниотической жидкости, который составляет в конце беременности 5–70 мл/ч. Поэтому некоторые препараты могут повторно циркулировать в организме плода, что удлиняет время их воздействия на него и повышает риск токсического действия.

(а значит, более гидрофильные) и менее активные метаболиты⁴. Происходит это под влиянием монооксигеназной системы, основными компонентами которой являются цитохромы Р-450 и Р- b_5 , а также НАДФ (никотинамидадениндинуклеотид фосфорилированный). Однако под влиянием этой системы из ряда ксенобиотиков могут образовываться высоко реакционноспособные вещества, в том числе эпоксиды и азотсодержащие оксиды, которые при слабости обезвреживающих их систем (эпоксидгидраз, глутатионпероксидаз) способны взаимодействовать со структурными и ферментными белками и повреждать их. Они становятся чужеродными для организма и на них начинается выработка антител (аутоагрессия). Эпоксиды, азотсодержащие оксиды и другие реакционноспособные метаболиты могут связываться и повреждать мембраны клеток, нарушать синтез нуклеиновых кислот, а значит вызывать канцерогенез, мутагенез, тератогенез. К таким потенциально опасным веществам относят, например, димедрол, дифенилгидантоин (дифенин), триметоприм, карбамазепин, фенобарбитал, гексобарбитал, секобарбитал, фенамин, гуанетидин (октадин), имизин, диэтилстильбэстрол, бензпирен (содержащийся в табачном дыму) и другие.

II этап – *синтетический* (анаболическая направленность реакций); *образование конъюгатов с остатками нескольких кислот или аминокислот*. Образовавшиеся парные соединения фармакологически неактивны и высокополярны. Сульфатирование осуществляется в полной мере уже к рождению ребенка; метилирование – к концу первого месяца жизни; глюкуронидация – к концу второго; соединение с цистеином и глутатионом – в три месяца, с глицином в шесть – месяцев. Недостаточное функционирование одного пути образования парных соединений в некоторых случаях может компенсироваться другим. Из-за незрелости ферментных систем печени в плазме крови новорожденных и грудных детей дольше остаются не подвергшиеся биотрансформации исходные жирорастворимые вещества, способные проникать в ткани и вызывать фармакологические эффекты. Вместе с тем в печени детей этого возраста могут образовываться иные (иногда активные) метаболиты, не обнаруживаемые у взрослых (например, теофиллин превращается в кофеин).

Токсические продукты биотрансформации обезвреживаются не только за счет реакций конъюгации, но и за счет *ковалентного связывания с альбуминами*. Следует отметить, что повреждение молекул альбумина не опасно для организма, так как этот белок синтезируется в печени со скоростью 10–16 г (или 120–250 мг/кг массы тела) в день и присутствует в высоких концентрациях в эндоплазматическом ретикулуме, а в плазме крови его количество составляет 40–50 г/л, что соответствует 55–60% от общего содержания белков. Биологиче-

⁴ В некоторых случаях происходит синтез активных или частично активных метаболитов, что осложняет подбор доз лекарственных средств для попадания в терапевтический диапазон. Например, если у больного нарушены функции печени, в которой образуются активные метаболиты, то назначение лекарственного препарата в средней терапевтической дозе окажется недостаточным. Поэтому дозу такого препарата у данного больного следует увеличить.

ское время полураспада сывороточного альбумина колеблется, по данным разных авторов, от 7 до 20 дней.

Биотрансформация лекарственных средств в организме беременной женщины претерпевает непрерывные изменения. Так, в середине беременности существенно увеличивается продукция прогестерона и прегнадиола, которые тормозят активность обезвреживающих ферментов и, наоборот, на поздних стадиях беременности (особенно при токсикозе) происходит активация монооксигеназной системы и повышается скорость разрушения ксенобиотиков, так как увеличивается уровень б-бета-гидроксилазы в крови.

Лекарственные препараты могут влиять на скорость биотрансформации в печени, угнетая ее (индометацин, циметидин, аминазин, левомецетин, эритромицин, тетрациклин, новобиоцин, ПАСК и др.) или ускоряя (фенобарбитал, зиксорин, дифенилгидантоин = дифенин, бутадиион, амидопирин, рифампицин, теофиллин, ноксирон, хлордиазепоксид и др.). Длительно назначая и/или комбинируя лекарственные препараты, необходимо учитывать такую возможность.

На биотрансформацию лекарств влияет печеночный кровоток. Если препараты (ацетилсалициловая кислота, имизин, изадрин, лидокаин, пропранолол = анаприлин, морфин, верапамил) способны быстро инактивироваться, то при остром гепатите, когда скорость кровотока не снижена (и даже может возрастать), их биотрансформация не меняется. Она уменьшается при цирротическом процессе с обеднением кровотока. Если препараты (карбамазепин, дифенилгидантоин = дифенин, варфарин, дигитоксин, аминазин, хишидин) медленно трансформируются в печени, то более важна функция печеночных клеток, уровень активности ферментов которых снижался при гепатите.

На биотрансформацию лекарственных средств влияет интенсивность обмена веществ организма, который более всего определяется температурным режимом нашего тела. Чем выше температура тела, тем интенсивнее общий обмен веществ, и в частности лекарств. Поэтому в дневное время суток ксенобиотики инактивируются быстрее, чем в ночное; под действием жаропонижающих (анальгин, ацетилсалициловая кислота и др.) и гипотермических (аминазин и др.) препаратов, лекарственные средства инактивируются медленнее, чем под действием стрессподобных и пирогенных препаратов (например, психостимуляторов, антидепрессантов, дыхательных анестетиков, катехоламинов, атропиноподобных средств, симпатомиметиков и др.).

Наконец следует отметить, что если лекарственное средство является *пролекарством* (неактивным веществом), то в результате биотрансформации в печени, желудочно-кишечном тракте, почках или других органах, или в крови под влиянием разных ферментных систем, оно превращается в активный препарат.

Экскреция – удаление ксенобиотика из организма. Оно может быть осуществлено печенью, почками, кишечником, легкими, железами внешней секреции. Главное значение имеют печень и почки.

Печень экскретирует с желчью как неизмененные соединения, так и образовавшиеся в ней метаболиты. При этом большинство веществ обратно не всасываются и выводятся кишечником. Однако глюкурониды и некоторые другие парные соединения, выделяющиеся с желчью, могут гидролизироваться кишечными или бактериальными ферментами, при этом освобождаются липидорас-

творимые вещества, которые вновь реабсорбируются и попадают в кровь, поддерживая в ней и тканях свою концентрацию и затем вновь экскретируются с желчью. Так осуществляется *энтерогапатическая циркуляция*.

При печеночной недостаточности корректировка режима дозирования препаратов крайне сложна, поэтому на практике она производится эмпирически, по клиническим эффектам. При невозможности модификации дозировки от препарата надо отказаться и искать ему замену.

Выведение лекарств *почками* складывается из фильтрации, секреции и реабсорбции.

Фильтрация лекарств в клубочках осуществляется пассивно. Молекулярная масса веществ не должна быть больше 5000–10000, они не должны быть связаны с белками плазмы крови. Секреция – процесс активный (с затратой энергии при участии специальных транспортных систем), не зависящий от связывания препаратов с белками плазмы крови. Реабсорбция глюкозы, аминокислот, катионов и анионов происходит активно, а жирорастворимых веществ – пассивно. У детей младшего возраста (до 1 года) эти процессы осуществляются медленнее, чем в более старшем возрасте.

Следует помнить, что экскреция лекарственных средств почками зависит и от pH мочи. Так, препараты, являющиеся слабыми органическими основаниями (хинидин, морфин, кодеин, фенамин и др.) с константой ионизации (pKa) 7,5–10,0, лучше ионизируются, медленнее реабсорбируются и быстрее выводятся в кислой среде, а слабые кислоты (салицилаты, сульфаниламиды, налидиксовая кислота, барбитураты, диакарб и др.) с pKa 3,0–7,5 – в нейтральной или щелочной среде. Следовательно, изменение pH мочи в ту или другую сторону может ускорить или замедлить выведение ксенобиотиков.

При беременности выведение препаратов из организма через почки существенно увеличивается, так как ток плазмы и скорость клубочковой фильтрации возрастают на 100% и 70% соответственно. Реакция мочи смещается в щелочную сторону. Поэтому изменяется степень ионизации лекарственных средств и их реабсорбция в канальцах почек, что тоже сказывается на их экскреции.

Способность почек к выведению лекарств путем фильтрации проверяется по экскреции эндогенного креатинина, так как оба эти процесса происходят параллельно с одинаковой скоростью. Фильтрация – основной механизм экскреции почками лекарств, не связанных с белками плазмы крови. В связи с этим в фармакокинетике элиминирующую функцию почек оценивают по скорости именно этого процесса.

При почечной недостаточности корректировку режима дозирования осуществляют с помощью расчета клиренса эндогенного креатинина ($Cl_{кр}$). *Клиренс* – это гипотетический объем плазмы крови, который полностью очищается от лекарственного средства за единицу времени. В норме клиренс эндогенного креатинина составляет 80–120 мл/мин.

Клиренс креатинина можно рассчитать, исходя из его содержания в плазме крови данного больного. Для детей существуют следующие эмпирические формулы расчета клиренса эндогенного креатинина:

$$Cl_{кр} \text{ (мл/мин)} = 0,55 \times 1/C_{кр}$$

где 0,55 – эмпирически найденный коэффициент; l – длина тела ребенка в см; $C_{кр}$ – концентрация креатинина в сыворотке крови в мг/100 мл.

Если $C_{кр}$ выражена в ммоль/л, то эту величину необходимо умножить на коэффициент 11,4.

Для подростков и взрослых предлагается другая формула:

$$Cl_{кр} \text{ (мл/мин)} = \alpha \times (140 - A) \times m/72 \times C_{кр},$$

где 140 и 72 – эмпирически найденные величины; A – возраст в годах; m – масса тела в кг; $C_{кр}$ – концентрация креатинина в сыворотке крови в мг/100 мл; α – коэффициент, равный для мужчин 1, для женщин – 0,85.

Если $C_{кр}$ выражена в ммоль/л, то коэффициент 72 надо заменить на 818.

Кроме того, для определения клиренса эндогенного креатинина существуют специальные номограммы. Они составлены с учетом уровня креатинина в сыворотке крови, массы тела и роста больного.

Определив клиренс, врач пользуется соответствующими рекомендациями по дозированию и/или кратности назначения соответствующего препарата.

Конечно, для контроля за коррекцией доз и режимом введения наиболее информативно определение уровня лекарств в плазме крови при известных терапевтических и токсических концентрациях вещества, но сделать это бывает не всегда возможно.

Количественно элиминацию ксенобиотика можно оценить и с помощью *коэффициента элиминации*. Он отражает ту часть (в процентах) лекарственного вещества, на которую происходит уменьшение в единицу времени (чаще за сутки) его концентрации в организме.

Связь между объемом распределения и клиренсом вещества выражается *периодом полуэлиминации* ($t_{1/2}$). Период полуэлиминации вещества это время, за которое концентрация его в плазме крови снижается наполовину. Как показатель распределения или элиминации лекарств $t_{1/2}$ играет второстепенную роль. Точное представление о величине $t_{1/2}$ не всегда подсказывает тактику введения препарата больному, так как уменьшение наполовину концентрации лекарства в плазме крови может сопровождаться как сохранением еще терапевтически действующей концентрации, так и наличием уровня препарата, значительно меньше терапевтического.

Известно, что при введении постоянной поддерживающей дозы препарата при одинаковом интервале дозирования в среднем через 4–5 $t_{1/2}$ в плазме крови создается его равновесная концентрация (C_{ss} ; состояние, характеризующееся одинаковой скоростью поступления и выведения ксенобиотика: при этом концентрация препарата колеблется в пределах одной средней величины между минимальными и максимальными значениями). Поэтому после начала лечения на продолжающиеся жалобы больного надо начинать реагировать через 4–5 $t_{1/2}$, т. е. надо увеличивать дозу или менять препарат. Именно через этот же период можно оценивать результат терапии после отмены препарата. Наконец, исчезновение большинства нежелательных эффектов (кроме аллергических) происходит тоже в это время, так как за 4–5 $t_{1/2}$ при нормальном функционировании элиминирующих органов ксенобиотик целиком удаляется из организма. Следо-

вательно, чем короче $t_{1/2}$ лекарственного средства, тем быстрее и развивается его лечебное действие, и исчезает его эффект после отмены.

Следует отметить, что от продолжительности $t_{1/2}$ препарата зависит степень колебания его равновесной концентрации. Чем короче $t_{1/2}$ лекарства, тем выраженнее будут колебания его равновесной концентрации. Поэтому для предупреждения и уменьшения этих колебаний в крови все большее распространение получают ретардные формы препаратов с замедленным высвобождением активного вещества.

Знание и строгий учет всех вышеперечисленных фармакокинетических параметров лекарств обеспечивает сохранение их концентрации в плазме крови в пределах терапевтического диапазона. Это имеет особо важное значение для препаратов с малой шириной терапевтического действия.

А, кроме того, как уже было ранее сказано, знание фармакокинетики лекарственного средства дает врачу возможность осуществить индивидуальный подбор лекарственной терапии данному больному, исходя из особенностей функции его организма, а также позволяет предвидеть появление нежелательных эффектов и возможность фармакокинетического взаимодействия препаратов друг с другом и помогает выбрать оптимальный режим дозирования при данном пути введения, чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию.

Наконец важно подчеркнуть, что уже сегодня в ведущих медицинских центрах начали выявлять индивидуальные особенности пациента с помощью молекулярно-генетических технологий (биочипов), т.е. проводить фармакогенетическое тестирование. Результаты фармакогенетического теста представляют собой полученные генотипы больного по тому или иному полиморфизму гена, что позволяет врачу формулировать рекомендации по выбору лекарственного средства и его режима дозирования для конкретного пациента, а также заранее прогнозировать степень фармакологического ответа организма на препарат.

В будущем, когда будет возможность определять не отдельные полиморфизмы определенных генов, а сразу все (или почти все) изменения в геноме человека, станет возможным составление так называемого генетического паспорта пациента, что является важнейшим направлением персонализированной медицины.

1.3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

На практике очень часто приходится применять одновременно несколько препаратов. Полипрагмазия является актуальной проблемой фармакотерапии.

Цели комбинирования лекарств:

1. Увеличение эффективности и/или активности веществ. Различают следующие виды синергии: сенситизация ($0 + 1 = 1,5$), аддитивное действие ($1 + 1 = 1,75$), суммация ($1 + 1 = 2$) и потенцирование ($1 + 1 = 3$).

2. Нейтрализация ранее введенных веществ при их передозировке (явление антагонизма); предупреждение или ликвидация нежелательных эффектов.

3. Борьба с сопутствующей патологией.

Однако при неправильном комбинировании возникает уменьшение эффективности и/или активности лекарств, увеличивается опасность возникновения нежелательных реакций.

Выделяют следующие виды взаимодействия лекарственных средств:

1. Фармакодинамическое – на уровне механизма действия или фармакологических эффектов. Например, при совместном назначении глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных средств происходит взаимное потенцирование их противовоспалительного действия, так как они разными путями уменьшают синтез простагландинов. Введение же нестероидных противовоспалительных средств вместе с фуросемидом приведет к снижению мочегонного эффекта последнего, так как он зависит от синтеза простагландинов.

2. Фармакокинетическое – на уровне всасывания лекарств, вытеснение друг друга из связи с белками плазмы крови, изменение активности биотрансформации и скорости выведения лекарств с желчью или мочой и т. п.

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств подразумевает изменение концентрации одного препарата под действием другого. Именно этот механизм ответственен за большинство нежелательных лекарственных взаимодействий.

3. Физико-химическое – (фармацевтическое) возникновение реакции при смешивании лекарств в одном шприце или месте введения (инфузионный сосуд, желудочно-кишечный тракт и т. п.).

Физически несовместимы друг с другом водные растворы и жиры (масла), водные растворы и спиртовые вытяжки (настойки), жидкие и мягкие лекарственные формы, адсорбенты и биологически активные вещества, слизеподобные лекарственные формы (слизи, эмульсии, суспензии, гели) несовместимы с биологически активными средствами.

Химически несовместимы щелочи, а также соли щелочных металлов (натрия и калия) с органическими и неорганическими кислотами, кислоты с белковыми препаратами, белковые препараты с солями тяжелых металлов, соли металлов с хелатными соединениями (ЭДГА, пеницилламин и др.). Несовместимы друг с другом окислители (перманганат калия, перхлорат калия, хлорамин Б и др.) и органические белковые и небелковые (спирты, эфиры, сахара, аминокислоты, алкалоиды, азотистые основания сульфаниламиды, производные сульфонилмочевины, эфедрин, адреналин, новокаин, кокаин и т. п.) соединения. алкалоиды и азотистые основания несовместимы с галогенами (натрия йодид, калия йодид, натрия бромид, калия бромид), а белковые препараты, растворы алкалоидов и азотистых оснований несовместимы с дубящими (танин и водные вытяжки из коры дуба, листьев толокнянки, чая, кофе, экстракты водяного перца, боярышника, крапивы, малины, калины) и денатурирующими (антисептики и дезинфицирующие вещества) средствами. Кроме того, препараты кальция несовместимы со многими препаратами, являющимися солями натрия и калия (антибиотики, барбитураты и т. п.), а также с кислыми лекарствами (ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды, диакарб, пипемидиевая кислота и т. п.). Информацию о величине рН лекарства можно получить из фармакопейной статьи, посвященной этому средству, либо из сертификата качества или протокола анализа контрольно-аналитической лаборатории.

То или иное клинически значимое взаимодействие лекарств может выявиться у одного больного и не проявиться у другого, что может быть обусловлено генетически или зависеть от исходного уровня печеночного метаболизма, биотрансформации лекарств и характера патологии у больного. Кроме того, крайне важно учитывать время возникновения максимальных концентраций в крови разных препаратов (или их максимальных эффектов). Так, при совпадении пиков действия одновременно назначенных при геморрагии двух гемостатических препаратов можно получить тромбоз. Неправильный выбор времени назначения нескольких препаратов – одна из главных ошибок при их применении.

Необходимо помнить, что взаимодействие лекарственных препаратов друг с другом оказывает влияние на создание *средней терапевтической концентрации (СТК)* этих препаратов в крови конкретного больного, а также на их эффективность и безопасность применения.

1.4. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ

Согласно определению ВОЗ, нежелательной считается любая реакция на лекарственное средство, вредная для организма, которая возникает при его использовании для лечения, диагностики или профилактики заболевания.

Врач должен сделать все от него зависящее, чтобы максимально гарантировать безопасность больного.

Известно, что у каждого 20-го больного прием лекарств сопровождается нежелательными эффектами, а в стационаре, где 50% коечного фонда составляет интенсивная терапия, нежелательные эффекты возникают у каждого 3-го пациента. Причем в 0,5% случаев – это эффекты, представляющие опасность для жизни больного, а в 0,25% они заканчиваются летальным исходом.

Наиболее часто вызывают осложнения антибиотики, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства, противозипелитические средства, сульфаниламидные препараты, сердечные гликозиды и др.

У 80% больных можно избежать нежелательных эффектов; их возникновение управляемо и происходит от незнания клинико-фармакологической характеристики препарата.

Прежде чем говорить о классификации нежелательных эффектов, назовем несколько общих положений:

1. Любое лекарственное средство может вызвать нежелательный эффект.
2. Нежелательные эффекты крайне разнообразны; они могут быть специфическими или повторять клинические проявления заболевания.
3. Больные (в педиатрии – их родители) должны быть в 100% случаев осведомлены о возможных нежелательных эффектах назначаемого препарата, особенно при длительной терапии лекарствами, способными повредить органы.
4. Врач должен регистрировать нежелательные эффекты. Кстати, в некоторых случаях это позволяет в дальнейшем использовать давно применяемые препараты по новым показаниям. Так, прием миноксидила (антигипертензивного средства) сопровождается гирсутизмом. В настоящее время это средство нашло свое применение для лечения алопеции.

Задачи врача – предусмотреть возможность появления нежелательных эффектов; вовремя их заметить (важно их отличить от симптомов заболевания); постараться предупредить их возникновение; не довести нежелательные реакции на лекарства до тяжелых, не допустить появления нового, ятрогенного (вызванного врачом) заболевания; исключить одновременное назначение токсических веществ одной направленности; при необходимости отказаться от применения конкретного препарата.

Опасность возникновения нежелательных эффектов особенно велика в так называемых группах риска:

1. Наиболее уязвимы дети раннего возраста (особенно недоношенные и новорожденные), пожилые люди (надо подчеркнуть, что паспортный возраст может не соответствовать биологическому), а также беременные.

2. Больные с поражением органов биотрансформации и экскреции.

3. Больные с отягощенным анамнезом.

4. Больные, длительно получающие лекарственные средства.

5. Больные, получающие одновременно более четырех препаратов. В этом случае фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных средств непредсказуема!

6. Больные, получающие лекарственные средства, вызывающие одинаковые нежелательные эффекты.

Классификация нежелательных эффектов лекарств

I. Нежелательные эффекты, возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови.

II. Нежелательные эффекты, возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови.

III. Нежелательные эффекты, возникновение которых не связано с величиной концентрации лекарства в плазме крови.

Нежелательные эффекты, возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови

К их числу относят: побочные эффекты, аллергические и псевдоаллергические реакции, генетически детерминированные реакции, наркомании и синдром обкрадывания.

1. *Побочные эффекты* являются результатом фармакодинамического или фармакокинетического действия лекарств.

Фармакодинамические нежелательные эффекты заложены в механизме действия препарата; их относят к первичным. Как правило, они возникают в результате неселективности действия лекарственных веществ. Например, изадрин возбуждает не только бета₂-адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов, вызывая бронходилатацию, но и бета₁-адренорецепторы сердца, приводя к аритмиям. В некоторых случаях побочные эффекты могут быть использованы с лечебной целью. Например, ацетилсалициловая кислота вызывает кровотечения, но она может быть применена при тромбозах.

Фармакокинетические нежелательные эффекты – вторичны. Они связаны со способностью некоторых лекарств (фенобарбитала, зиксорина, дифенилгидан-

тоина и др.) ускорять метаболизм эндогенных веществ (гормонов, витаминов), что приводит к гиповитаминозам и т. п. Кроме того, из целого ряда препаратов при длительном применении могут образовываться высоко реакционноспособные вещества – эпоксиды, азотсодержащие оксиды и другие (см. выше).

Опасность возникновения побочных эффектов врач может и должен предусмотреть (!).

2. *Аллергические реакции.* Некоторые лекарственные средства могут взаимодействовать с белком, образуя комплексы, и этим придавать ему антигенные свойства. Но чаще препараты, являясь гаптенами, ковалентно связываются с белками и становятся истинными антигенами. Для возникновения аллергической реакции нужен период сенсibilизации, занимающий в среднем 10–14 дней. В ряде случаев период сенсibilизации протекает в скрытой форме (например, раньше больной получал пенициллин вместе с консервированными продуктами) или имеет перекрестный характер (например, ранее больному вводили цефалоспорины – бета-лактамные антибиотики, из той же группы, что и пенициллины). В этих случаях аллергическая реакция может появиться по срокам быстрее – через 3–5 дней или даже мгновенно. Особенно велика опасность возникновения аллергических реакций у людей с наследственной склонностью к ним.

Важно подчеркнуть, что аллергические реакции дозозависимы, поэтому нельзя делать пробу с закапыванием в конъюнктивальный мешок глаза или с втиранием в скарифицированную кожу. Для выявления гиперчувствительности немедленного типа ставят пробу с дегрануляцией базофилов *in vitro*. Берут 1 мл сыворотки больного, добавляют базофильные лейкоциты (донора, животного, больного) и лекарство. Дегрануляция базофилов более 20% свидетельствует о сенсibilизации.

Для выявления гиперчувствительности замедленного типа в скарифицированную кожу втирают раствор препарата, нанося сверху аэрозоль полимера для создания пленки. Если через 1–2 дня образуется папула на месте нанесения раствора препарата, то это говорит о наличии к нему гиперчувствительности.

3. *Псевдоаллергические (анафилактикоидные) реакции.* Они характеризуются прямым влиянием лекарственного средства на тучную клетку без синтеза антител. В отличие от аллергических реакций, данные реакции – дозозависимы; у больных, как правило, нет отягощенного аллергического анамнеза; кожные пробы и пробы *in vitro* отрицательные. Псевдоаллергические реакции могут быть вызваны: ампициллином (особенно у детей с инфекционным мононуклеозом и цитомегалией), йодсодержащими рентгеноконтрастными веществами, местными антистетиками, миорелаксантами, ацетилсалициловой кислотой и другими лекарствами.

4. *Генетически детерминированные реакции.* Это истинная идиосинкразия (гиперчувствительность или непереносимость). Как и два предыдущих вида реакций, генетические реакции предугадать невозможно. Они связаны либо с наследственным дефектом ферментных систем, либо с наследственными болезнями обмена веществ.

• Недостаточность бутирилхолинэстеразы сопровождается нарушением разрушения дитилина, что ведет к длительной миорелаксации и остановке дыха-

ния, или новокаина и других сложных эфиров, что ведет к блокаде ганглиев и резкому снижению артериального давления.

- Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы сопровождается снижением активности ряда восстанавливающих ферментов (глутатионредуктазы, метгемоглобинредуктазы и др.), что ведет при попадании лекарств-окислителей (сульфаниламидов, нитрофуранов, парацетамола, викасола, левомицетина, амидопирина, противомаларийных средств – хинина, хингамина, примахина и т. п.) в организм к возникновению гемолиза эритроцитов и к образованию метгемоглобина. У больных с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возникают озноб, резкая слабость, сонливость, коллапс, снижается количество эритроцитов, реже – развивается желтуха в результате интенсивного образования билирубина. Данное состояние получило название – фавизм, так как аналогично названным препаратам действуют вицин и конвицин, продукты гидролиза гликозидов копских бобов (*Vicia faba*).

- Недостаточность уридиндифосфоглюкуроновой трансферазы сопровождается повышением уровня непрямого билирубина, что ведет при поступлении некоторых препаратов (викасола, никотиновой кислоты, эстрогенов, андрогенов, глюкокортикоидов, трийодтиронина, левомицетина, сульфаниламидов, барбитуратов, парацетамола, амидопирина, фенолфталеина, ментола, ПАСК, адреналина и др.) в организм к желтухе без гемолиза.

- Недостаточность или медленная активность ацетилтрансферазы сопровождается нарушением реакции ацетилирования апрессина, новокаинамида, изо니아зида, сульфадимезина и др. Возникает так называемый синдром красной волчанки – в крови появляются антиядерные антитела, больные жалуются на головную боль, тошноту, рвоту, появляется сыпь, лихорадка, тахикардия, выпот в плевральной полости.

- Недостаточность каталазы сопровождается замедлением распада перекиси водорода в организме. Возникает гипокаталазия, проявляющаяся у подростков изъязвлением десен, выпадением зубов, гангреной челюсти и т. п. С наступлением половой зрелости заболевание исчезает, однако у этих людей сохраняется высокая чувствительность к этанолу и при орошении у них ран перекисью водорода не образуются пузырьки кислорода, а цвет крови становится коричнево-черным.

- Наследственная аномалия саркоплазматического ретикулума сопровождается нарушением фиксации кальция на актомиозине и общего кислотно-основного состояния при применении кофеина, галогана, барбитуратов и других препаратов, используемых в основном в анестезиологической практике. Возникает злокачественная гипертермия до 42°C, тахикардия, фибрилляция, резкое повышение артериального давления, нарушение дыхания. Все это нередко заканчивается гибелью больного.

5. Развитие психической и физической зависимости (наркомании). Эти состояния вызывают такие препараты, как опиий и его алкалоиды (морфин, кодеин, героин), промедол и другие синтетические наркотические анальгетики, кокаин, амфетамин (фенамин), этанол, некоторые барбитураты и др.

6. Синдром обкрадывания. Он возникает при использовании сильных вазодилататоров (нитратов, блокаторов кальциевых каналов и др.). При этом улуч-

шается кровоток в нешемизированных участках и, наоборот, происходит отток крови от участка органа, где сосуды склерозированы. В результате могут произойти нарушения мозгового или коронарного кровообращения.

Нежелательные эффекты, возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови

Токсические эффекты могут возникнуть даже при незначительном превышении концентрации препарата в плазме крови, возникшем в результате его кумуляции. Особую важность это имеет для препаратов с малой широкой терапевтического действия. При этом возникает опасность прямого токсического действия лекарства на соответствующий орган-мишень. Многие лекарственные средства обладают специфической токсичностью. Например, аминогликозидные антибиотики вызывают нефро- и ототоксичность, левомецетин гематотоксичность и т. п. Главные причины такого увеличения концентрации препаратов в крови – нарушение режима дозирования, незнание их фармакокинетики.

Существенная передозировка лекарства (отравление) – это проблема особой области медицины – токсикологии, поэтому эти вопросы в данной книге не рассматриваются. При токсическом воздействии могут возникать необратимые морфологические изменения в тканях и органах.

Лекарственные препараты и в терапевтических, и в токсических концентрациях способны вызвать *эмбриотоксическое, тератогенное и фетотоксическое* действие. Эти нежелательные действия могут быть следствием прямого токсического влияния на плод, а также результатом нарушений гемодинамики в фетоплацентарной системе, гормонального, витаминного, углеводного, минерального балансов в организме беременной женщины и ее плода.

Эмбриотоксический эффект возникает в первые три недели после оплодотворения, при этом неимплантированная бластоциста, как правило, погибает. Этот эффект могут вызвать гормоны (эстрогены, прогестагены, соматотропный гормон, дезоксикортикостерона ацетат), антиметаболиты (меркаптопурин и др.), барбитураты, сульфаниламиды, антимитотические средства (колхицин и др.), фторсодержащие вещества, никотин и др.

Тератогенный эффект возникает от начала 4-й до конца 10-й недели беременности. Он заключается в нарушении дифференцировки тканей плода, вызывая аномалии внутренних органов и систем.

По степени опасности для человеческого плода различают три группы лекарственных средств:

первая группа – очень опасные для плода и поэтому абсолютно противопоказаны беременным: талидомид, андрогены, метотрексат и другие антифолиевые препараты, диэтилстильбэстрол и гормональные пероральные противозачаточные средства;

вторая группа – менее опасные: противоэпилептические средства (дифенилгидантоин=дифенин, фенобарбитал и др.), пероральные противодиабетические средства (бутамид, глибенкламид, глибутид и др.), цитостатики (эмбихин, допац, хлорбутин и др.);

третья группа – препараты, вызывающие пороки развития при predisposing к этому условиях (первый триместр беременности, возраст бе-

ременной более 35 лет, патология органов элиминации, большие дозы препарата и т. п.); следует отметить, что препараты этой группы широко применяют в клинической практике – антибиотики (левомицетин, тетрациклины и др.), салицилаты, изониазид, имизин, фторотан, антагонисты витамина К (несоидкумарины, варфарин и др.), нейролептики и транквилизаторы, мочегонные средства, пропранолол (анаприлин) и др.

Разные вещества чаще вызывают качественно похожие пороки развития. Все зависит от того, в какие сроки беременности лекарство поступило в организм женщины.

Фетотоксический эффект – это результат реакции созревающего или уже зрелого плода на лекарственные средства. При этом качество реакции плода практически не отличается от реакции взрослого человека и может быть причиной тяжелой патологии или даже гибели плода и новорожденного.

Следует отметить, что лекарства могут оказать влияние на плод еще на стадии прогенеза, губительно воздействуя на размножение, трофику и функцию мужских и женских половых клеток, вызывая хромосомные aberrации или мутации генов. Поэтому при планировании беременности необходимо не менее чем за полгода исключить прием всех лекарственных средств.

В конце данного раздела хочется обратить внимание читателя на то, что при использовании лекарственных препаратов и в терапевтических, и выше терапевтических концентрациях, могут появиться *нефизиологические отклонения от нормы*: изменение уровня билирубина, мочевой кислоты, холестерина, сахара или белка в крови, метаболический ацидоз, повышение активности печеночных трансаминаз и т. п. Это не болезнь, это фон, на котором при наличии предрасположенности развивается истинная патология. Другими словами, поражения органов носят субклинический характер.

Нежелательные эффекты, возникновение которых несвязано с величиной концентрации лекарства в плазме крови

Это группа так называемых биологических вторичных нежелательных эффектов. К ней относят: 1) дисбактериоз – качественное и количественное нарушение естественной флоры кишечника и его крайнее выражение – суперинфекция (кандидоз и др.); 2) гиповитаминозы; 3) угнетение иммунитета и снижение реактивности макроорганизма к инфекции; 4) реакция массивного бактериолиза (реакция Яриша–Герксгеймера)*, проявляющаяся сильнейшим ознобом, лихорадкой, тахикардией, проливным потом, диареей; в тяжелых случаях температура тела может понизиться, возможна коллаптоидная реакция, потеря сознания, олигурия и анурия; 5) псевдомембранозный колит (клиническая картина характеризуется схваткообразной болью в животе, артериальной гипотензией, альбуминурией, профузной диареей с выделением пленчатого материала; возможно образование язв на слизистой оболочке кишечника); 6) колитный синдром (колит, проктит, болезненность дефекации, тенезмы, испражнения с

* Данная реакция возникает при массивном освобождении эндотоксинов из погибших сальмонелл, шигелл, бруцелл, кишечной и синегнойной палочки, протей, возбудителя коклюша, пастерелл, спирохет и микобактерий.

примесью слизи и крови). Последние два осложнения часто относят к нежелательным эффектам комплексной природы.

Особое место среди нежелательных эффектов лекарственных препаратов занимает *синдром отмены*, возникающий при быстрой отмене препарата после длительного назначения. Этот синдром является следствием особого механизма действия лекарства (например, клофелин сдерживает освобождение, но не синтез норадреналина в пресинаптических окончаниях, поэтому при резкой отмене препарата происходит более интенсивное освобождение медиатора и, как следствие этого, резкий подъем артериального давления) или результатом нарушения субстрат-ферментных отношений (например, при введении гепарина в организме увеличивается синтез гепариназы, его разрушающей, поэтому при быстрой отмене экзогенного гепарина произойдет более мощное и полное разрушение эндогенного гепарина и, как следствие этого, образование тромбов).

1.5. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Вооружение практического врача доступными и достаточно информативными критериями оценки эффективности и безопасности использования препаратов с указанием их временных и качественных характеристик – одна из важных задач клинической фармакологии. К сожалению, далеко не для всех препаратов такие критерии разработаны, что связано с целым рядом объективных причин.

Можно выделить несколько групп критериев, используемых на практике в настоящее время.

1. *Лабораторные*: определение концентрации препарата в крови; клинические анализы крови, мочи и т. п.; копрограмма; исследование биохимических, бактериологических и иммунологических показателей и т. д.

2. *Параклинические* (инструментальные): электрокардиография, эхокардиография, электроэнцефалография, рентгенография, фиброгастроскопия, спирометрия и т. д.

3. *Клинические*: учет динамики состояния больного и нежелательных реакций на препарат. В некоторых случаях очень значимой может оказаться ежедневная оценка лечения самим больным.

Оценка названных критериев при длительном применении препаратов должна осуществляться до, в начале и во время лечения. При изменении режима дозирования и при использовании препаратов с малой шириной терапевтического действия проведение такого контроля крайне необходимо.

Подводя итог первой главе, следует еще раз подчеркнуть, что полноценный выбор препарата для проведения рациональной фармакотерапии может быть основан только на знании клинико-фармакологической характеристики (фармакодинамики, фармакокинетики, взаимодействия, нежелательных эффектов) лекарственных средств. Переходя от одного параметра клинико-фармакологической характеристики к другому, врач находит единственно правильное решение в конкретной клинической ситуации.

Глава 2

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Более 50% заболеваний имеют инфекционную природу. Инфекция – это микробиологический феномен, характеризующийся воспалительным ответом на присутствие микроорганизмов или инвазией микроорганизмами стерильных тканей. На долю противoinфекционных препаратов приходится 20% от всех лекарств, применяемых в настоящее время в медицине. Наиболее важное место среди этих препаратов занимают антибиотики.

Перед тем как рассматривать конкретные группы антибиотиков необходимо остановиться на общих принципах, положенных в основу их использования. Основные правила применения антибиотиков (и других противoinфекционных средств) были сформулированы еще Паулем Эрлихом и Александром Флемингом. Позже они были дополнены и уточнены.

Первый принцип: антибиотики — это этиотропные препараты специфического действия, которые надо назначать в соответствии с чувствительностью к ним возбудителей заболеваний.

Антибиотики влияют на бактерии, спирохеты, микоплазмы, хламидии, риккетсии и грибки, но не оказывают действия на вирусы и прионы.

Ошибочное назначение антибиотиков при заболеваниях неинфекционной природы приведет к 1) возникновению нежелательных эффектов; 2) задержке принятия действительно необходимых мер; 3) неправильным выводам о неэффективности препарата с привлечением других альтернативных и резервных антибиотиков.

Если это – инфекционное заболевание, необходимо провести идентификацию инфекционного агента. До назначения антибиотика надо правильно взять инфекционный материал (мазок, секрет и пр.) и направить его на посев, сделав соответствующий заказ микробиологу. Это – обязанность лечащего врача.

Микробиологическая служба должна определить возбудителя (при микстовой инфекции — лидирующего возбудителя), уровень обсемененности и в чистой культуре его чувствительность к антибиотику.

Однако ответ врач получит не ранее чем через 4–5 дней. Нередко высеять и идентифицировать микроорганизм вообще не удастся. Поэтому назначение антибиотика приходится делать по *предполагаемой флоре*, основываясь на следующих сведениях.

1. *Данные микроскопии мазка, окрашенного по Граму**:

* Методика окраски мазка по Граму: мазок исследуемого материала подсушивается на воздухе и фиксируется путем трехкратного быстрого проведения стекла над пламенем. Окраска включает в себя 4 этапа:

1. На препарат наносится 10 капель раствора генцианвиолета и через 1–2 мин смывается струей воды.

- Гр. «+» диплококки – пневмококки;
- цепочки Гр. «+» кокков – стрептококки;
- грозди Гр. «+» кокков – стафилококки;
- короткис Гр. «+» палочки – гемофильные палочки;
- Гр. «-» флора – кишечные палочки, клебсиеллы, моракселлы;
- сочетание Гр. «+» и Гр. «-» флоры – ассоциация бактерий.

Ориентиром могут служить не только результаты микроскопии стерильных в норме жидкостей и тканей, но и характер обсемененности, доступных для исследования слизистых оболочек. Визуально бактерии определяют лишь при достаточно высоком уровне обсемененности исследуемого материала не менее 10^6 микробных клеток/мл, поэтому при интерпретации результатов исключены ошибки, связанные со случайной контаминацией материала во время его забора и т. п. Однако выделение чистых культур микроорганизмов из заведомо колонизированного материала (раневой экссудат, отделяемое из дренажей и свищей) и интерпретация результатов в этом случае далеко не всегда однозначна.

2. Клиническая картина (характерные симптомы и осложнения, особенности течения заболевания). Известно, что микроорганизмы имеют определенную тропность к тканям, обусловленную их адгезивной способностью. Отсюда и разная локализация очага инфекции. Например, рожистое воспаление, лимфаденит, артриты чаще вызывают стрептококки; абсцесс мягких тканей, гнойный мастит, фурункулы, карбункулы, флегмону новорожденных – стафилококки; пневмонию – пневмококки, пиогенные стрептококки, гемофильные палочки, моракселлы катарралис, микоплазмы (в стационаре – золотистый стафилококк, клебсиеллы, ацинетобактер, синегнойные палочки; необходимо помнить, что в каждом стационаре своя микрофлора); пиелонефрит – кишечные палочки, протей, клебсиеллы и другие Гр. «-» бактерии; острый цистит – кишечные палочки, сапрофитный стафилококк, клебсиеллы, протей; бактериальный менингит – менингококки, пневмококки, гемофильные палочки типа «b»; заболевания желудочно-кишечного тракта – энтеробактерии, Гр. «-» анаэробы (бактероиды); эндокардит – стрептококки, энтерококки, золотистый и эпидермальный стафилококки и т. д. При интраабдоминальной инфекции и инфекции органов малого таза – всегда микстовая флора.

3. Возраст больного. Многие инфекционные болезни вызываются условно-патогенной флорой, т. е. возбудителями, которые вегетируют в организме здоровых лиц. Следует подчеркнуть, что главное отличие патогенной флоры от условно-патогенной это наличие активной инвазии, т. е. способности пато-

2. После этого препарат обрабатывается 10 каплями раствора Люголя (1–2 мин) и снова промывается под струей воды.

3. Обесцвечивание препарата проводится 96% спиртом до прекращения отхождения краски; раствор спирта тщательно смывается водой.

4. Препарат окрашивается 10 каплями фуксина или сафранина в течение 1 мин, промывается водой и помещается под микроскоп.

Метод позволяет быстро определить наличие и соотношение в материале грамположительных бактерий, окрашенных в темно-фиолетовый цвет, и грамотрицательных микроорганизмов, окрашенных в темно-красный цвет.

генных микроорганизмов проникать через неповрежденные гистогематические барьеры. Характер условно-патогенной флоры меняется с возрастом, что во многом объясняется иммунологическими факторами. Например, перитонеальную инфекцию чаще вызывают энтерококки, листерии, стрептококки группы В, хламидии. В соответствии с тканевой специфичностью у новорожденных причиной инфекционных заболеваний чаще бывают кишечная палочка и др. Гр. «—» палочки, стафилококки, синегнойные палочки, сальмонеллы; у детей в возрасте от 2 месяцев до 5 лет – гемофильная палочка типа «b», пневмококки, менингококки; с 6 лет – микоплазмы, моракселлы и стафилококки.

4. *Эпидемическая обстановка.* Врач должен выяснить эпидобстановку в яслях, детском саду, школе, работе и т. д. Существуют даже специальные понятия «домашняя» или «уличная» инфекции, «госпитальная» инфекция и ее разновидности «хирургическая», «нозокомиальная» и т. п. Другими словам, выбирать препарат надо с учетом сведений о «территориальном пейзаже» лекарственной устойчивости возбудителя заболевания.

5. *Сезонность заболевания.* Например, при инфекциях дыхательных путей отмечено преобладание гемофильной палочки в осенне-весенний периоды или внутриклеточных патогенов поздней осенью и зимой.

6. *Предшествующее лечение,* которое меняет микрофлору, также нужно учитывать при выборе противомикробной терапии.

Решив вопрос о предполагаемом возбудителе (или возбудителях), врач обращается к кругу антибиотиков, к которым данный микроорганизм имеет первичную (конститутивную), как правило, очень высокую чувствительность. Это означает, что минимальные подавляющие концентрации (МПК) должны находиться в пределах от 0,0X до 0,00X мкг/мл и ниже. МПК – это та концентрация антибиотика, которая *in vitro* полностью подавляет видимый рост выделенного штамма возбудителя. Количественно оценить чувствительность выделенного микроба к антибактериальным средствам можно с помощью метода серийных разведений или Е-теста.

Метод диффузии в агар показывает лишь качественный результат. Резистентными штаммами можно считать бактерии, которые продолжают рост и размножение при концентрации антибиотика в среде больше 32 мкг/мл.

В среднем для большинства антибиотиков, если диаметр зоны задержки роста на питательной среде, выявленный методом дисков, более 25 мм, то у микроба высокая чувствительность к антибиотику; если 15–25 мм умеренная чувствительность; менее 15 мм – низкая.

Следует помнить, что культуральный метод имеет некоторые неоспоримые преимущества перед микроскопией и другими быстрыми методами диагностики.

Во-первых, он обладает высокой чувствительностью ($\geq 10^2$ КОЕ/мл, КОЕ – колониеобразующая единица или микробное число), обеспечивает возможность отличить инфекцию, вызываемую одним видом микроорганизмов, от контаминации (инфекции, вызываемой, как правило, несколькими видами).

Во-вторых, этот метод позволяет определить чувствительность микроорганизма к антибиотикам, что имеет важное значение для рационального применения антибактериальных препаратов.

В-третьих, указанный метод обеспечивает врача эпидемиологическими данными как о структуре возбудителей заболеваний, так и об их антибиотикорезистентности.

Все антибиотики по механизму действия и противомикробному эффекту делят на три группы:

I группа – антибиотики, нарушающие синтез микробной стенки во время митоза: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы (тиенам, меропенем и др.), монобактамы (азтреонам), ристомидин, фосфомицин, гликопептидные препараты (ванкомицин, тейкопланин).

По фармакологическому эффекту – это бактерицидные антибиотики.

II группа – антибиотики, нарушающие функцию цитоплазматической мембраны: полимиксины, полиеновые препараты (нистатин, леворин, амфотерицин В и др.), аминогликозидные (канамицин, гентамицин, нетилмицин и др.) и гликопептидные средства.

По фармакологическому эффекту – они тоже бактерицидные.

III группа – антибиотики, нарушающие синтез белков и нуклеиновых кислот: левомицетин, тетрациклины, линкозамиды (линкомицин, клиндамицин), макролиды (эритромицин, рокситромицин, азитромицин и др.), рифамицины, фузидин, гризеофульвин, аминогликозидные и гликопептидные средства, мупирицин.

По фармакологическому эффекту – это бактериостатические антибиотики.

При выборе препарата первого ряда для тяжело больных людей со сниженным иммунитетом (новорожденные; часто болеющие дети; старики; пациенты, получающие иммунодепрессивные препараты и т. п.) следует отдать предпочтение бактерицидным антибиотикам. Они же показаны при инфекциях, вызванных быстро растущими бактериями (например, стрептококками), при образовании бактериями сильно токсических продуктов (например, при газовой гангрене), а также при особых локализациях инфекционного очага (сердечный клапан, мозговая оболочка и т. д.). Лечебный эффект наступает через 1–2 дня и продолжительность терапии при раннем начале применения бактерицидных препаратов, как правило, короче, чем при использовании бактериостатических средств (в среднем 7 дней). При применении бактериостатических антибиотиков терапевтический эффект наступает через 3–4 дня и продолжительность лечения в среднем больше (10–14 дней).

Знание приведенной классификации антибиотиков необходимо врачу для правильного их комбинирования друг с другом. Схематично это можно представить следующим образом (рис. 1).

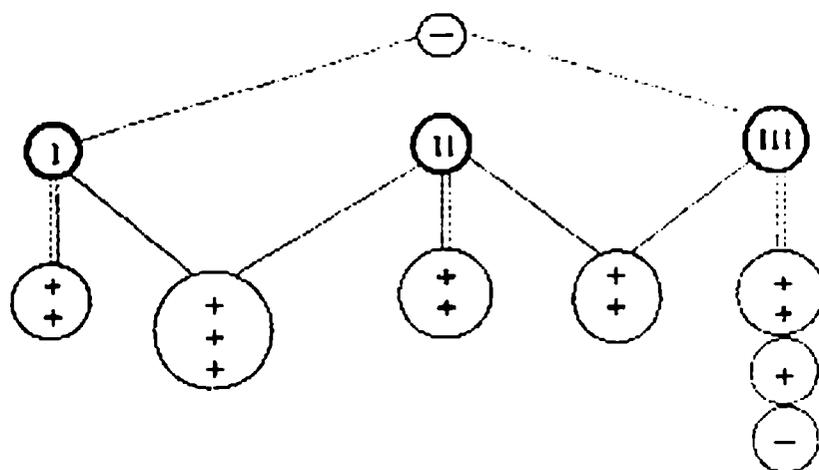


Рис. 1. Комбинирование антибиотиков I, II и III групп друг с другом

При совместном назначении разных антибиотиков из первой группы возникает синергизм по типу суммации ($1 + 1 = 2$). Препараты этой группы можно комбинировать с препаратами второй группы, при этом происходит потенцирование их эффектов ($1 + 1 = 3$), но нельзя с препаратами третьей группы, которые нарушают деление микробных клеток. Напоминаем, что лекарственные средства I группы действуют только во время митоза. Однако некоторые антибиотики из III группы оказывают бактерицидное действие на ряд микроорганизмов (например, эритромицин влияет на коринебактерии, бордетеллы, а левомицетин — на гемофильную палочку типа «b»). В этом случае антибиотики из I группы целесообразно комбинировать с антибиотиками из III группы.

Антибиотики II группы можно комбинировать друг с другом, с препаратами I и III групп. Однако все они высокотоксичны, поэтому часто происходит суммация не только желаемого эффекта, но и побочного.

Антибиотики III группы можно комбинировать друг с другом, если они влияют на разные субъединицы рибосом, при этом происходит суммация эффектов ($1 + 1 = 2$). В противном случае возникает индифференция ($1 + 1 = 1$) или антагонизм ($1 + 1 = 0,75$).

Комбинирование антибиотиков помогает решать следующие задачи:
1) расширять спектр действия, что имеет особое значение, если возбудитель неидентифицирован; при лечении заболеваний, не имеющих характерного возбудителя (например, перитонита); 2) усиливать эффект, что особенно важно для борьбы с резистентной флорой (синегнойные палочки, энтерококки, стафилококки), а также при тяжелой клинической картине (сепсис, эндокардит, менингит, остеомиелит) и у ослабленных больных с подавленным иммунитетом; 3) замедлять развитие вторичной резистентности микроорганизмов при лечении хронической инфекции (туберкулез, лепра, хронический бронхит), особенно если назначен препарат со стрептомициновым типом развития к нему устойчивости микроорганизмов (см. ниже); 4) снижать дозы токсичного препарата без ущерба для эффективности антибактериальной терапии.

Однако следует подчеркнуть, что при одновременном назначении больше двух антибиотиков легче проявляется антагонизм между ними и значительно больше опасность возникновения нежелательных эффектов; кроме того, увеличивается стоимость лечения.

При возможности выбора антибиотика предпочтение следует отдать узкоспектральному препарату, чтобы снизить опасность появления биологических нежелательных эффектов, уменьшить опасность оппортунистических инфекций.

1. Антибиотики узкого спектра, влияющие на Гр. «+» бактерии и кокки: естественные пенициллины, изоксазолпенициллины, линкозамиды, ристомидин, гликопептиды, фузидин, мупироцин.

2. Антибиотики узкого спектра, влияющие на Гр. «-» бактерии: амидинопенициллины, монобактамы, полимиксины.

3. Антибиотики узкого спектра, влияющие на патогенные грибки: полиеновы, гризеофульвин.

4. Антибиотики широкого спектра чаще используют при сочетанной инфекции: аминопенициллины, карбоксипенициллины, уреидопенициллины, цефа-

лоспорины, аминогликозидные препараты, левомицетин, тетрациклины, фосфомицин, рифамицины, макролиды, карбапенемы.

Для недоношенных новорожденных, новорожденных и детей раннего возраста (до 1 года) антибиотиками первоочередного выбора должны быть: пенициллины (бензилпенициллин, оксациллин, ампициллин, амоксициллин), цефазолин (цефалоспорины I поколения), цефотаксим и цефтриаксон (цефалоспорины III поколения), эритромицин, линкомицин, нистатин, леворин.

Второй принцип применения антибиотиков — препарат нужно назначать в такой дозе (разовой и суточной) и так вводить, чтобы обеспечить его среднюю терапевтическую концентрацию (СТК) в тканях и жидкостях макроорганизма на протяжении всего курса терапии.

СТК для большинства антибиотиков, как правило, в несколько раз (чаще в 4–5 раз) должна быть больше, чем МПК. СТК зависит от вида возбудителя, его локализации и тяжести заболевания. Так, при лечении менингита СТК антибиотика в ликворе должна быть в 10–20 раз выше его МПК, при хронических инфекциях — в 5–10 раз, у пациентов со сниженным иммунитетом — в 15–20 раз.

Обеспечить СТК антибиотика в организме больного можно только при знании его фармакокинетики.

Выбор оптимального пути введения препарата зависит от его биодоступности.

1. Антибиотики с биодоступностью более 60%: левомицетин, тетрациклины (миноциклин и доксициклин), энтеральные формы цефалоспоринов, аминопенициллины (амоксициллин, талампициллин, бакампициллин, пивампициллин), рифамицины, фузидин и другие.

При возможности (больной может глотать, нет рвоты и других нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, и т. д.) надо как можно раньше переходить на энтеральный путь введения этих препаратов. Высокая биодоступность обеспечивает близость доз энтерального и парентерального введения антибиотика; минимальную опасность появления нежелательных эффектов со стороны кишечника (диспепсические расстройства, дисбактериоз), положительный экономический эффект.

2. Антибиотики с биодоступностью более 30%: феноксиметилпенициллин, изоксазолпенициллины, амидопенициллины (пивамдиноциллин, бакамдиноциллин, ацидоциллин), аминопенициллины (ампициллин), карбоксипенициллины (карфециллин, кариндациллин), макролиды, тетрациклины (тетрациклин, окситетрациклин, метациклин), линкозамиды и другие.

Эти препараты, как правило, не создают высоких концентраций в тканях и жидкостях макроорганизма, поэтому их лучше использовать при очень высокой чувствительности к ним инфекционного агента; при нетяжелой форме заболевания (низкая степень инфицирования); при локализации очагов инфекции в легкодоступных местах, плохо защищенных гистогематическими барьерами. В противном случае эти препараты надо комбинировать с другими антибиотиками.

3. Антибиотики с биодоступностью меньше 30%: аминогликозидные и гликопептидные препараты, полимиксины, полиены (нистатин, леворин), уреидопенициллины, карбапенемы, монобактамы, инъекционные формы цефалоспоринов и многие другие.

При приеме этих препаратов внутрь можно рассчитывать только на их местный эффект. Для получения резорбтивного эффекта большинство из них применяют только парентерально.

Следует обратить внимание, что *биоусвояемость антибиотиков в некоторых случаях может существенно изменяться*. Она зависит: 1) от соблюдения режима приема антибиотика по отношению к приему пищи, так как многие препараты разрушаются соляной кислотой; 2) от характера пищи и одновременно принимаемых препаратов, так как некоторые антибиотики образуют комплексы с компонентами пищи, с антацидами, адсорбентами и это снижает их всасывание; 3) от характера патологии желудочно-кишечного тракта (например, всасывание многих препаратов уменьшается при целиакии, болезни Крона, дизентерии, селективной ваготомии и, наоборот, увеличивается при ахлоргидрии (для кислотолабильных антибиотиков); язвенной болезни двенадцатиперстной кишки без стеноза; 4) от лекарственной формы и технологии приготовления лекарства, другими словами от его биоэквивалентности⁴.

Окончательный выбор пути введения лекарства осуществляется с учетом тяжести заболевания и локализации инфекционного процесса. Поэтому важно знать процент связывания антибиотика с белками плазмы крови и его способность проникать в те или иные ткани и органы. Кроме того, величины этих показателей определяют время наступления эффекта.

Режим дозирования антибиотиков во многом зависит от скорости их элиминации, которая складывается из процессов биотрансформации и экскреции.

Биотрансформация большинства антибиотиков, назначенных внутрь, осуществляется в желудочно-кишечном тракте; в печени происходит превращение левомецетина и макролидов (эритромицина и др.), а в почках – карбапенемов (имипенема).

Главный путь *экскреции* для большинства антибиотиков – почки. Поэтому при почечной недостаточности для этих препаратов требуется коррекция режима дозирования. При этом врач ориентируется на показатель эндогенного креатинина. Если клиренс эндогенного креатинина меньше 80 мл/мин (почечная недостаточность – I–II степени), необходимо уменьшить разовую дозу и/или кратность назначения следующих антибиотиков: аминогликозидных, полимиксинов В и Е, карбоксипенициллинов и уреидопенициллинов, цефалоспоринов I поколения (цефалоридина, цефалотина и др.), тетрациклинов (кроме доксициклина и миноциклина), ристомидина, гликопептидных препаратов, карбапенемов (при внутривенном введении) и монобактамов. Если клиренс эндогенного креатинина меньше 30 мл/мин (почечная недостаточность III степени), существует опасность применения таких антибиотиков, как аминопенициллинов, цефалоспоринов II и IV поколений, аминопенициллинов, естественных пенициллинов и карбапенемов (при внутримышечном введении).

⁴ Лекарственные препараты называют биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую концентрацию действующего вещества в крови и тканях организма.

Следует подчеркнуть, что скорость почечной экскреции антибиотиков может уменьшаться при дегидратации, хронической недостаточности кровообращения, артериальной гипотензии, задержке мочи и т. п.

При необходимости санации мочи необходимо знать, что эффективность некоторых антибиотиков зависит от pH мочи. Препараты, эффективные в кислой среде (pH 5,0–6,5): тетрациклины, пенициллины, фосфомицин, рифампицины, полимиксины; в щелочной среде (pH 7,5–8,5): макролиды, линкозамиды, аминогликозидные антибиотики. Поэтому в первом случае одновременно с антибиотиками надо назначать средства, понижающие pH мочи – аскорбиновую кислоту, кальция хлорид, аммония хлорид, аргинин гидрохлорид (эквивалентно присему соляной кислоты) и серосодержащие аминокислоты, такие как метионин (равноценно использованию серной кислоты), отдавать предпочтение мясной диете; во втором – повышать pH мочи с помощью минеральных вод, использовать содовое питье (5–10 г натрия гидрокарбоната ежедневно), принимать калия цитрат (3–6 г через 6 часов), диакарб, больше уделять внимания растительной диете.

Эффективность таких антибиотиков, как цефалоспорины и левомицетин не зависит от реакции мочи.

Есть антибиотики, не требующие коррекции дозы при почечной недостаточности любой степени, но их опасно использовать при заболеваниях печени: левомицетин, макролиды, линкозамиды, тетрациклины (доксциклин и миноциклин), фузидин, рифамицины, изоксазолпенициллины, цефалоспорины III поколения. При печеночной недостаточности врач должен ориентироваться на концентрацию препарата в крови и клинику.

Наконец, надо помнить, что для обеспечения СТК антибиотиков важно учитывать их *взаимодействие с препаратами из других групп* на: 1) фармакодинамическом уровне (например, комбинирование с синтетическими противомикробными препаратами – нитрофуранами, хинолонами, сульфаниламидами и т. п.); 2) фармакокинетическом уровне (например, антациды уменьшают всасывание тетрациклинов и др. антибиотиков; нестероидные противовоспалительные средства вытесняют их из связи с белками плазмы крови; мочегонные препараты влияют на скорость экскреции некоторых антибиотиков и т. п.); и 3) на физико-химическом уровне (например, несовместимы в одном шприце пенициллины и витамины группы В, аскорбиновая кислота; ампициллин и гидрокортизон; любой антибиотик и гепарин и т. п.).

Таким образом, только знание фармакокинетики антибиотиков и их особенностей взаимодействия с другими препаратами позволяет врачу удержать концентрацию антибиотиков в терапевтическом диапазоне на протяжении всего лечения у данного конкретного больного, что особенно важно, когда речь идет о препаратах с очень малой шириной терапевтического диапазона (с малым токсико-терапевтическим отношением). К таким антибиотикам, в первую очередь, относят аминогликозиды, левомицетин, ванкомицин. Например, для гентамицина и тобрамицина терапевтическая концентрация в сыворотке крови колеблется от 4 до 8 мкг/мл, а уже при 12 мкг/мл возникают тяжелые лекарственные осложнения; для канамицина и амикацина – от 15 до 35 мкг/мл, а нежелательные эффекты обнаруживают уже при концентрации 36 мкг/мл!; для лево-

мицетина – от 5 до 25 мкг/мл, а если больше 25 мкг/мл – появляется опасность обратимого угнетения костного мозга, больше 50 мкг/мл – может возникнуть «серый синдром», часто приводящий к летальному исходу; для ванкомицина – от 25 до 40 мкг/мл, а если больше 40 мкг/мл – нефро-, ототоксичность и другие осложнения.

Для примера можно привести терапевтические и токсические концентрации естественных пенициллинов, как препаратов с большой широтой терапевтического действия. Их терапевтические концентрации в плазме крови колеблются от 0,5 до 5 мкг/мл, а токсические – более 120 мкг/мл.

При оценке эффективности антибиотикотерапии используют следующие критерии:

1. Динамика симптомов заболевания (лихорадка, интоксикация, физикальная выраженность признаков органного поражения и др.).

2. Динамика лабораторно-инструментальных показателей активности воспалительного процесса (клинический анализ крови, анализ мочи, протеинограмма, С-реактивный белок, интерлейкин 6, фибриноген, сиаловые кислоты, копрограмма, данные рентгеновского обследования и др.).

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день одним из наиболее ранних и специфичных маркеров системного воспалительного ответа инфекционной этиологии является прокальцитонин (ПКТ). Уровень ПКТ в крови у здоровых людей менее 0,05 нг/мл; при локальной бактериальной инфекции 0,5-2 нг/мл; при высокой вероятности сепсиса более 2 нг/мл. ПКТ позволяет провести дифференциальную диагностику между сепсисом и системной воспалительной реакцией, а также между бактериальной системной инфекцией и вирусной инфекцией.

3. Динамика бактериоскопических и бактериологических показателей.

Бактериоскопические методы (цитологический, метод флюоресцирующих антител и т. п.) высоко чувствительны, но субъективны и практически не подвергаются инструментальному учету и компьютерной обработке.

Бактериологические методы (заражение животных, куриных эмбрионов, перевиваемых культур клеток, посеvy патологического материала на питательные среды с определением чувствительности флоры к антибиотикам и т. п.) являются достаточно трудоемкими и сложными, но они пока единственные, позволяющие дифференцировать жизнеспособные микроорганизмы от погибших в результате лечения, поэтому их целесообразно применять для контроля лечения.

Кроме названных методов, важное место в лабораторной диагностике инфекций отводят иммуноферментному анализу антигена, серологической диагностике и полимеразной цепной реакции.

Иммуноферментный анализ антигена – высокочувствительный метод, основанный на взаимодействии антитела с меченым антигеном. Метод лишен субъективности, может быть подвергнут компьютерной обработке.

Серологическая диагностика основана на выявлении специфических антител в сыворотке крови. Для серодиагностики используют реакцию связывания компонента, реакцию непрямой гемагглютинации, микроиммунофлюоресцентный и иммуноферментный анализы.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в настоящее время является распространенной и объективной методикой, позволяющей идентифицировать в жидкостях и тканях организма различные микроорганизмы. Она позволяет выявить в исследуемом клиническом материале наличие специфического участка ДНК, характерного для исследуемого организма, и многократно размножить его.

Далее необходимо обратить внимание на одну из важнейших проблем современной антибактериальной терапии – *вторичную (индуцированную, приобретенную) резистентность микроорганизмов*. Впервые это явление было описано гениальным Паулем Эрлихом. Возникновение вторичной резистентности может быть результатом: 1) ошибочного выбора антибиотика; 2) неправильного дозирования препарата без учета особенностей фармакокинетики, взаимодействия антибиотиков между собой и с другими группами лекарственных средств; 3) несоблюдение режима приема или курса назначения антибиотиков. Доза препарата и продолжительность курса назначения антибиотика зависят не только от выбранного препарата (бактерицидный или бактериостатический), но и от штамма возбудителя, локализации инфекционного очага, состояния защитных сил организма, клинического течения заболевания.

Наиболее часто обнаруживаются следующие молекулярные механизмы вторичной резистентности микроорганизмов:

- синтез ферментов, разрушающих антибиотик;
- изменение структуры клеточной мембраны, что делает ее непроницаемой для антибиотиков;
- нарушение контакта (взаимодействия) клеточных мишеней с антибиотиком; например, микробная мембрана теряет способность сорбировать препарат на своей поверхности или конформация субъединиц рибосом делает их недоступными для антибиотиков;
- активация механизмов выведения антибиотика из бактериальной клетки (механизм эффлюкса).

Вторичная резистентность генетического происхождения формируется несколькими путями. Рассмотрим главные из них.

1. *Хромосомный тип* вторичной устойчивости микроорганизмов обеспечивается за счет элиминации чувствительных к антибиотику микробов и селекции нечувствительных мутантов. Устойчивые к антибиотику микробы пролиферируют и занимают биологическое пространство, созданное для них препаратом. Подобный механизм отбора в окружающей среде объясняет наличие большей части устойчивых штаммов микроорганизмов к противоифекционным средствам в больницах.

Реже возникает спонтанная мутация с селективной мультипликацией резистентных штаммов микробов, что приводит к их доминированию.

2. *Плазмидный тип* осуществляется за счет передачи от клетки к клетке R-фактора (плазмиды), который является генетическим материалом и несет дополнительные свойства, необходимые микробу для выживания в присутствии

¹ Лекарственная резистентность негенетического происхождения связана с наличием персистирующих (временно неразмножающихся, трансформированных в I-формы и т. п.) микроорганизмов.

антибиотика. Такая передача информации осуществляется с помощью процесса *конъюгации* (сцепления), т. е. полового взаимодействия микробных клеток друг с другом и не обязательно одного и того же вида или с помощью *трансформации*. В последнем случае изолированная ДНК (плазмида) переходит от одной клетки внутри вида к другой, изменяя генотип последней. Это может происходить при таких лабораторных манипуляциях, как технологический процесс рекомбинации ДНК, а также, вероятно, спонтанно.

Генетическая передача информации от микроба к микробу может быть осуществлена и с помощью бактериофагов (вирусов, инфицирующих бактерии). Этот процесс называется *трансдукцией*. Бактериофаги «перетаскивают» особые участки ДНК (транспозоны = «прыгающие гены»), способные к перемещению из одной клетки в другую.

Наконец возможна *транспозиция*. В этом случае между плазмидами или между плазмидой и частью бактериальной хромосомы внутри бактериальной клетки происходит обмен короткими фрагментами ДНК (транспозонами), которые несут только несколько генов.

Важно подчеркнуть, что при развитии плазмидного типа вторичной резистентности, бактерии, как правило, становятся нечувствительными к целому набору противобактериальных средств. Множественная устойчивость обеспечивает микроорганизму существенные преимущества в условиях широкого применения противомикробных лекарственных препаратов.

3. *Метициллинрезистентный тип* связан с отсутствием соответствующего типа пенициллинсвязывающего белка ПСБ-2_a* или с вариациями аффинности рецепторов (ПСБ) к препаратам. Такие микробы устойчивы к большинству антибиотиков.

Вторичная устойчивость микроорганизмов может развиваться быстро — «стрептомициновый» вид резистентности и медленно — «пенициллиновый» вид резистентности. Первый вид присущ аминогликозидным антибиотикам, рифамицинам, макролидам, фузидину. Поэтому названные препараты надо назначать коротким курсом или обязательно комбинировать с другими противомикробными препаратами. Второй вид характерен для большинства пенициллинов, тетрациклинов, левомицетина, ристомицина, линкозамидов, цефалоспоринов, карбапенемов, монобактамов.

Кроме названных причин вторичной резистентности существует еще одна — *применение антибиотиков с профилактической целью*. Иногда считают, что если препарат может излечить больного, то он может и предупредить заболевание, но это не всегда так. Поэтому необходимо максимально ограничить профилактическое применение антибиотиков.

В качестве профилактических средств антибиотики могут быть использованы только для: а) истинного предупреждения развития инфекций (защита больных с иммунодефицитом, муковисцидозом, а также профилактика повторных атак ревматизма, рецидивов инфекций мочевых путей); б) подавления уже существующей инфекции до проявления заболевания (туберкулез, ма-

* ПСБ - 2_a – фермент транспептидаза 2_a, участвующая в формировании микробной стенки.

лярия, укусы животных); в) предотвращения оппортунистических инфекций, вызванных существующими эндогенными микроорганизмами, попадающими в места, благоприятные для их размножения (бактериальные эндокардиты после стоматологических процедур или перитониты после операции на кишечнике), что особенно важно делать у ослабленных больных. Антибиотик можно начать вводить до операции, но не ранее чем за 1 сутки, иначе могут появиться устойчивые к препарату микроорганизмы, что приведет к опасной ситуации.

К сожалению, существуют проблемы возникновения вторичной резистентности и не связанные с назначением антибиотиков врачами. Это – использование антибиотиков в ветеринарии и пищевой промышленности, а также свободная продажа антибиотиков в аптечной сети!!

Третий принцип применения антибиотиков – выбор антибиотика, его дозы и способа введения должны исключить или существенно уменьшить повреждающее действие препарата на макроорганизм.

При использовании антибиотиков могут появиться нежелательные эффекты, встречающиеся и при введении препаратов из других лекарственных групп (см. гл. 1):

1. Нефизиологические отклонения от нормы и побочные эффекты.
2. Аллергические реакции, чаще возникающие при применении пенициллинов (в 80% случаев) и цефалоспоринов (в 18% случаев).
3. Прямое токсическое действие антибиотиков характеризуется рядом четких признаков: а) избирательностью (у каждого антибиотика свои «мишени»), введение препарата сопровождается индивидуальными клиническими проявлениями; б) наибольшей вероятностью повреждения уже патологически измененного органа (или ткани); в) дозо- и времязависимостью.

При приеме внутрь все антибиотики могут вызвать поражение желудочно-кишечного тракта. При этом возникают гастрит, энтерит, эрозии и язвы. Прием **тетрациклинов** может привести к стоматиту.

Нейротоксичность в виде полиневритов, нервно-мышечного блока характерна для **аминогликозидных антибиотиков, полимиксинов, линкозамидов, ристомидина, амфотерицина В**; в виде галлюцинаций, судорог, эпилепсии – для **пенициллинов, стрептомицина, полимиксинов, амфотерицина В**.

Нефротоксичность (гломерулонефриты интракапиллярные, периартерииты, канальцево-интерстициальный нефрит, почечная недостаточность) возникает при использовании **аминогликозидов, гликопептидов, полимиксинов, некоторых цефалоспоринов I поколения, амфотерицина В, ристомидина, просроченных тетрациклинов**.

Гепатотоксичность: появление токсического гепатита характерно для приема **амфотерицина В**; холестаза – для **макролидов и линкозамидов**; конъюгационной желтухи – для **левомецетина, тетрациклинов**; жировой инфильтрации печени – для **тетрациклинов, гризофульвина**.

Гематотоксичность (угнетение лейкопоэза, тромбоцитопоэза, эритропоэза, тотальная аплазия, гемолитические реакции, метгемоглобинемия, гемокоагуляционные расстройства) чаще встречается при применении **левомецетина, тетрациклинов, ристомидина, карбоксипенициллинов и уреидопенициллинов**.

Поражение костной ткани (замедление роста, поражение зубов) вызывают **тетрациклины**.

На другие ткани и органы антибиотики влияют значительно реже.

Учитывая опасность прямого токсического действия антибиотиков на ткани и органы, все препараты делят на три группы: 1) антибиотики широкого дозирования — **пенициллины** (кроме карбокси- и уреидопенициллинов); 2) антибиотики ограниченного дозирования **цефалоспорины, фосфомицин, макролиды, карбапенемы, монобактамы**; 3) антибиотики строгого дозирования — **аминогликозиды, полимиксины, левомецетин, тетрациклины, ристомидин, полиеновые антибиотики, гликопептиды, линкозамиды**. При наличии лабораторных клинических показателей СТК препаратов первой группы могут быть увеличены в 2–10 (и даже 20) раз, второй группы – в 3–4 раза и третьей группы – максимум в 1,5 раза.

4. Биологические реакции (дисбактериоз, гиповитаминозы, колитный синдром и т. п.) чаще возникают при использовании антибиотиков широкого спектра действия; плохо всасывающихся при приеме внутрь; попадающих в активной форме в толстый кишечник; при длительной терапии.

5. Нежелательные эффекты комплексной природы (аллергической, токсической и биологической). Например, линкозамиды, тетрациклины вызывают псевдомембранозный энтероколит, холероподобный синдром; тетрациклины, левомецетин — колоаноректальный синдром (колит, проктит, анусопрурит, болезненные дефекации, тенезмы, слизисто-кровянистые испражнения).

Задачи мониторинга нежелательных эффектов антибиотиков и возможные критерии оценки безопасности их применения см. в главе I.

Итак, *основываясь на трех принципах Эрлиха–Флеминга, лежащих в основе применения антибиотиков, выбор препарата 1 ряда по предполагаемой микрофлоре сделан.*

Через 2–4 дня от начала лечения врач, руководствуясь критериями оценки эффективности назначенного препарата (см. раньше), делает окончательный вывод о его эффективности. Если антибиотик «сработал», лечение этим лекарством продолжают и заканчивают. Если же его эффективность недостаточна (отсутствует) или в случае реализации нежелательных эффектов врач (с учетом данных из бактериологической лаборатории, полученных к этому времени) проводит коррекцию антибиотикотерапии, пользуясь предложенным выше алгоритмом.

Обращаем ваше внимание на возможные ошибки и причины неудач при проведении антибиотикотерапии.

1. Необоснованное назначение антибиотика (вирусная инфекция; выделенный микроб не служит причиной болезни; лекарственная устойчивость (первичная или вторичная) микроорганизма; изменение микробного спектра заболевания в процессе лечения, боязнь врача инфекционной патологии и назначение антибиотика «на всякий случай», стремление врача сделать для больного что-нибудь позитивное, часто под влиянием самого больного или его родителей).

2. Применение бактериостатических антибиотиков при тяжелых инфекциях, у ослабленных больных.

3. Увлечение антибиотиками широкого спектра действия (чаще возникают биологические нежелательные эффекты, выше опасность оппортунистических инфекций и возникновения вторичной резистентности, большая стоимость лечения). Однако при тяжелых госпитальных инфекциях целесообразно проводить дэскалационную антибиотикотерапию. При этом в качестве стартового препарата выбирают антибиотик именно широкого спектра, и только после обнаружения возбудителя заболевания переходят на терапию противoinфекционным препаратом узкого спектра.

4. Поздно начатое лечение, использование низких доз, несоблюдение кратности введения (интервалы между дозами препарата слишком велики), преждевременное прерывание курса.

5. Неправильно выбранный путь введения, незнание других фармакокинетических параметров (опасность кумуляции препарата и реализации его нежелательных эффектов).

6. Неправильная комбинация нескольких антибиотиков.

7. Несовместимость (фармакодинамическая, фармакокинетическая и физико-химическая) антибиотика с другими лекарственными средствами, одновременно с ним назначаемыми.

8. Снижение защитных сил макроорганизма (применение иммунодепрессантов – глюкокортикоидов, цитостатиков; сопутствующие заболевания лейкоз, диабет, муковисцидоз, гипогаммаглобулинемия).

9. Присутствие в организме больного субстанции, препятствующей действию антибиотика (гной, очаг некроза), или наличие анатомических нарушений (ателектаз, абсцесс, изгибы, аневризмы, опухоли) и инородных тел (катетеры, клапаны, протезы, камни). На поверхности инородных тел образуется микробная пленка, состоящая из совокупности микроорганизмов, находящихся в различных фазах роста, их внеклеточных продуктов, соматических клеток, органического и неорганического материала, связанных между собой и с какой-либо поверхностью. Бактерии, формирующие биопленку, значительно отличаются от планктонных свободно плавающих микробных клеток; они более устойчивы к противoinфекционным факторам окружающей среды. Микроорганизмы, обитающие на поверхностях инородных тел, способны продуцировать гликокаликс, за счет которого формируется экстрацеллюлярная матрица. Окутанные такой структурой бактерии изолируются от антибиотиков и продолжают развиваться.

Цена лекарственного средства и общая стоимость лечения играют важную роль в выборе оптимального препарата. Поэтому в конце этой главы мы хотели обсудить возможные пути снижения затрат на антибиотикотерапию.

1. Антибиотики – это достаточно дорогие препараты, поэтому их использование должно быть обоснованным и по возможности ограниченным. Отказ от профилактического назначения антибиотиков (применяют только в крайних случаях, ограничиваясь 1–2 дозами за 1–1.5 ч до операции; во время операции антибиотик вводят, если ее продолжительность превышает период полуэлиминации).

2. Повышение квалификации врачей и среднего медперсонала (соблюдение инфекционного контроля, правильный забор инфекционного материала и т. п.).

3. Мониторинг возбудителей (составление микробиологических календарей) в отделениях стационара.

4. Создание химико-терапевтической службы в стационаре (определение концентрации антибиотиков в крови у больных, особенно при использовании препаратов с малой шириной терапевтического действия и т. д.).

5. Более широкое использование монотерапии даже при тяжелых инфекциях. В этих случаях можно назначать цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефперазон, цефтриаксон, цефтазидим), цефалоспорины IV поколения (цефепим, цефпиром), карбапенемы (тиенам, меропенем), фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин), комбинированные карбокси- и уреидопенициллины (тиментин, тазоцин). *Основные преимущества монотерапии*, как уже указывалось ранее: уменьшение риска неадекватного взаимодействия антибиотиков друг с другом и уменьшение стоимости лечения за счет сокращения главным образом скрытых расходов (меньше длительность курсов; меньше количество препаратов на курс; меньше затраты на дополнительное лечение инфекции и осложнений; экономия шприцов, перевязочного материала и т. п.; экономия рабочего времени и уменьшение нагрузки медицинского персонала).

6. Более широкое и раннее использование ступенчатой терапии, т. е. переход с парентерального на энтеральный путь назначения препарата. Основные преимущества ступенчатой терапии: а) клинические (меньше риск осложнений, облегчает работу медперсонала, улучшает качество жизни больного); б) экономические (меньше стоимость лечения, меньше сроки госпитализации). Критерии перевода больного на пероральный прием препарата: клиническое улучшение, стабильность состояния больного; отсутствие лихорадки (температура тела меньше $37,5^{\circ}\text{C}$); возможность приема больным лекарственного средства внутрь; наличие адекватного препарата с высокой биодоступностью (в некоторых случаях замена антибиотика на другой с лучшими фармакокинетическими свойствами или увеличение дозы антибиотика, назначаемого внутрь). Ступенчатую терапию нельзя применять при лечении менингита, эндокардита, абдоминального сепсиса и у больных с выраженной нейтропенией.

7. Разработка стандартов рациональной антибиотикотерапии и на их основе составление формуляров лекарственных средств. Необходимо подчеркнуть, что общих стандартов лечения госпитальных инфекций быть не может; их создают в каждой больнице свои и они постоянно должны уточняться и обновляться.

Глава 3

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫХ СРЕДСТВ

3.1. АНТИБИОТИКИ

Антибиотики — вещества биологического происхождения, синтезируемые микроорганизмами, извлекаемые из растительных или животных тканей и подавляющие рост бактерий и других паразитов. В качестве лекарственных препаратов используют также полусинтетические производные антибиотиков и их синтетические аналоги.

3.1.1. ПЕНИЦИЛЛИНЫ

В настоящее время известно 6 групп пенициллинов: 1) естественные; 2) изоказолпенициллины; 3) амидинопенициллины; 4) аминопенициллины; 5) карбоксипенициллины и 6) уреидопенициллины.

У всех пенициллинов принципиально одинаковая фармакодинамика. Они нарушают образование микробной стенки во время митоза, так как являются конкурентными ингибиторами транспептидаз, ферментов, катализирующих образование межпептидных мостиков клеточной стенки. Кроме того, они могут нарушать синтез адгезинов — белков, покрывающих микроб как волоски и обеспечивающих его связывание с клетками макроорганизма. Только таким образом фиксированная микробная клетка способна к размножению. Фармакологический эффект — **бактерицидный**.

Различия между названными группами пенициллинов главным образом связаны с особенностями их спектра действия, фармакокинетики и нежелательных эффектов.

Спектр действия пенициллинов см. на рис. 1.

3.1.1.1. Естественные пенициллины (*бензилпенициллины, бициллины, феноксиметилпенициллин*)

Это **узкоспектральные** антибиотики, влияющие на Гр. «+» бактерии и кокки (см. рис. 1).

Следует отметить очень высокую чувствительность микроорганизмов к естественным пенициллинам ($МПК \leq 0,0X-0,00X$ мкг/мл); она значительно больше, чем к другим группам пенициллинов.

Фармакокинетика. Натриевую соль *бензилпенициллина* (*пенициллина G*) можно вводить внутримышечно (в/м), внутривенно (в/в), эндолюмбально и в различные полости; калиевую и новокаиновую соли — только внутримышечно.

При внутримышечной инъекции лечебных доз СТК в плазме крови возникает через 15 минут (через 30–40 мин. при использовании новокаиновой соли).

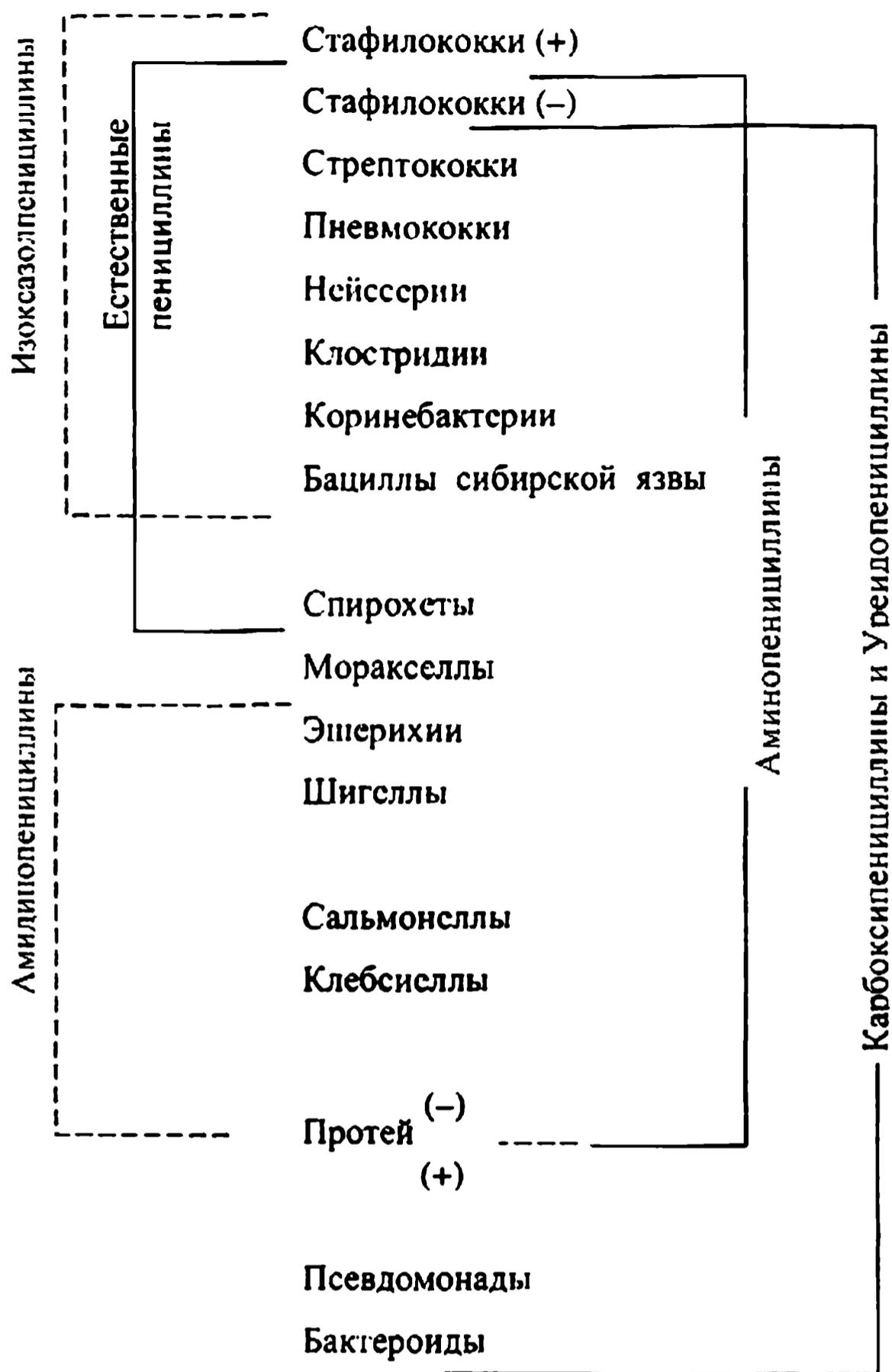


Рис. 1. Характеристика спектра действия пенициллинов

Примечание: стафилококки (+) – микробы, вырабатывающие бета-лактаму; стафилококки (-) – микробы, не вырабатывающие бета-лактамазу. Протей – микробы, индол-непродуцирующие (-) и индол-продуцирующие (+)

При этом только 40–60% препарата связано с белками плазмы крови, а оставшиеся 50% свободны. Поэтому бензилпенициллин – это средство экстренной помощи.

Из крови препарат проникает в слизистые оболочки, легкие, почки, сердце, стенку кишечника, плевральную и синовиальную жидкости, в которых его концентрация составляет 25–50% от концентрации в плазме крови. Бензилпенициллин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер; даже при воспалении мозговых оболочек максимальная концентрация в ликворе составляет 10% от уровня в крови.

Время сохранения терапевтической концентрации в крови колеблется от 3 до 4 часов. Поэтому кратность назначения бензилпенициллина 6 раз в сутки^{*} после 1 месяца жизни. Исключение составляет новокаиновая соль препарата (бензилпенициллин прокаин), которую вводят 2 раза в сутки. Период полуэлиминации – 30 минут, но при почечной недостаточности он может увеличиваться до 6–20 часов, так как главный путь экскреции – фильтрация в клубочках почек в неизменном виде. Поэтому при снижении клиренса эндогенного креатинина меньше 30 мл/мин требуется коррекция режима дозирования. У новорожденных кратность введения для бензилпенициллина: до первой недели жизни 2 раза в день, до одного месяца 3–4 раза в день. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями почек детей раннего возраста. Пенициллины эффективны в кислой моче.

Бициллины – пролонгированные (дюрантные) препараты бензилпенициллина.

Бициллин-1 (бензатинпенициллин G, экстенциллин) – дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина. Его вводят только внутримышечно с кратностью **1 раз в неделю или при увеличении дозы – 1 раз в 2 недели.**

Бициллин-3 – комбинация калиевой, новокаиновой солей бензилпенициллина и бициллина-1 в равных пропорциях по 100 тыс. ЕД каждого. Его вводят только внутримышечно с такой же кратностью как бициллин-1.

Бициллин-5 – комбинация новокаиновой соли бензилпенициллина и бициллина-1 в пропорции 1:4. Его вводят только внутримышечно с кратностью **1 раз в 4 недели.**

Все названные пенициллины нельзя назначать внутрь, так как они неустойчивы в кислой среде желудка и разрушаются бета-лактамазами кишечной флоры. Бета-лактамазы – это ферменты, которые разрывают бета-лактамное кольцо, входящее в состав химической структуры пенициллинов. Поэтому пенициллины, а также цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы, имеющие в своей структуре такое кольцо, объединяют в группу так называемых бета-лактамных антибиотиков.

Из группы естественных пенициллинов кислотостабильными свойствами, хотя и в слабой степени обладает только *феноксиметилпенициллин* (пенициллин V). Его биоусвояемость составляет 30–60%. Такое колебание объясняется индивидуальными особенностями рН желудочного сока, степенью соблюдения правил приема препарата по отношению к приему пищи; особенностями покрытия таблетки, используемых разными фирмами-изготовителями. Связывание препарата с белками плазмы крови составляет 80%, т. е. лишь 20% остается в свободной рабочей форме. Поэтому нельзя рассчитывать на быстрое получение эффекта; нерационально применять такой препарат у больных с тяжелым течением заболевания или требуется его обязательное комбинирование с другими антибиотиками.

^{*} На практике бензилпенициллин чаще назначают 4 раза в сутки. Продление действия препарата обеспечивают увеличением дозы. Такая возможность дозирования бензилпенициллина объясняется очень большой широтой его терапевтического действия.

Все остальные фармакокинетические показатели феноксиметилпенициллина практически не отличаются от бензилпенициллина.

3.1.1.2. Изоксазолпенициллины (оксациллин, флюксоциллин, флуклоксациллин)*

Это так называемые антистафилококковые пенициллины**. Их спектр действия похож на спектр естественных пенициллов (см. рис. 1), но наибольшая активность этих препаратов проявляется во влиянии на стафилококки, в том числе на стафилококки, вырабатывающие некоторые типы бета-лактамаз.

Главные фармакокинетические отличия изоксазолпенициллинов от бензилпенициллина следующие:

1. Изоксазолпенициллины можно вводить как парентерально (в/м, в/в), так и внутрь за 1–1,5 часа до еды. Соблюдение правила приема препарата по отношению к приему пищи обязательно, так как у этих антибиотиков низкая устойчивость к соляной кислоте. Их биодоступность колеблется от 30 до 50%.

2. У этих препаратов большая способность связываться с белками плазмы крови, что составляет более 90%; их нельзя удалить из организма с помощью гемодиализа.

3. Экскреция осуществляется в большом количестве (особенно оксациллина) почками. Поэтому при нетяжелой почечной недостаточности их применение не требует коррекции режима дозирования.

3.1.1.3. Амидинопенициллины (амидиноциллин, пивамидиноциллин, бакамидиноциллин, ацидоциллин)

Это, как и предыдущие две группы пенициллинов, тоже узкоспектральные антибиотики, но их спектр лежит в области Гр. «–» энтеробактерий (см. рис. 1). С целью увеличения спектра действия амидинопенициллины можно комбинировать с изоксазолпенициллинами, естественными пенициллинами и другими антибиотиками.

Фармакокинетические отличия амидинопенициллинов от бензилпенициллина следующие:

1. Все препараты (кроме амидиноциллина) можно назначать внутрь. У них достаточная биодоступность (около 40%). Следует отметить, что энтеральные формы препарата неактивны в просвете желудочно-кишечного тракта, они практически не вызывают дисбактериоза.

2. Больше объем распределения. Препараты лучше проникают через гематоэнцефалический барьер и внутрь клеток.

3. К амидинопенициллинам у микроорганизмов практически не возникает вторичной резистентности.

* К данной группе пенициллинов относят метициллин, нафциллин и диклоксациллин, которые из-за высокой токсичности и/или малой эффективности практически не применяют.

** Необходимо подчеркнуть, что изоксазолпенициллины как и все другие бета-лактамы антибиотики не влияют на так называемые метициллинрезистентные стафилококки.

3.1.1.4. Аминопенициллины (*ампициллин, амоксициллин, талалпициллин, бакалпициллин, пивалпициллин* и другие)

Это **широко спектральные** антибиотики. Их спектр действия перекрывает спектр всех названных групп узкоспектральных пенициллинов (см. рис. 1), и они еще дополнительно влияют на *листерии, энтерококки, гемофильные палочки, бордетеллы, геликобактер пилори и актиномицеты*. К аминопенициллинам более чувствительны Гр.«+» бактерии, чем Гр.«-». Однако следует отметить, что аминопенициллины не влияют на микробы, вырабатывающие некоторые типы бета-лактамаз. Другими словами, они не решают проблему госпитальной инфекции, где стафилококк и другие микроорганизмы, продуцирующие бета-бактамазы, играют важную роль. Поэтому были созданы **комбинированные препараты**: *ампиокс* (ампициллин + оксациллин), *клонаком-Р* (ампициллин + клоксациллин), *уназин* и его пероральные аналоги *сулациллин, сультамициллин* (ампициллин + сульбактам, который является ингибитором бета-лактамаз), *клонаком-Х* (амоксициллин + клоксациллин), *трифамокс ИБЛ* (амоксициллин + сульбактам) и *аугментин* и его аналог *амоксиклав* (амоксициллин + клавулановая кислота, которая тоже является ингибитором бета-лактамаз). Добавление ингибиторов бета-лактамаз к амоксициллину позволяет 1) повысить антибактериальную активность/эффективность и 2) расширить спектр их действия. Следует отметить некоторые отличия *сульбактама* от *клавулановой кислоты*: 1) сульбактам обладает самостоятельной антибактериальной активностью в отношении *Acinetobacter, Bacteroides fragilis* и *Stenotrophomonas maltophilia*; 2) сульбактам в растворе стабилен при комнатной температуре в течение 30 часов, а клавулановая кислота – только 6 часов; 3) у сульбактама больше устойчивость к изменению рН раствора, что имеет важное значение для «работы» препарата в очаге воспаления; 4) сульбактам усиливает бактерицидные свойства полиморфноядерных нейтрофилов и не вызывает диарею, в отличие от клавуланата.

В настоящее время созданы новые комбинированные препараты: *аугментин СР* (для взрослых) и *аугментин ЕС* (для детей). Оказалось, что для эрадикации микроорганизмов концентрация бета-лактамов в крови должна превышать МПК для данного возбудителя заболевания в течение более 40% времени между введениями препарата ($T > \text{МПК}$). Поэтому аугментин СР содержит 2 фракции высвобождения амоксицилина – моментальную и замедленную, а в аугментине ЕС доза амоксициллина существенно увеличена, что и повышает продолжительность их действия.

Наиболее существенные *отличия фармакокинетических параметров* аминопенициллинов от бензилпенициллина:

1. Внутрь можно назначать все препараты данной группы. Однако ампициллин необходимо принимать за 1–1,5 часа до еды; его биодоступность около 40%. Амоксициллин принимают независимо от приема пищи; его биодоступность 70–80%. Амоксициллин в специальной лекарственной форме **флемоксин солотаб** имеет биодоступность 93%. Такая высокая биодоступность в несколько раз уменьшает нагрузку на флору желудочно-кишечного тракта, что уменьшает опасность возникновения дисбиоза. Кроме того, до минимума сокращает-

ся время контакта препарата со слизистой кишечника, следовательно, реже появляются диспепсические расстройства. Наконец, доза препарата, принятая внутрь, практически равна дозе этого же препарата, введенного парентерально. Таблетку модифицированного амоксициллина – флемоксина сольютаба можно ломать, разжевывать, растворять, что облегчает проглатывание препарата, а следовательно, соблюдение режима приема (или как сейчас принято говорить – соблюдение компласенса). Известно, что 30% пациентов, регулярно принимающих лекарства, испытывают трудности с проглатыванием таблеток и капсул; 25% больных (чаще дети, люди пожилого возраста) предпочитают растворенные формы лекарств. Следует подчеркнуть, что несоблюдение режима приема антибиотика приводит к неэффективности лечения, рецидиву или хронизации заболевания и распространению резистентной инфекции.

Комбинированный препарат флемоксина сольютаба с клавулановой кислотой называется *флемоклав сольютаб*. Существуют и другие диспергируемые таблетки комбинированного препарата амоксициллина, например, *амоксиклав квиктаб*. Недавно появилась специальная лекарственная форма для детей младшего возраста – *амоксиклав суспензия*. В комплект последнего препарата входит дозировочная пипетка, обеспечивающая высокоточное дозирование (0,1 мл).

Тал-, бак- и пивампициллины имеют достаточную биосуюваемость, в просвете кишечника не активны, поэтому редко вызывают дисбактериоз и диспепсические расстройства.

2. 80% аминопенициллинов в крови остаются в свободной форме. Препараты лучше проникают во многие ткани и жидкости. При менингите концентрация препаратов в спинномозговой жидкости может составлять 70–95% от их концентрации в плазме крови.

3. Кратность назначения препаратов 2–3 раза в сутки.

3.1.1.5. Карбоксипенициллины

(карбенициллин, карфециллин, кариндациллин, тикарциллин)

Это так называемые антисингнойные антибиотики, так как эти микробы наиболее к ним чувствительны. Хотя их спектр действия больше, чем у предыдущих групп (см. рис. 1), но в спектр влияния карбоксипенициллинов не попадают стафилококки. Поэтому в некоторых случаях их необходимо сочетать с изоксазолпенициллинами; создан и специальный комбинированный препарат *тиментин* (тикарциллин + клавулановая кислота).

Фармакокинетические особенности:

1. Карфециллин и кариндациллин являются фениловым и инданиловым эфиром карбенициллина. Эти препараты принимают через рот, их биосуюваемость около 40%. Карбенициллин и тикарциллин из желудочно-кишечного тракта практически не всасываются.

2. Препараты почти не проникают через гематоэнцефалический барьер.

3. Кратность назначения 4 раза в сутки.

4. **Быстро развивается вторичная резистентность микробов.**

3.1.1.6. Уреидопенициллины (азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин)

Это тоже антисинегнойные антибиотики. Их спектр действия совпадает с карбоксипенициллинами (см. рис. 1). Самым активным препаратом из данной группы является *пиперациллин*. Комбинированный его препарат – *тазоцин* (пиперациллин + тазабактам, последний является ингибитором бета-лактамаз).

Фармакокинетические особенности:

1. Все препараты можно вводить только парентерально (внутримышечно и внутривенно). Пиперациллин связан с белками плазмы крови лишь на 16%.
2. В экскреции препаратов принимают участие не только почки, но и печень.
3. Кратность назначения – 3 раза в сутки.
4. Быстро развивается вторичная резистентность микробов.

Вторичная резистентность к перечисленным группам пенициллинов (кроме карбокси- и уреидопенициллинам) развивается медленно.

Взаимодействие пенициллина с препаратами из других групп. Пенициллины несовместимы со многими веществами: основаниями, растворами солей тяжелых и щелочноземельных металлов, гепарином, гентамицином, линкомицином, левомицетином, тетрациклинами, амфотерицином В, иммуноглобулинами, барбитуратами, эуфиллином и пр. Поэтому вводить пенициллины следует отдельным шприцем.

Пенициллины фармакодинамически несовместимы с макролидами, тетрациклинами, полимиксином М (взаимное снижение эффективности). Синергидной является комбинация пенициллинов с аминогликозидами, цефалоспорины, монобактамами. При менингите, вызванном менингококком, пневмококком или гемофильной палочкой типа «b» – аминопенициллины синергисты левомицетина, который на названные микробы влияет бактерицидно.

Пенициллины фармакокинетически не совместимы с бутадионом, фуросемидом и глюкокортикоидами, так как последние ускоряют элиминацию из организма первых.

Нежелательные эффекты. Естественные пенициллины, изоксазолпенициллины, амиднопенициллины, аминопенициллины – малотоксичные антибиотики, с большой широтой терапевтического действия, поэтому можно вводить их в больших дозах. При введении этих препаратов **наиболее часты аллергические реакции** (как немедленного, так и замедленного типов)*. Однако при создании высоких концентраций в плазме крови возрастает их проникновение в ликвор и

* Следует обратить внимание, что при использовании ампициллина сравнительно часто (у 5–10% пациентов) появляется своеобразная ампициллиновая пятнисто-узелковая сыпь (*неаллергического генеза*), локализованная сначала на коже туловища, затем на конечностях и голове, сопровождающаяся зудом и повышением температуры тела. Этот побочный эффект чаще возникает на 5–10 день применения ампициллина при лечении большими дозами препарата детей с лимфаденопатией и вирусными инфекциями или при сопутствующем приеме аллопуринола, а также почти у всех пациентов с инфекционным мононуклеозом. В определенной степени это осложнение связывают с выделением эндотоксинов погибших микроорганизмов, особенно входящих в состав нормальной микрофлоры кишечника.

мозг, что приводит к возникновению **нейротоксических эффектов**: галлюцинаций, бреда, нарушений регуляции артериального давления, судорогам. Все эти явления – результат антагонизма с гаммааминомасляной кислотой (медиатором торможения в ЦНС). При использовании **ампициллина** описаны случаи возникновения **псевдомембранозного колита**.

Специфичными нежелательными реакциями **бициллинов** являются *местные инфильтраты* и сосудистые осложнения в виде *синдромов Ошо* (ишемия и гангрена конечностей при случайном введении в артерию) или *Николау* (эмболия легочных и мозговых сосудов при попадании в вену).

Карбоксипенициллины и уреидопенициллины – препараты с малой шириотой терапевтического действия. Это – препараты строгого режима дозирования. Их применение может сопровождаться появлением: *аллергических реакций; симптомов нейротоксичности, острого интерстициального нефрита, дисбактериоза кишечника, тромбоцитопении, нейтропении, лейкопении, эозинофилии, гипокалиемии и гипокалигемии, гипернатриемии* (последние два осложнения уреидопенициллины, как правило, не вызывают).

Комбинированные препараты, содержащие клавулановую кислоту, могут вызвать острое поражение печени.

Показания к применению. Применяют пенициллины при инфекциях, вызванных чувствительными к ним возбудителями. Преимущественно их используют при лечении *заболеваний верхних дыхательных путей, ангины, скарлатины, отита, сепсиса, подострого септического эндокардита* (применяют бензил-, изоксазол- и аминопенициллины), *сифилиса, гонореи, инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, менингита* (чаще используют аминопенициллины), *инфекций мочевыделительной системы* (предпочтение отдают амоксиклаву и другим комбинированным аминопенициллинам), вторичная профилактика ревматизма (чаще бициллин I, в течение длительного времени).

3.1.2. ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Различают четыре поколения (генерации) цефалоспоринов. В основу их деления положен не хронологический критерий, а главным образом особенности спектра действия и фармакокинетики.

В то же время все цефалоспорины характеризуются устойчивостью в разной степени к бета-лактамазам стафилококков, поэтому они подавляют большинство резистентных к бензилпенициллину штаммов этих микроорганизмов. Для всех цефалоспоринов существует опасность возникновения перекрестной аллергии с другими бета-лактамными антибиотиками (пенициллинами, карбапенемами, монобактамами). Наконец, у всех цефалоспоринов одна и та же фармакодинамика. Они, подобно пенициллинам, нарушают синтез микробной стенки в момент митоза. Фармакологический эффект – бактерицидный. Цефалоспорины – широко спектральные антибиотики.

Разные поколения цефалоспоринов существенно отличаются друг от друга.

3.1.2.1. Цефалоспорины I поколения

1. Для парентерального введения – *цефалоридин (цепорин)⁶, цефалотин (кефлин), цефазолин (кефзол), цефепим, цефацирил (цефалоспор)*.

2. Для приема внутрь — *цефалексин (кефлекс, оспексин, цепорекс), цефадроксил (ультрацеф, дурацеф), цефрадин (велоцеф)*. Последний препарат можно вводить и парентерально.

Спектр действия цефалоспоринов I поколения см. на рис.2. Наибольшая чувствительность к цефалоспорины I поколения у Гр. «+» бактерий и кокков (кроме энтерококков и метициллинрезистентных стафилококков), значительно меньше у Гр. «-» бактерий. Для повышения эффективности или расширения спектра (за счет влияния на псевдомонады) эти антибиотики можно комбинировать с уреидопеницилинами, монобактамами, аминогликозидами и др.

3.1.2.2. Цефалоспорины II поколения

1. Для парентерального введения – *цефуроксим (кетоцеф, зинацеф), цефамандол (мандол, лекацеф), цефокситин (мефоксин, мефокситин), цефотетан (цетофан), цефотиам (галоспор), цефоницид (моноцид), цефоранид (прецеф), цефметазол, цефатидим, цефалоглицин, цефатризин*.

2. Для приема внутрь – *цефуроксим (зиннат), цефаклор (цеклор, цефлор, верцеф, альфацет), цефепрозил, лоракарбеф*.

Спектр действия цефалоспоринов II поколения (см. рис. 2) совпадает со спектром цефалоспоринов I поколения, но противомикробная активность к Гр. «-» флоре наиболее выражена у цефалоспоринов II поколения. При этом цефалоспорины II поколения устойчивы к бета-лактамазам Гр. «-» бактерий. Кроме того, у цефокситина и цефотетана обнаружена активность к бактероидам; у цефамандола – к метициллинрезистентным стафилококкам. Для расширения спектра действия или повышения эффективности применения эти антибиотики можно комбинировать с изоксазолпеницилинами, аминогликозидами и др.

3.1.2.3. Цефалоспорины III поколения

1. Для парентерального введения — *цефотаксим (клафоран), цефтазидим (фортум, кефадим, тазидим, тазидеф), цефтриаксон (роцефин, лонгацеф), цефоперазон^{**} (цефобид), цефтизоксим (эпоцелин, цефизокс), моксалактам (моксам, ламоксеф), цефменоксим (цефмакс), цефсулодин (цефомонид), цефодизим (модивид), латамоксеф*.

2. Для приема внутрь — *цефтибутен (цедекс), цефиксим (цефспан, цефорал солотаб), цефетамет тивоксил, цефподоксим проксетил*.

⁶ Каждый фармакологический препарат имеет большое количество синонимов или фирменных названий. Применяемые наиболее часто будут указываться в скобках. В учебнике в основном указаны генерические (международные непатентованные) названия лекарств, которые всегда можно найти в аннотациях к любым препаратам.

^{**} Комбинированный препарат цефоперазона с ингибитором бета-лактамаз-сульбактамом в соотношении 1:1 называется *сульперазон*. Его спектр действия близок к таковому у карбапенемов (см. ниже).

Спектр действия цефалоспоринов III поколения больше, чем у предыдущих двух поколений (см. рис. 2). Оно еще более выражено по сравнению с цефалоспорином II поколения, смещен в сторону Гр.«-» флоры. Цефалоспорины III поколения тоже устойчивы к бета-лактамазам Гр. «-» бактерий. Следует отметить умеренную активность большинства антибиотиков этой группы к псевдомонадам, серрациям, морганеллам и анаэробам. Исключения составляют следующие препараты: у псевдомонад высокая чувствительность к цефтазидиму и цефоперазону; у анаэробов – к латамокссу, цефотаксиму и цефтриаксину.

Для расширения спектра действия или повышения эффективности применения цефалоспоринов III поколения их можно комбинировать с естественными пенициллинами, изоксазолпенициллинами (для увеличения влияния на Гр. «+» бактерии, кокки и клостридии), аминопенициллинами (для расширения спектра за счет влияния на энтерококки, листерии), карбокси- и уреидопенициллинами, аминогликозидами (для увеличения влияния на псевдомонады, серрации, анаэробы), синтетическим противоинфекционным препаратом – метронидазолом (для увеличения влияния на анаэробов) и др. Мощной антибактериальной активностью обладает защищенный цефалоспорин III поколения – *сульперазон* (цефоперазон + сульбактам).

3.1.2.4. Цефалоспорины IV поколения

Цефепим (максипим), цефпиром (кейтен), цефклидин, цефквином, цефозопран, цефозелиз. Все препараты вводят только парентерально (в/м и в/в).

Спектр действия цефалоспоринов IV поколения очень широкий. Он больше, чем у предыдущих поколений (см. рис. 2). Причем они одинаково высоко активны и в отношении Гр.«+», и в отношении Гр.«-» флоры. Цефалоспорины IV поколения влияют на мультирезистентные микроорганизмы, устойчивые к действию бета-лактамаз расширенного спектра. Это связано со способностью препаратов легко проникать через клеточные мембраны, с высоким сродством к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ), и со способностью создавать высокие концентрации в периплазматическом пространстве. Все это определяет высокую активность цефепима (максипима) и тому подобных препаратов против штаммов микроорганизмов, резистентных к другим цефалоспорином и иногда даже к карбапенемам. Однако из зоны влияния этих препаратов выпадают бактерии, поэтому для расширения спектра их можно комбинировать с карбокси- и уреидопенициллинами, метронидазолом и др.

Вторичная резистентность микроорганизмов ко всем цефалоспорином развивается медленно.

Фармакокинетика цефалоспоринов разных поколений неодинакова.

К тому же в каждой группе встречаются препараты, существенно отличающиеся своей фармакокинетической характеристикой. Поэтому можно говорить лишь о тенденции некоторых параметров фармакокинетики в том или другом поколении цефалоспоринов.

Биоусвояемость разных пероральных цефалоспоринов из желудочно-кишечного тракта хорошая, она колеблется от 50% до 90% и, как правило, не зависит от времени приема пищи. Но существуют большие различия между



Рис. 2. Характеристика спектра действия цефалоспоринов

Примечания: *) Кроме метициллинрезистентных стафилококков.

***) Кроме энтерококков (*Str. faecium*, *Str. faecalis*).

***) Кроме *Cl. difficile*.

препаратами по их способности связываться с белками плазмы крови. Например, цефотаксим и цефтриаксон – оба цефалоспорины III поколения; однако первый препарат связывается на 20–40%, второй – на 80–95%. Существенны колебания объема распределения препаратов в пределах одного поколения.

Следует все же отметить, что цефалоспорины III поколения лучше проникают в ткани (в частности в кости) через гематоэнцефалический барьер, чем цефалоспорины IV и особенно II и I поколений. Отличаются цефалоспорины и по

времени сохранения терапевтической концентрации в плазме крови, поэтому у них и разная кратность назначения. Так, время сохранения СТК у цефалоспоринов I поколения 3–4 часа (их вводят 6 раз в сутки), у препаратов II поколения – 6–8 часов (их вводят 3 раза в сутки), у препаратов III поколения – 12–24 часа (их вводят 1–2 раза в сутки), у препаратов IV поколения – 3–12 часов (их вводят 2–3 раза в сутки).

Только 2 препарата – цефалотин (30%) и цефотаксим (40%) подвергаются процессу дезацетилирования в печени и почках. Причем образовавшиеся метаболиты частично сохраняют свою активность. Экскреция препаратов I поколения осуществляется почками за счет канальцевой секреции, поэтому велика опасность возникновения нефротоксичности. Препараты II и IV поколений выводятся с помощью клубочковой фильтрации. В выведении цефалоспоринов IV поколения определенную роль играет и печень. Удаление же из организма цефалоспоринов III поколения происходит как почками, так и печенью. Поэтому при почечной недостаточности не требуется производить коррекцию режима дозирования для цефалоспоринов III поколения и только при тяжелой почечной недостаточности ($Cl_{кр} < 30$ мл/мин) нужна коррекция доз цефалоспоринов IV поколения.

Взаимодействие цефалоспоринов с препаратами из других групп. Цефалоспорины I поколения нельзя сочетать с нефротоксичными препаратами (полиминсинами, амфотерицином В, ванкомицином, ацикловиром, ганцикловиром, индометацином и т. п.).

Нельзя цефалоспорины вводить в одном шприце с аминогликозидами (химическое взаимодействие приводит к образованию неактивных метаболитов) и с эуфиллином (препараты выпадают в осадок).

Нежелательные эффекты

Самая большая широта терапевтического действия у цефалоспоринов I поколения, поэтому они меньше других представляют опасность для больного (исключение составляют цефалоридин и цефалотин); они чаще применяются в амбулаторной практике. Цефалоспорины II, а особенно III и IV поколений – препараты более ограниченного дозирования:

1. *Аллергические реакции* (18%): кожная сыпь, лихорадка, эозинофилия и даже анафилактический шок (коллапс, бронхоспазм, отек гортани). Существует опасность перекрестных аллергических реакций.

2. При внутримышечном введении *возникает болезненность* на месте введения, поэтому лучше препараты разводить в растворе новокаина; при внутривенном введении – *флебиты*, следовательно, вводить препараты надо медленно, лучше капельно; при приеме через рот – диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, диарея).

3. *Нефротоксичность* — возникает в основном при использовании цефалоспоринов I поколения, которые экскретируются с помощью канальцевой секреции. При этом в эпителии канальцев почек под влиянием монооксигеназной системы могут образоваться эпоксиды, повреждающие мембраны клеток проксимальных канальцев.

4. *Нейротоксичность* (нистагм, нарушение поведения, галлюцинации, судороги) – результат антагонизма с гамма-аминомасляной кислотой.

5. *Гематотоксичность* (тромбоцитопения, нейтропения, коагулопатии) – результат кумуляции препаратов при почечной недостаточности или парентерального введения больших доз. Геморрагии являются следствием угнетения цефалоспоридами II и III поколений эпоксидредуктазы в цикле превращения витамина К в активную форму.

6. *Гепатотоксичность* – проявляется в виде *повышенного выхода печеночных ферментов* (аминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и др.) в кровь, а иногда в виде псевдохолелитиаза. Последний выявляют ультразвуковым методом исследования. У детей до 1 года может развиваться даже ятрогенная ядерная желтуха. После отмены цефалоспоринов «тени» в желчном пузыре исчезают. Однако если у больного в анамнезе желчнокаменная болезнь, названный феномен имеет важное значение, так как происходит обострение данного заболевания.

7. *Антабусоподобное действие* (снижается активность дегидрогеназы ацетальдегида). На фоне приема цефалоспоринов опасно употреблять спиртные напитки, так как могут появиться диарея, тошнота, тахикардия, покраснение лица и пр.

8. *Дисбиоз* чаще возникает при использовании цефалоспоринов внутрь.

Показания к применению

1. *Лечение заболеваний дыхательных путей* (пневмоний, плевритов, абсцессов легких), в том числе вызванных устойчивыми к бензилпенициллинам стафилококками.

2. *Бактериальный менингит* в 80% случаев вызывают: менингококки, пневмококки, гемофильные палочки, стрептококки группы В. Все названные микроорганизмы находятся в спектре влияния цефалоспоринов. Препаратами выбора будут цефалоспорины III поколения, лучше других проникающие через гематоэнцефалический барьер.

3. *Интенсивная терапия новорожденных*. Для расширения спектра (влияния на энтерококки, листерии и др.) препараты часто комбинируют с аминопенициллинами.

4. *Инфекционные заболевания костей, суставов, кожи и мягких тканей*. Лучше назначать цефалоспорины с хорошей проникающей способностью. К таковым относят цефалоспорины III и IV поколений.

5. *Инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта* (исериниозы, дизентерия, сальмонеллез). Предпочтение отдают цефалоспоридам I и III поколений, предназначенные для приема внутрь.

6. *Инфекцию почек и мочевыводительных путей вызывают*: кишечные палочки (70%), клебсиеллы, протей, стрептококки и др. Цефалоспорины II, III поколений оказывают влияние на данные микроорганизмы в низких концентрациях и, что очень важно, выделяются с мочой в неизменном виде. Цефалоспорины одинаково эффективны и в кислой, и в щелочной моче.

7. *Лечение тяжелых, госпитальных инфекций различной локализации, септицемии и лихорадки* неясного генеза у больных с гранулоцитопениями. В данном случае препаратами выбора могут быть цефалоспорины IV поколения (цефепим=максипим и др.).

8. *Иксодовый клещевой боррелиоз*. Назначают парентерально цефалоспорины III поколения.

3.1.3. КАРБАПЕНЕМЫ

Известно два поколения карбапенемов. К первому относят: **имипенем, тиенам, примаксин**; ко второму – **меропенем (меронем)**. Тиенам и примаксин представляют комбинацию имипенема и циластатина в отношении 1:1. Циластатин является ингибитором дегидропептидазы I, фермента, разрушающего имипенем в почках. Меропенем названным энзимом не разрушается.

Фармакодинамика. Карбапенемы тоже бета-лактамы антибиотики, **нарушающие синтез микробной стенки в момент митоза**. При этом их механизм действия имеет важные особенности. Они значительно лучше и быстрее, чем другие бета-лактамы препараты, проникают в микробную клетку. Карбапенемы для этого используют не только F-поринные трансмембранные белки (как и многие другие антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, тетрациклины, левомецетин), но и специальные D₂-белки, так как их молекулы значительно меньше. Кроме того, у них очень высокое сродство к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ), которых обнаружено уже 8 типов. Причем они могут связываться и с таким труднодоступным белком, как ПСБ-2, синтезируемый определенными штаммами микроорганизмов (например, энтерококками, пневмококками и др.), устойчивыми ко многим антибиотикам. Названные особенности в механизме действия карбапенемов во многом объясняют их большой спектр действия (см. дальше).

Фармакологический эффект – бактерицидный. При этом необходимо отметить, что у карбапенемов есть выраженный постантибиотический эффект, длящийся 7–10 часов. В это время микроорганизмы, оставшиеся в живых, не способны к делению, а макроорганизм мобилизует свои защитные силы, завершающие борьбу с инфекцией. В отличие от других бета-лактамов антибиотиков, только у карбапенемов постантибиотический эффект направлен и против Гр. «+», и против Гр. «–» бактерий. Еще **одна особенность действия карбапенемов – способность подавлять выработку и освобождение эндотоксинов Гр. «–» флорой, что предотвращает возникновение серьезных гемодинамических нарушений.**

Карбапенемы – **высоко активные антибиотики**. Их СТК близки к МПК. Это **самые активные препараты в отношении Гр. «+» флоры и бактериоидов**, что касается Гр. «–» флоры, то они уступают только фторхинолонам.

Подавление быстрорастущих микроорганизмов происходит в течение 2–8 часов, а медленноделющихся – в течение 8–20 часов.

Спектр действия – ультраширокий, самый большой среди всех противoinфекционных препаратов.

Карбапенемы влияют на **Гр. «+» микроорганизмы (аэробы и анаэробы)**, включая энтерококки, листерии и *Cl. difficile*, хотя чувствительность последних к этим антибиотикам низкая (МПК > 8 мкг/мл). В спектре их действия оказываются **Гр. «–» микроорганизмы (аэробы и анаэробы)**, включая серрации, псевдомонады, цитобактер, ацинетобактер и энтеробактер. Другими словами, спектр действия карбапенемов способен охватить такой перечень микроорганизмов, для элиминации которых обычно применяют четыре антибактериальных препарата, например – цефалоспорин III поколения, аминогликозид, метронидазол и ампициллин.

Меропенем менее активен (в 2–4 раза), чем тиснам и примаксин в отношении стафилококков (золотистого, эпидермального, сапрофитного, коагулазонегативных), но более активен (в 2–8 раз) в отношении Гр. «–» энтеробактерий и псевдомонад.

Однако следует назвать микроорганизмы, у которых есть первичная (природная, конститутивная) резистентность к карбапенемам: хламидии, микоплазмы, коринебактерии, микобактерии туберкулеза и лепры, флавобактерии, особый штамм энтерококка (*Enterococcus faecium*), разновидности псевдомонад (*Ps. ceracia*^{*} и *Xanthomonas maltophilia*^{**}), метициллинрезистентные стафилококки, грибки и простейшие.

Вторичная (индуцированная) резистентность микроорганизмов к карбапенемам развивается редко и медленно. Исключением являются только псевдомонады, золотистый и эпидермальный стафилококк и ацинетобактер. У этих микробов быстро возникает устойчивость к данным антибиотикам. Необходимо подчеркнуть, что сами карбапенемы в отличие от всех других бета-лактамов не разрушаются ни хромосомными, ни плазмидными бета-лактамазами широкого (TEM-1, TEM-2, SHV-1 и др.) и расширенного (TEM-3Nec, SHV-2N и др.) спектров, но индуцируют выработку хромосомных бета-лактамаз ко всем другим бета-лактамовым антибиотикам. Поэтому их нельзя комбинировать с пенициллинами, цефалоспоридами и монобактамами. По этой же причине не имеет смысла назначать бета-лактамы после применения карбапенемов.

Фармакокинетика. Карбапенемы вводят только парентерально (в/в, в/м). При этом препараты, предназначенные для внутривенного введения, можно вводить только внутривенно. Их разводят в буферном растворе натрия гидрокарбоната и вводят болюсно медленно в течение 5–7 минут. Для инфузионного, капельного введения препараты разводят или в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы и вводят в течение 30–60 минут. Препарат в приготовленном виде надо хранить в холодильнике (+4°C) не дольше 24 часов до момента инъекции. Препараты, предназначенные для внутримышечного введения, можно вводить только внутримышечно. Их разводят 1% раствором лидокаина или специальным фирменным раствором. Получается суспензия, которую хранят в холодильнике не дольше 4 часов до момента инъекции.

Биоусвоение из мышцы составляет более 75%.

С белками плазмы крови связывается 15–25% тиенама или примаксина и 2% меропенема. Поэтому после их введения в крови возникает высокая концентрация свободного препарата, готового проникать в ткани и оказывать действие. У них большой объем распределения, но тем не менее при гемодиализе происходит их выведение из организма, что необходимо помнить в случае передозировки. Меропенем лучше других проникает в ЦНС. Период полуэлиминации при внутривенном введении равен 1 часу (у новорожденных 2 часам), при внутримышечной инъекции – 2,6 часа.

* По новой классификации – Burkholderia ceracia.

** По новой классификации – Stenotrophomonas maltophilia.

Кратность назначения препаратов в сутки: 1) при внутривенном введении для тиенама, примаксина – 4 раза; меропенема – 3 раза; 2) при внутримышечном введении – 2 раза.

Имипенем в щеточной кайме тубулярного эпителия проксимальных канальцев почек под влиянием дегидропептидазы I превращается в нефротоксичные продукты. Поэтому чистый имипенем практически не используют. В клинической практике применяют тиснам и примаксин, которые, как уже было сказано, содержат ингибитор дегидропептидазы I. Меропенем, в силу особенности своего химического строения, не превращается в токсичные для почек вещества.

Экскреция осуществляется в неизменном виде почками (тиенам, примаксин – 50%) за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При почечной недостаточности необходимо изменить режим дозирования при внутривенном введении, если $Cl_{кр} < 80$ мл/мин; при внутримышечном, если $Cl_{кр} < 30$ мл/мин. Однако следует отметить, что карбапенемы можно вводить даже при $Cl_{кр} < 5$ мл/мин, если у больного каждые 48 часов проводят гемодиализ.

В настоящее время созданы **новые карбапенемы**:

– *эртапенем (инванз)*, который назначают в/м или в/в всего 1 раз в сутки. Максимальная концентрация препарата в плазме крови при в/м введении достигается через 2 часа. Период полуэлиминации составляет около 4 часов. Эртапенем не разрушается почечной дегидрогеназой, хорошо проникает в ткани, метаболизируется путем гидролиза с образованием неактивного метаболита. Выводится препарат преимущественно путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Его разрешено применять у детей с 3-х месячного возраста. Эртапенем слабо влияет на *Ps. aeruginosa*:

– *дорипенем (дорипрекс)*, его активность выше, чем имипенема и меропенема (так, например, в отношении *Ps. aeruginosa* в 2-8 раз). Кроме того, дорипенем сохраняется в растворе 12 часов (а не 3 часа), поэтому возможна длительная инфузия;

– *фаропенем*, препарат предназначенный для приема внутрь; он обладает высокой активностью в отношении Гр.(+) микробов, в частности, *S. pneumoniae*.

Взаимодействие карбапенемов с препаратами из других групп. Карбапенемы нельзя вводить вместе с другими бета-лактамными антибиотиками (возникает антагонизм). Не рекомендуют их совместное введение в одном шприце с разными препаратами (химическое взаимодействие).

Нежелательные эффекты

У карбапенемов большая широта терапевтического действия; это малотоксичные препараты.

1. При внутримышечном введении – *боль в месте инъекции*; при внутривенном – *уплотнение вен, тромбофлебит*.

2. *Аллергические реакции*: сыпь, эозинофилия. Следует отметить, что перекрестная аллергическая реакция с другими бета-лактамными антибиотиками возникает крайне редко.

3. *Суперинфекция* (кандидоз).

4. У 1% больных моча окрашивается в красный цвет.

5. *Нефротоксичность* (чаще при использовании имипенема).

6. При внутривенном введении тиенама или примаксина, но не меропенема, у больных с нарушенной функцией почек и заболеванием ЦНС (менингитом, черепно-мозговой травмой, инсультом, эпилепсией) могут появиться *слабость, тремор, гипертонус мышц, парестезии, энцефалопатия, судороги.*

Другие осложнения описаны как единичные случаи: *артериальная гипотензия; повышение активности печеночных энзимов и уровня билирубина в сыворотке крови; псевдомембранозный (или геморрагический) колит; агранулоцитоз, генерализованная панцитопения.*

Показания к применению. Карбапенемы – это **резервные антибиотики**, препараты **для эмпирической терапии тяжелых инфекционных заболеваний** у больных, получавших другие противомикробные средства.

1. *Интраабдоминальная «хирургическая» инфекция.* Она, как правило, ассоциативного аэробно-анаэробного характера. Такая инфекция обладает особенно высокой вирулентностью. Карбапенемы в качестве монотерапии могут стать заменой двойной или даже тройной (аминогликозид, цефалоспорин II поколения, метронидазол) противомикробной терапии.

2. *Гинекологическая инфекция* (после родов, аборта, кесарева сечения, гинекологических операций). Если острое воспаление в малом тазу является следствием восходящей генитальной инфекции, вызванной хламидиями, то необходимо комбинировать с макролидами или доксициклином.

3. *Интенсивная терапия новорожденных.* Это особый контингент больных; у них низкая сопротивляемость организма к инфекции; чаще применяют инвазивные методы – искусственную вентиляцию легких, установку катетеров и т. п. Выявить перитонеальную инфекцию бывает очень сложно. Терапию проводят при подозрении на инфекционное заболевание, ориентируясь на наличие одного основного (разрыв плодных оболочек более чем за 24 часа до рождения; хориоамнионит; асфиксия; хирургическое вмешательство; респираторный дистресс-синдром, потребовавший искусственной вентиляции; положительный тест латекс-агглютинации на *Streptococcus agalactiae* в моче матери) или двух второстепенных критериев (клинические признаки, позволяющие предполагать инфекцию – температура больше 38°C, нестабильность сердечно-сосудистой системы, одышка, апноэ; концентрация С-реактивного белка более 2 мг/дл; соотношение незрелых нейтрофилов к зрелым выше 0,2; есть подозрение на менингит).

4. *Осложненная инфекция мочевыделительных путей.*

5. *Осложненная инфекция костей, суставов, кожи, мягких тканей.*

6. *Инфекция нижних дыхательных путей* (пневмонии, включая госпитальные пневмонии в отделениях интенсивной терапии).

7. *Сепсис.*

8. *Инфекция у больных с нейтропениями.*

9. *Менингит.* В этом случае препарат выбора меропенем, так как он лучше проникает в мозг и у него меньше нейротоксичность.

3.1.4. МОНОБАКТАМЫ

В настоящее время вся группа представлена одним синтетическим бета-лактамным антибиотиком – *азтреонамом (азактамом).*

Фармакодинамика. Азтреонам нарушает синтез микробной стенки во время митоза. **Фармакологический эффект бактерицидный.** Препарат активен в широком интервале значений pH.

Спектр действия – узкий, препарат влияет на Гр. «-» бактерии: гемофильные палочки, нейссерии, моракселлы, морганеллы, протей, провиденции, клебсиллы, эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, энтеробактер, серрации, иерсинии, псевдомонады.

Вторичная резистентность микроорганизмов развивается медленно, возникает редко. Описаны случаи перекрестной резистентности с цефалоспоридами.

Фармакокинетика. Азтреонам вводят внутримышечно и внутривенно. Биодоступность из мышцы – почти 100%. Связывание препарата с белками плазмы крови 60%.

Азтреонам хорошо проникает в ткани и органы. Исключения составляют: мозг (в ликворе 17% от концентрации препарата в плазме крови), а также бронхиальный секрет, околоплодная жидкость и молоко. Следует отметить, что азтреонам выделяется из сыворотки при гемодиализе и перитонеальном диализе.

Период полуэлиминации 2,4 часа (у новорожденных – 5,7 часа). Кратность назначения 3–4 раза в сутки (новорожденному до 4-х недель жизни – 2 раза в сутки).

Элиминация осуществляется в основном почками в неизменном виде. При почечной недостаточности у новорожденных и людей пожилого возраста необходима коррекция разовой дозы или кратности введения.

Взаимодействие. Не рекомендуют совместное введение азтреонама в одном шприце с другими лекарственными средствами (химическое взаимодействие). Азтреонам усиливает эффективность аминопенициллинов больше, чем аминокликозиды.

Нежелательные эффекты. Азтреонам – **малотоксичный препарат.** У новорожденных осложнения возникают крайне редко: **аллергические реакции:** сыпь, эозинофилия; **нарушение свертываемости крови** (снижение протромбинового индекса); **увеличение в крови активности печеночных ферментов** (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы); **флебит** – при внутривенном введении; **тошнота, диарея; дисбактериоз** (значительно реже, чем при использовании цефалоспоринов III поколения); описано несколько случаев **псевдомембранозного колита.**

Показания к применению. Азтреонам **может быть альтернативой аминокликозидным антибиотикам,** так как его токсичность значительно меньше. Его применяют чаще в комбинации с другими антибиотиками при **сепсисе; перитоните; тяжелой инфекции мочевыделительной системы; инфекции мягких тканей; кожи; бронхолегочной инфекции; иногда при менингите.**

3.1.5. МАКРОЛИДЫ

Различают **три поколения макролидов:**

первое поколение: **эритромицин, олеандомицин;**

второе поколение: **спирамицин (ровамицин), рокситромицин (рулид), джозамицин (вильпрафен, вильпрафен солютаб), кларитромицин (клацид), мидекамицин (макропен), диритромицин (динабак);**

третье поколение: *азитромицин (сумамед)*^{*}.

В основу их деления положены спектр действия^{**}, фармакокинетические характеристики и нежелательные эффекты.

Фармакодинамика. Макролиды ингибируют синтез белка на уровне 50-S-субъединицы рибосом. **Фармакологический эффект – бактериостатический.** Следует отметить, что препараты способны осуществлять **иммуномодулирующий эффект** на функции фагоцитов периферической крови (повышение хемотаксиса и т. п.). Данный эффект связывают с **противовоспалительным действием** некоторых макролидов (эритромицина, рокситромицина и кларитромицина), обусловленным их **антиоксидантной активностью** и способностью снижать процессы окислительного метаболизма («окислительного взрыва») в фагоцитах, понижая образование супероксидного иона^{***}. На экспериментальной модели воспаления было показано, что противовоспалительное влияние препаратов осуществляется за счет снижения активности циклооксигеназы и липоксигеназы клеток.

Спектр действия – широкий. Причем на некоторые микроорганизмы, высокочувствительные к макролидам, **антибиотики оказывают бактерицидный эффект:** Гр. «+» кокки (метициллинчувствительные стафилококки, стрептококки, пневмококки), Гр. «+» палочки (коринсбактерии), Гр. «-» коккобактерии (бордетеллы), Гр. «-» палочки (моракселлы), хламидии, уреоплазмы и микоплазмы. На другие микроорганизмы макролиды влияют бактериостатически: нейссерии, легионеллы, гемофильные палочки, бруцеллы, трепонема, кластридии, бактероид^{****} и риккетсии. У макролидов второго и третьего поколений более широкий спектр. Так, к препаратам второго поколения – **спирамицину и кларитромицину выявлена высокая чувствительность геликобактера пилори; к спирамицину и рокситромицину – токсоплазм.** Препараты второго и третьего поколений оказались эффективны в отношении кампилобактера, листерий, гарднерелл и некоторых микобактерий.

Вторичная резистентность микроорганизмов к макролидам развивается быстро, поэтому курс лечения должен быть коротким (до 7 дней), в противном случае их необходимо комбинировать с другими антибиотиками. Следует особо подчеркнуть, что в случае возникновения вторичной устойчивости к одному из макролидов она распространяется на все другие антибиотики этой группы и даже на препараты из других групп: линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) и пенициллины, разрушающиеся стафилококковой бета-лактамазой.

Фармакокинетика. Некоторые макролиды можно вводить внутривенно (эритромицина фосфат, спирамицин и кларитромицин). Другие пути паренте-

* Азитромицин по химическому строению относят к азазидам.

**Спектр действия рокситромицина совпадает с таковым у эритромицина.

***«Окислительный взрыв» является одним из наиболее мощных механизмов внутриклеточного переваривания бактерий. Однако в ряде случаев процессы окислительного метаболизма, достигая максимального проявления, сами оказывают повреждающее действие на организм человека, делая реакцию воспаления неадекватной причине, ее вызвавшей.

**** Кроме *C. difficile* и *Bact. fragilis*

рального введения (подкожно, внутримышечно) не используют, так как инъекции болезненны и происходит местное повреждение ткани.

Все макролиды можно назначать внутрь. Биоусвоение препаратов колеблется от 30% до 70%. Более кислотоустойчивыми являются олеандомицин и антибиотики второго и третьего поколений, поэтому их можно принимать вне зависимости от приема пищи. **Запивать таблетки рекомендуется минеральной водой «Боржоми» или раствором натрия гидрокарбоната.** Есть препараты (мази) и для местного использования.

Время возникновения максимальной концентрации препаратов в плазме крови – 1,5–2 часа (при приеме внутрь). При этом большинство макролидов связывается с белками плазмы крови на 60–70%. Однако у этих антибиотиков низкое сродство к белкам крови, поэтому они очень быстро и легко отщепляются от них, поступая в различные ткани. У препаратов второго и третьего поколений проникающая способность выше, чем у эритромицина и олеандомицина. **Макролиды хорошо проникают в аденоиды и миндалины; ткани и жидкости среднего и внутреннего уха; легочную ткань, бронхи, бронхиальный секрет и мокроту; плевральную, перитонеальную, синовиальную жидкости; кожу.** Они способны накапливаться в фагоцитирующих клетках (полиморфноядерных лейкоцитах, легочных макрофагах), где их концентрация может быть в 13–20 раз больше, чем во внеклеточной жидкости. Таким образом, **макролиды помогают борьбе с внутриклеточной инфекцией (легионеллы, хламидии, микоплазмы, листерии, бруцеллы, токсоплазмы и др.), которая проявляется затяжным, рецидивирующим и атипичным течением воспалительного процесса.** Это имеет очень важное значение для ослабленных больных, для предупреждения рецидива заболевания. Следует отметить, что захват макролидов макрофагами способствует транспорту антибиотиков в очаги инфекции. Причем высвобождение макролидов из фагоцитов происходит только в присутствии инфекционного фактора, что делает эти препараты безопасными для неинфицированных клеток тканей больного.

Макролиды проникают через плаценту, но их концентрация в крови плода составляет всего 20–25% от уровня в крови матери. Поскольку это малотоксичные антибиотики, при необходимости их можно применять у беременных. **Препараты попадают в материнское молоко, где интенсивно накапливаются, поэтому необходимо прервать кормление грудью.**

Все препараты данной группы антибиотиков очень плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому санация ликвора при менингите не происходит.

Время сохранения терапевтической концентрации в крови для препаратов первого поколения – 6 часов; второго поколения – 8–12 часов; третьего поколения – 20 часов*. Следовательно, число приемов за сутки будет 4 раза, 2 (3) раза и 1 раз (только в первый день препарат дают 2 раза) соответственно. Причины более длительного сохранения терапевтической концентрации макролидов второго и третьего поколений в крови – лучшее проникновение в ткани и клетки,

* Указано время сохранения условно терапевтической концентрации, так как азитромицин, имея очень большой объем распределения (более 3 л/кг), быстро уходит из крови в ткани.

длительная тканевая локализация, выраженная энтерогепатическая циркуляция. Создан препарат азитромицина длительного действия – *зетамакс ретард*, его принимают 1 раз на курс лечения. Зетамакс ретард принимают натощак за 1 час до или через 2 часа после еды. Препарат находится во флаконе, его разводят водой и выпивают. Время между разведением суспензии и приемом не должно превышать 12 часов.

Элиминация макролидов в активной и неактивной формах происходит главным образом путем печеночной секреции и последующего их выведения с желчью. Поэтому может происходить **нарушение реологических свойств желчи.** Проходя через печень, макролиды первого поколения существенно **ингибируют активность печеночных ферментов монооксигеназной системы**, препараты второго поколения (кроме спирамицина) оказывают слабое влияние на ферменты печени, а **препараты третьего поколения и спирамицин на таковые не влияют.** Кроме того, необходимо обратить внимание на то, что **любая патология печени будет приводить к кумуляции макролидов.**

С мочой после приема внутрь выделяется всего лишь 2–3% антибиотика от введенной дозы. Однако при внутривенном введении количество препарата в моче может достигать 12–15%. Эта концентрация достаточна для подавления чувствительной к макролидам микрофлоры, но **мочу надо обязательно подщелачивать.**

Период полуэлиминации из крови эритромицина 1,2–2,6 часа; у макролидов второго и третьего поколений он в несколько раз больше (например, для рокситромицина период полуэлиминации составляет 10,5 часов, а для азитромицина – более 48 часов). Поэтому макролиды второго и особенно третьего поколений способны эффективно контролировать бактериемию, встречающуюся в большом проценте случаев при разных инфекционных заболеваниях.

Взаимодействие макролидов с препаратами из других групп. Макролиды нельзя вводить в одном шприце с витаминами группы В, с аскорбиновой кислотой, цефалотинном, тетрациклинами, левомицетином, гепарином, дифенилгидантоином (дифенином), так как образуются комплексы, выпадающие в осадок. Макролиды не назначают одновременно с терфенадином и астемизолом из-за опасности проявления гепатотоксичности и возникновения желудочковых аритмий.

Антибиотики данной группы нельзя комбинировать с левомицетином, так как он тоже нарушает синтез РНК на уровне 50-S-субъединицы рибосом, поэтому между ними возникает антагонизм ($1 + 1 = 0,75$).

Известно, что **макролиды первого поколения** чаще могут вызвать так называемые преходящие явления: ототоксичность и нервно-мышечный блок. Поэтому возможна суммация вышеназванных нежелательных эффектов при комбинации макролидов **с аминогликозидами, полимиксинами, гликопептидными и полиспоровыми антибиотиками,** которые эти эффекты тоже вызывают.

Макролиды первого поколения и в меньшей степени второго угнетают активность ферментов монооксигеназной системы в печени за счет образования стойких соединений с некоторыми цитохромами Р-450. В результате нарушается биотрансформация в печени ряда одновременно назначаемых лекарственных средств и снижается скорость их элиминации. Это сопровождается кумуляцией этих веществ в организме и возникновением нежелательных эффектов,

порой опасных для жизни. К числу таких лекарственных средств относят: теофиллин, левомецетин, бромокрипин, варфарин, циметидин, карбамазепин, ди-гидроэрготамин, антипирин, метилпреднизолон и др.

Макролиды можно комбинировать с бактериостатическими препаратами, обладающими отличным от них механизмом действия. Например, с тетрациклинами, которые нарушают синтез РНК на уровне 30-S-субъединицы рибосом или с сульфаниламидами, которые конкурируют с парааминобензойной кислотой (см. ниже).

Нежелательные эффекты. Макролиды – это малотоксичные препараты. Осложнения при использовании препаратов первого поколения возникают в среднем у 4,1% больных, при применении второго поколения – у 2,6% больных, при использовании третьего поколения – у 0,7% больных. Могут быть *диспепсические явления* (тошнота, рвота, диарея); *стоматиты, гингивиты, холестаза*. При внутривенном введении – *флебит*. Для того чтобы избежать раздражения и воспаления вен, рекомендуется разводить 1 мг антибиотика в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводить инфузионно в течение 30–60 минут. Редко – *сердечные аритмии, удлинение Q-T интервала*; а при внутривенном введении – *временная глухота*.

Показания к применению

1. *Нетяжелые формы бронхитов, тонзиллитов, отитов, синуситов; стрептодермия, роза, лимфангит, мастит, целлюлит и т. п.* Особенно они показаны больным с непереносимостью пенициллинов и цефалоспоринов.

2. *Коклюш и дифтерия.*

3. *Хламидиальный конъюнктивит* (лучше применять мазь).

4. *Пневмонии, в том числе:*

а) *хламидиальная пневмония новорожденных, которая возникает в первые 3–16 недель жизни; заражение происходит в родовых путях матери, клинически проявляясь коклюшеподобным кашлем без рвоты, температурой тела в норме, тахипноэ, тахикардией, пероральным цианозом; аускультативно можно обнаружить сухие хрипы, рентгенологически – интерстициальную пневмонию; при этом наблюдают положительный высеив из носоглотки; часто заболеванию сопутствует двухсторонний конъюнктивит;*

б) *микоплазменная пневмония;*

в) *крупозная пневмония, вызванная легионеллами, моракселлами.*

5. *Первичный сифилис и гонорея.*

6. *Холециститы, холангиты, энтериты, колиты.*

7. *Токсоплазмоз* (препараты выбора спирамицин или рокситромицин).

8. *Урогенитальная инфекция.*

9. *Туберкулез.*

10. *Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки* (препараты выбора кларитромицин, спирамицин, реже азитромицин).

3.1.6. ЛИНКОЗАМИДЫ

В данную группу антибиотиков входят два препарата: *линкомицин* и *клиндамицин* (*далацин С*).

Фармакодинамика. Линкозамиды ингибируют синтез белка на уровне 50-S-субъединицы рибосом. Фармакологический эффект – бактериостатический.

Спектр действия — широкий. Линкозамиды оказывают действие на Гр. «+» кокки и палочки (метициллинчувствительные стафилококки, стрептококки, пневмококки, дифтерийные палочки), анаэробы (бактероиды, включая *B. fragilis*, клостридии, фузобактерии). Препараты слабо влияют на Гр. «-» кокки (менингококки, гонококки), некоторые штаммы гемофильных палочек и микоплазмы.

В спектр действия клиндамицина дополнительно попадают токсоплазмы и плазмодии малярии, реже – некоторые штаммы шевмоцист. Кроме того, у клиндамицина в 58 раз больше активность в отношении бактериоидов.

Вторичная резистентность микроорганизмов к линкозамидам развивается достаточно медленно.

Фармакокинетика. Линкозамиды вводят внутримышечно, внутривенно и внутрь. Препараты всасываются в основном из тонкой кишки. Биоусвоение составляет 50%, причем клиндамицин всасывается несколько быстрее, чем линкомицин. Время возникновения максимальной концентрации в крови при внутримышечном введении – 0,5–1 час, при приеме через рот – 2–4 часа.

Связывание с белками плазмы крови около 50%. Препараты хорошо проникают во все ткани и жидкости, кроме ликвора. Важной особенностью является их легкое попадание в костную ткань и накопление в ней, а также хорошее проникновение в гной и мокроту, где концентрация препаратов составляет 40–45% от их уровня в крови. Оба легко проходят через плаценту и накапливаются в молоке матери.

Период полуэлиминации из крови 2,4–3 часа. Время сохранения терапевтической концентрации в крови 5–6 часов, поэтому кратность назначения 4 (иногда 3) раза в день.

Элиминация осуществляется на 80% печенью, причем препараты выводятся с желчью в неактивной форме, поэтому их бессмысленно использовать при холециститах, холангите и т. п.

Почками выводится всего лишь 10–20% линкозамидов, но в активной форме. В моче препараты максимально эффективны в щелочной среде. При снижении клиренса эндогенного креатинина меньше 20 мл/мин дозу данных антибиотиков надо уменьшать.

Взаимодействие линкозамидов с препаратами из других групп. Линкозамиды комбинируют с другими антибиотиками по общим правилам (см. гл. 2).

Линкозамиды нельзя назначать одновременно с препаратами, нарушающими нервно-мышечную передачу (миорелаксантами, аминогликозидами, препаратами магния и т. п.) и с антигипертензивными средствами (бета- и альфа-адренолитиками, мочегонными средствами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и т. п.), так как увеличивается опасность угнетения дыхательных мышц и резкого снижения артериального давления.

Нежелательные эффекты. Линкозамиды — малотоксичные препараты. Однако при их кумуляции или неправильном применении они (особенно клиндамицин) могут вызвать ряд опасных осложнений.

1. *Диспепсические явления* (тошнота, рвота, диарей) связаны с раздражающим действием препаратов на слизистую кишечника. Эти эффекты чаще возникают при использовании линкомицина.

2. При внутривенном введении – *тромбофлебиты*.

3. *Аллергические реакции*: сыпь, зуд в области кожно-слизистых складок (губы, половые органы), иногда эксфолиация.

4. *Гепатотоксичность* (желтуха, повышение трансаминазной активности в крови).

5. *Гематотоксичность*, (нейтропения, тромбоцитопения, незначительная эозинофилия, редко — агранулоцитоз).

6. *Псевдомембранозный колит*, вызванный дисбиозом, в результате которого происходит усиленное размножение *Cl. difficile*, выделяющих токсин, повреждающий стенку кишечника. Значительно меньше опасность возникновения этого тяжелого осложнения при парентеральном назначении препаратов, так как их выделения с желчью в кишечник происходит в неактивной форме. Для устранения данного нежелательного эффекта назначают препараты, подавляющие *Cl. difficile*, в частности, метронидазол (можно другие нитроимидазолы) или ванкомицин, значительно реже рифампицин, так как его эффективность ниже.

7. При быстром внутривенном введении оба антибиотика могут вызвать *нервно-мышечный блок* с угнетением дыхания из-за блокирования сокращения дыхательных мышц и *нарушение функции сердечно-сосудистой системы с коллапсом*. Возможный механизм данных осложнений — понижение реакции постсинаптических рецепторов на ацетилхолин. Инъекции физостигмина и препаратов кальция медленно и лишь частично устраняют эти эффекты.

Показания к применению. Линкозамиды – это альтернативные, а чаще резервные антибиотики. Их назначают при заболеваниях, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами, устойчивыми к другим препаратам. Следует однако отметить, что бактериостатический характер действия линкомицина и клиндамицина ограничивает их эффективность. Длительность терапии может колебаться от 7–14 дней до 3-х недель.

1. *Сепсис, септический артрит, септический эндокардит, остеомиелит*.

2. *Интраабдоминальная инфекция* (внутрибрюшинные операции и операции на органах малого таза). Препарат выбора – клиндамицин.

3. *Инфекции нижних дыхательных путей* (пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры), *средний отит, тонзиллофарингит, синуситы*.

4. *Раневая инфекция мягких тканей и кожи, диабетическая стопа, тяжелая форма угревой болезни*.

5. *Токсоплазмоз, хлорохинрезистентная тропическая малярия, вызываемая P. falciparum* (препарат выбора – клиндамицин).

3.1.7. КЕТОЛИДЫ

По своей химической структуре кетолиды близки макролидам и линкозамидам. Основным представителем данной группы антибиотиков является *телитромицин (кетек)*.

Фармакодинамика. Препарат ингибирует синтез белка на этапе трансляции за счет связывания с большой 50-S-субъединицей рибосом. Причем телитромицин оказывает в 10 раз более тесное взаимодействие со II участком 50-S-субъединицы рибосом. Это увеличенное сродство к участку II определяет преимущества телитромицина против макролидчувствительных штаммов. Кроме того, телитромицин обладает в 20 раз более сильным аффинитетом, чем макролиды и линкозамиды к V участку названной субъединицы рибосом. Именно этот механизм обеспечивает высокую антимикробную активность против штаммов микробов, которые стали резистентны к макролидам и линкозамидам посредством модификации V участка.

Фармакологический эффект – бактериостатический, но на Гр. «+» кокки телитромицин влияет бактерицидным образом.

Спектр действия – широкий. Телитромицин влияет на Гр. «+» кокки (пневмококки, включая резистентные к пенициллинам, макролидам и линкозамидам; энтерококки, включая ванкомицинрезистентные *Eni. faecium*; стафилококки, включая метициллинрезистентные; стрептококки), гемофильные палочки, маракселлы, микоплазмы, хламидии, легионеллы, слабо – нанейссерии.

Вторичная резистентность – развивается медленно, отсутствует перекрестная устойчивость между кетолидами и другими антибиотиками.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь. Он хорошо всасывается, стабилен в кислой среде желудка. У него высокая проникающая способность в респираторные ткани и секрет бронхиальных желез, в ткани и жидкости среднего уха, синусов, а также в миндалины. Кратность назначения – 1 раз в сутки (в дозе 800 мг).

О взаимодействии с другими препаратами – данных нет.

Нежелательные эффекты – препарат токсичен.

Показания к применению: среднетяжелые и тяжелые внебольничные пневмонии, обострение хронического бронхита, острый синусит, острый тонзиллофарингит.

3.1.8. АМИНОГЛИКОЗИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

Выделяют четыре поколения (или генерации) аминогликозидных антибиотиков:

Первое поколение: *стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин.*

Второе поколение: *гентамицин (гарамцин).*

Третье поколение: *тобрамицин (небцин, бруламицин, обрацин), сизомицин, амикацин (амикин, биклин), нетилмицин (нетиллин, нетромицин).*

Четвертое поколение: *изепамицин (исепацин).*

В основу их классификации положены спектр действия и особенности возникновения вторичной резистентности микроорганизмов к ним.

Фармакодинамика. Аминогликозидные антибиотики обладают способностью нарушать: 1) структуру и функцию цитоплазматической мембраны и 2) синтез белка на уровне 30-S-субъединицы рибосом. **Фармакологический эффект** данной группы антибиотиков оценивают как **бактерицидный**.

Спектр действия – широкий. Они влияют на Гр. «-» палочки (эшерихии, клебсиеллы, сальмонеллы, шигеллы, протей, серрации, иерсинии, маракселлы,

энтеробактер, гемофильные палочки) и **Гр.«+» кокки** (золотистые и эпидермальные чувствительные к метицилину стафилококки). Кроме того, к **гентамицину** чувствительны мелкие Гр. «-» коккобактерии франциселлы (возбудители туляремии); к **стрептомицину и канамицину** – микобактерии туберкулеза; к мономицину – дизентерийные амебы, лейшмании и трихомонады.

Все аминогликозиды второго и третьего поколений, в отличие от первого, влияют на *Pseudomonas aeruginosa*.

Особое место среди аминогликозидных антибиотиков занимает недавно появившийся в медицинской практике препарат под названием изепамицин (исепацин). Его можно отнести к аминогликозидам четвертого поколения. Он оказывает действие, дополнительно к ранее перечисленным микроорганизмам, на ацинетобактер, цитробактер, аеромонас, морганеллы, листерии и нокардии.

Второй критерий деления аминогликозидов на поколения – возникновение *вторичной резистентности микроорганизмов* к ним. Один из важнейших механизмов резистентности – выработка бактериями ферментов, разрушающих антибиотики. Обнаружено три вида ферментов, разрушающих аминогликозидные антибиотики: ацетилтрансферазы, фосфотрансферазы, нуклеотидилтрансферазы (или аденилилтрансферазы).

Ацетилтрансферазы действуют на аминогруппы, а фосфотрансферазы и нуклеотидилтрансферазы – на гидроксильные группы молекулы аминогликозида. Действие ферментов (соответственно ацетирование, фосфорилирование и аденилирование) приводит к такому изменению структуры молекулы антибиотика, которое не позволяет ему связываться с бактериальной рибосомой, в результате чего синтез белка не ингибируется и бактериальная клетка сохраняет жизнеспособность.

Препараты первой генерации подвергаются воздействию 15 энзимов, второй генерации – 10 энзимов, а третьей и четвертой генераций – лишь трех. Поэтому, например, если аминогликозиды третьего поколения оказались неэффективны, то нет смысла назначать препараты второго, а тем более первого поколения.

В настоящее время можно считать доказанным, что невозможно синтезировать аминогликозид, не подвергающийся инактивации бактериальными ферментами, так как существует определенная связь между наличием в молекуле антибиотика модифицируемых функциональных групп и его антибактериальной активностью.

Вторичная резистентность у микроорганизмов к аминогликозидам **развивается быстро** – «стрептомициновый» тип резистентности. В ходе лечения количество типов ферментов, разрушающих антибиотики, быстро увеличивается. Поэтому курс их назначения должен быть коротким (5–7 дней). Длительные курсы лечения аминогликозидными антибиотиками возможны только при комбинированной терапии с другими противомикробными препаратами.

Фармакокинетика. У всех аминогликозидов она примерно одинаковая.

Главные пути введения: внутримышечно, если у больного нет серьезных гемодинамических нарушений; внутривенно – медленно болюсно (в течение 5–7 минут) или капельно (в течение 30–60 минут), но не струйно, так как у препаратов узкий терапевтический диапазон; эндолимфатически; местно (в виде мазей и линиментов); эндотрахеальные инстилляци и внутрь.

Молекулы аминогликозидных антибиотиков высокополярны, а значит плохо растворяются в липидах, что во многом и определяет их фармакокинетику.

Биоусвоение антибиотиков из желудочно-кишечного тракта и бронхов составляет 1–5%, т. е. они практически не всасываются и можно рассчитывать только на их местное действие. Однако при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта биоусвоение препаратов увеличивается во много раз, достигая 10–20%.

Связывание аминогликозидов с белками плазмы крови колеблется от 10 до 30%. Исключением являются капамицин и тобрамицин, которые практически не связываются с белками крови. Объем распределения равен 0,15–0,3 л/кг, поэтому препараты в основном находятся в плазме крови и во внесклеточной жидкости (кроме ликвора). При передозировке или кумуляции аминогликозидов можно с успехом применять гемодиализ или перитонеальный диализ. Внутри клеток препараты не проникают, что ограничивает их возможности влиять на внутриклеточные микроорганизмы. Данные антибиотики в минимальном количестве попадают и в молоко, а оказавшись в кишечнике здорового ребенка практически не всасываются. Тем не менее необходимо отказаться от кормления грудью, так как велика опасность появления у ребенка дисбактериоза.

Однако есть ткани, в которые аминогликозидные антибиотики проникают хорошо. Для транспорта высокополярных веществ через гистогематические барьеры и клеточные мембраны необходима энергия, которой образуется значительно больше в тканях и органах с интенсивным кровоснабжением. Поэтому аминогликозиды **легко проходят через плаценту** (их концентрация в крови плода составляет 50% от уровня в крови матери), попадают в ткани внутреннего уха и коркового слоя почек. Их накоплению в тканях последних способствует наличие в клетках специальных лигандинов – полифосфатидилинозитидов, которые связывают и таким образом задерживают антибиотики. Концентрация аминогликозидов во внутреннем ухе и почках может в 10 раз и более превышать их уровень в плазме крови.

Время возникновения максимальной концентрации антибиотиков в крови при внутримышечном и эндолимфатическом введении через 0,5–1 час.

Время сохранения терапевтической концентрации – около 8 часов. Поэтому кратность их назначения составляет 3 раза в день*.

Аминогликозиды **не подвергаются биотрансформации. Они почти полностью выводятся почками в неизменном виде. Препараты эффективны в щелочной среде.** Экскреция печенью составляет лишь 1–2%. Однако в тех случаях, когда препараты назначают внутрь, основное их количество (80–90%) выделяется из организма с калом.

Период полужизни из крови аминогликозидных антибиотиков составляет 2–2,5 ч. Однако у детей первого месяца жизни он может быть до 12–18 ч,

* Исключение составляют изепамицин, который назначают 1 (взрослым) или 2 (детям от 1 месяца до 12 лет) раза в день, а также амикацин, который вводят 2 раза в день. В настоящее время изучают возможность 1–2-х разового введения в день и других аминогликозидных антибиотиков третьего поколения, например нетилмицина. При этом дозу препаратов увеличивают.

поэтому им препарат вводят 1–2 раза в сут. Период полуэлиминации увеличивается в 7 раз и более при почечной недостаточности, поэтому требуется обязательная коррекция режима дозирования по клиренсу эндогенного креатинина. Тем более что **это препараты очень узкого терапевтического диапазона.**

Клиренс эндогенного креатинина рассчитывают по уровню креатинина в плазме крови (см. гл. 1), после чего по специальным таблицам, номограммам или с помощью формул проводят коррекцию режима дозирования. Например, поддерживающую дозу аминогликозидного антибиотика определяют по формуле:

$$\text{Доза поддерживающая} = \frac{\text{Доза рассчитанная} \times \text{Cl}_{\text{кр.}} \text{ больного (мл/мин)}}{\text{Cl}_{\text{кр.}} \text{ в норме (мл/мин)}}$$

Причем доза первого, стартового введения, — обычная, рассчитанная на массу больного.

Можно определить дозу аминогликозида или кратность его назначения и по уровню креатинина в крови. Например,

$$\text{Доза поддерживающая} = \frac{\text{Доза рассчитанная} \times \text{Идеальная масса тела (кг)}}{\text{Концентрация креатинина (мг/100 мл)}}$$

Интервал (в часах) между инъекциями = Концентрация креатинина (мг/100 мл) × 8,

где 8 — эмпирический коэффициент; для амикацина и канамицина эмпирический коэффициент равен 9.

Необходимо подчеркнуть, что период полуэлиминации аминогликозидов из тканей внутреннего уха и почек значительно больше и может достигать до 350 часов и более. Следовые концентрации антибиотиков в крови больных после их отмены обнаруживают на протяжении 2-х недель, а иногда и дольше. Поэтому повторный курс аминогликозидов нельзя проводить в течение 2-х (а лучше 4-х) недель после последнего приема антибиотиков данной группы, так как слишком велика опасность возникновения нежелательных эффектов (см. ниже).

Взаимодействие аминогликозидов с препаратами из других групп. Аминогликозиды нельзя смешивать в одном шприце с пенициллинами, цефалоспорины, гепарином, левомицетином, сукцинатом (выпадают в осадок).

Во время приема аминогликозидов, и в течение 2-х (а лучше 4-х) недель после их последнего введения нельзя назначать:

1) ототоксичные препараты — фуросемид, этакриновую кислоту, полимиксины, гликопептиды и др.;

2) нефротоксичные препараты — метициллин, урсидо- и карбоксипенициллины, полимиксины, ванкомицин, цефалоспорины первого поколения, ацикловир, ганцикловир, амфотерицин В, препараты платины и золота, декстраны (полиглюкин, реополиглюкин), индометацин и др.

Нежелательные эффекты

I. *Ототоксичность* (10–25%). Аминогликозиды накапливаются в наружных и внутренних волосковых клетках кортиевого органа, приводя к их дегенера-

тивным изменениям. Одновременно возникают дегенеративные изменения и афферентных нервных окончаний во внутреннем ухе.

Стрептомицин и гентамицин в первую очередь вызывают вестибулярные расстройства (изменяется походка и т. п.). Другие антибиотики – кохлеарные расстройства (глухоту, а у детей до 1 года глухонемоту).

Вначале нарушается восприятие высоких частот (более 4000 Гц), что можно обнаружить аудиометрически. В дальнейшем наступает необратимое ограничение слуха, которое становится заметным для пациента.

Наибольшая опасность возникновения данного осложнения при парентеральном использовании неомидина, мономицина, канамицина и амикацина.

II. Нефротоксичность (8–26%).

Аминогликозиды накапливаются в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, вызывая разрушение лизосом, нарушение функции многих ферментов (Na^+ , K^+ -АТФазы, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов и др.). Возникает клиника интерстициального нефрита: нарушается конационная функция почек, в моче появляется белок и лейкоциты.

Осложнение носит обратимый характер, если не произошло наслоение на уже имеющуюся патологию почек.

Наиболее опасны: гентамицин, амикацин, канамицин, тобрамицин.

Условия, способствующие возникновению ототоксичности и нефротоксичности:

1. Длительное превышение (даже незначительное) терапевтической концентрации препарата в плазме крови. Механизм захвата антибиотика в тканях внутреннего уха и почек носит насыщаемый характер, поэтому требуется время для его накопления. Кстати, это еще одна из причин, объясняющих необходимость проведения коротких курсов лечения аминогликозидами.

2. Заболевания почек, а также сердечно-сосудистой системы, приводящие к кумуляции препаратов. Из-за аналого-физиологических особенностей этих систем также нужна большая осторожность при использовании аминогликозидов у недоношенных новорожденных, новорожденных и людей пожилого возраста. Однако у детей до 3-х месяцев жизни опасность возникновения нефротоксичности значительно меньше, чем у взрослых, так как механизм захвата антибиотика щеточной каемкой эпителия почек еще недостаточно развит.

3. Заболевания, облегчающие поступление антибиотиков в ликвор внутреннего уха (отит, менингит, родовая травма, гипоксия в родах и т. п.).

4. Назначение ото- и нефротоксичных препаратов (см. выше).

В случаях высокой опасности возникновения ототоксичности больному профилактически назначают тримин, кокарбоксилазу, пантотеновую и аденозинтрифосфорную кислоты. Для профилактики нефротоксичности назначают фосфомицин, обладающий способностью стабилизировать лизосомальные мембраны. Однако эффективность названных препаратов низкая.

III. *Нервно-мышечный блок приводит к слабости диафрагмальной и других дыхательных мышц, что может привести к параличу дыхания.*

Аминогликозиды, вмешиваясь в синтез белков, понижают синтез и чувствительность N-холинорецепторов к ацетилхолину на пре- и постсинаптических мембранах.

Условия, способствующие возникновению нервно-мышечного блока:

1. Создание токсической (в 8–10 раз больше терапевтической) концентрации препарата в плазме крови.

2. Наличие наследственной или приобретенной предрасположенности к нарушению нервно-мышечной передачи (миастения и т. п.).

3. Назначение аминогликозидов недоношенным новорожденным и новорожденным. В силу онтогенетических особенностей у них невелики запасы ацетилхолина в пресинаптических окончаниях, и при поступлении возбуждения его меньше освобождается в синаптическую щель, создавая в ней меньшую (чем у взрослых) концентрацию. Кроме того, у детей раннего возраста выше активность ацетил- и бутирилхолинэстераз, разрушающих ацетилхолин.

4. Назначение миорелаксантов, препаратов магния, антидепрессантов, линкомицина и клиндамицина.

В случае возникновения паралича дыхания проводят гемодиализ или перитонеальный диализ, назначают внутривенно **кальция хлорид и прозерин**. Последний вводят на фоне внутривенной инъекции атропина через 1–2 минуты после учащения пульса.

IV. Нарушение всасывания из кишечника.

Аминогликозиды угнетают транспортные механизмы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Это препятствует нормальному усвоению аминокислот, сахаров, жирных кислот и прочих ингредиентов пищи, что может привести к мальабсорбции. При этом нарушается всасывание некоторых лекарств, например дигоксина, феноксиметилпенициллина и некоторых других.

V. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, отек.

VI. Полиневриты.

VII. Флебиты – при внутривенном введении антибиотиков.

Показания к применению. Аминогликозиды – препараты, которые следует назначать только при тяжелых заболеваниях, вызванных Гр. «–» бактериями и стафилококками. **Это токсичные препараты с малой шириной терапевтического действия.** Поэтому обязательными условиями их назначения являются следующие: строгий расчет дозы на массу тела и соблюдение режима дозирования; проведение терапевтического мониторинга; определение уровня креатинина в плазме крови; проведение аудиометрии и контроль функции вестибулярного аппарата, включая проведение специальных проб до и во время лечения.

1. *Осложненные инфекции мочевыделительной системы* (острый пиелонефрит, паранефрит, уросепсис, карбункул почки). При этом мочу больных рекомендуется подщелачивать для повышения эффективности аминогликозидов.

2. *Осложненные внутрибрюшинные инфекции* (перитонит, абсцесс в брюшной полости и т. п.).

3. *Осложненные инфекции респираторного тракта* (плевропневмонии и т. п.). Следует подчеркнуть, что аминогликозиды практически не проникают в бронхиальный секрет, поэтому внутримышечные (или внутривенные) инъекции необходимо комбинировать с введением препарата в виде аэрозоля или путем инстилляций раствора непосредственно в просвет бронхов с частотой 4–6 раз в сутки. Для борьбы с *Ps. aeruginosa* (например, при муковисцидозе) дополни-

тельно к базовой терапии ингаляционно вводят *тоби* или *брамитоб* (высококонцентрированные растворы тобрамицина).

4. *Септицемия, эндокардит* (особенно вызванные стафилококком).

5. *Менингиты*. В этом случае препарат вводят эндолюмбально или даже интравентрикулярно, так как аминогликозиды не проникают в достаточном количестве даже через измененный гематоэнцефалический барьер.

6. *Остеомиелит*.

7. *Бессимптомный амёбиоз* (применяют только мономицин).

К числу относительных показаний для аминогликозидных антибиотиков можно отнести следующие:

1. *Санация кишечника при подготовке больного к операции на органах брюшной полости; при селективной деконтаминации кишечника в отделениях интенсивной терапии и для лечения кишечных инфекций*. В последнем случае надо быть особенно осторожным, так как биоусвоение препаратов у таких больных значительно увеличено, больной обезвожен, изменены реологические свойства крови, повышена опасность тромбообразования, снижена функция почек.

2. *Инфекционные заболевания у больных с поражением печени*, так как аминогликозиды не подвергаются биотрансформации в печени и не экскретируются данным органом.

3. *Больные с выраженными аллергическими реакциями на бета-лактамы* антибиотики.

3.1.9. ПОЛИМИКСИНЫ

К данной группе антибиотиков относят: *полимиксин М, полимиксин В (аэроспорин, полмикс, бацитлоспорин)* и *полимиксин Е (колистин)*.

Фармакодинамика. Полимиксины нарушают структуру и функцию цитоплазматической мембраны. **Они действуют как на делящиеся, так и на находящиеся в стадии покоя микроорганизмы.** **Фармакологический эффект — бактерицидный.**

Спектр действия — узкий. Полимиксины **влияют только на некоторые Гр. «—» палочки** (псевдомонады, клебсиллы, энтеробактер, гемофильные палочки, иерсинии, эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, бордетеллы, холерный вибрион).

Фармакокинетика. Полимиксины — высокополярные вещества.

Полимиксин М назначают внутрь или местно; его биоусвоение из желудочно-кишечного тракта составляет 1–2%. Однако при инфекционных заболеваниях кишечника, наличии эрозий или язв его биоусвоение может увеличиться до 10–15%, что необходимо учитывать, так как терапевтический диапазон этих препаратов крайне мал.

Полимиксины В и Е вводят внутримышечно, внутривенно, эндолюмбально, в полости, а также в форме аэрозоля в легкие.

Связывание препаратов белками крови незначительно.

При внутримышечном введении максимальная концентрация антибиотика в плазме крови возникает через 2 часа (у новорожденных — через 1 час).

У полимиксинов мал объем распределения. Они плохо проникают в плевральную, перитонеальную и асцитическую жидкости. Даже при менингите

практически не попадают в ликвор. Для создания необходимой концентрации требуется их введение непосредственно в очаги инфекции (в полости плевры, брюшины, суставов) или эндолюмбально.

В печени подвергается биотрансформации лишь 2–4% препарата.

Циркулирующий в крови полимиксин на 90% выводится почками в неизменном виде, создавая очень высокую концентрацию в моче. Но активность его в моче зависит от ее pH. **Препарат эффективен только в кислой среде.**

Период полуэлиминации из крови полимиксинов В или Е равен 3,5–4 часам. Кратность назначения препаратов 3–4 раза в день. Однако при почечной недостаточности период полуэлиминации может увеличиваться до 6–35 часов, что требует коррекции режима дозирования. У новорожденных (только по жизненным показаниям!!) полимиксины надо вводить с кратностью 1 раз в день (иногда 1 раз в 2 дня).

Взаимодействие полимиксинов с препаратами из других групп. Полимиксины В и Е нельзя вводить в одном шприце с гепарином, так как происходит их химическое взаимодействие и выпадение осадка.

Совместное их назначение с миорелаксантами (дитилином, тубокурарином и др.), препаратами магния, аминогликозидными антибиотиками, тетрациклинами, левомецетином может привести к нарушению нервно-мышечной передачи; одновременное введение с нефротоксичными средствами (цефалоспорины первого поколения, ванкомицином, индометацином и др.) – к повреждению почек.

Нежелательные эффекты

1. *Нейротоксичность*: нарушение нервно-мышечной передачи (мышечная слабость, нарушение дыхания); периферические нейропатии (зуд в области рта, глаз, языка); нарушение зрения, речи, слуха; сонливость и раздражительность.

2. *Нефротоксичность*: в моче появляются белок, цилиндры, эритроциты. Может возникать олигурия и повышаться уровень мочевины в крови, а также нарушаться электролитный баланс (гипокальциемия, гипокалиемия).

3. При приеме внутрь – *боли в эпигастрии, тошнота, анорексия.*

При внутримышечном введении – *боль в месте инъекции*, при внутривенном – *флебит*. При введении препарата в форме аэрозоля – существует опасность появления *бронхоспазма*.

4. Редко – *тромбоцитопения*.

Показания к применению. **Полимиксины – высокотоксичные препараты с малой шириной терапевтического действия.** Эти препараты должны применяться строго по жизненным показаниям. Особенно опасно их назначать детям до 12 лет и людям пожилого возраста. Длительность лечения не более 5–7 дней.

1. *Кишечные инфекции*, поражающие как тонкую, так и толстую кишку, а также при селективной деконтаминации кишечника в отделениях интенсивной терапии.

2. *Пневмонии, сепсис, эндокардит* и т. п., чаще вызванные синегнойной палочкой, клебсиеллами или энтеробактером.

3. *Для обработки гноящихся ран, ожогов; для лечения гнойных отитов, конъюнктивитов* и пр. (назначают местно).

4. *Осложненные инфекции мочевыделительной системы.* Применяют редко, так как велика опасность повреждения почечной ткани.

3.1.10. ЛЕВОМИЦЕТИН

Левомицетин (хлорамфеникол)⁶ – синтетический антибиотик, идентичный естественному антибиотику, продуцируемому специальным грибом.

Наиболее часто используют следующие препараты левомицетина: левомицетин-основание, левомицетин-стеарат, левомицетин-пальмитат, левомицетин-сукцинат.

Фармакодинамика. Левомицетин ингибирует синтез белка на уровне 50-S-субъединицы рибосом. **Фармакологический эффект – бактериостатический.**

Спектр действия – очень широкий. Причем на некоторые микроорганизмы, высокочувствительные к левомицетину, антибиотик оказывает бактерицидный эффект: гемофильная палочка типа «Б», пневмококки, некоторые штаммы менингококков. На другие микроорганизмы он влияет бактериостатически (Гр. «+» и Гр.«-»)–микробы, анаэробы, риккетсии, хламидии, микоплазмы и др.). Среди резистентных к нему микроорганизмов надо отметить следующие: стафилококки, энтерококки, коринсбактерии, *Ps. aeruginosa*, цитобактер, энтеробактер, ацинетобактер, серрации, протей (индол-продуцирующий), микобактерии туберкулеза и лепры, *Cl. difficile*, простейшие и грибы.

Вторичная резистентность микроорганизмов к левомицетину развивается медленно и не имеет перекрестного характера с другими группами антибиотиков. Однако вторичная устойчивость к левомицетину возникает быстро у некоторых штаммов шигелл (Зонне, Флекснера 2а).

Фармакокинетика. Левомицетин – основание, а также его эфиры со стеариновой и пальмитиновой кислотами назначают внутрь. Левомицетин-сукцинат вводят внутривенно (реже внутримышечно или в форме аэрозоля в легкие). Левомицетин-основание можно назначать через прямую кишку.

Из желудочно-кишечного тракта левомицетин-основание очень хорошо всасывается, причем этому не мешают ни воспаления слизистой оболочки (диарея), ни наличие пищевых масс в кишечнике. Его биоусвоение – более 90%. Однако этот препарат очень горький и может вызвать рвоту. Левомицетин-стеарат и пальмитат не горькие по вкусу, но левомицетин всасывается только после гидролиза эфиров под влиянием липаз (эстераз) поджелудочной железы или слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Левомицетин-сукцинат, введенный парентерально, первоначально не активен и плохо проникает в ткани, так как это водорастворимый препарат. Поэтому в крови необходимо его превращение в левомицетин-основание. Происходит это под влиянием гидролаз, вырабатываемых печенью, почками и легкими.

Следует отметить, что активность липаз в кишечнике, как правило, выше активности гидролаз в крови. Активность ферментов зависит от возраста. Например, известно, что активность липаз у новорожденных и детей до 3 месяцев жизни крайне низка. Поэтому всасывание из кишечника происходит медленно, и максимальная концентрация антибиотика в плазме крови возникает лишь через 10–12 часов. После 5 месяцев жизни всасывание его происходит с такой же скоростью, как и у взрослых. Кроме этого, их активность зависит от индивиду-

⁶ Хлорамфеникол – генерическое название препарата.

альных особенностей пациентов (сопутствующая патология и т. п.), поэтому скорость и полнота гидролиза в кишечник и крови имеют большие индивидуальные различия.

Следовательно, строго рассчитанная вводимая доза левомицетина не гарантирует получение четкой концентрации препарата в плазме крови, а широта терапевтического действия у препарата мала, поэтому при его назначении необходимо проводить терапевтический мониторинг.

Интересно, что время возникновения максимальной концентрации в крови (в среднем через 1 час) и ее величина при энтеральном и парентеральном пути могут быть равны, а в некоторых случаях даже больше при приеме внутрь. Поэтому назначение левомицетина через рот предпочтительнее, чем внутривенное введение. Однако при менингите, когда из-за рвоты, судорог или бессознательного состояния прием антибиотика внутрь невозможен, начинают с парентерального введения, но как можно скорее переходят на назначение внутрь.

Связывание с белками плазмы крови равно 50–60% (у новорожденных 30–40%). Левомицетин-основание хорошо и быстро проникает в различные ткани и жидкости (цереброспинальную, плевральную, внутриглазную, синовиальную, перитонеальную, асцитическую, слону, молоко). Препарат обнаруживают в высоких концентрациях внутри клеток (поэтому он широко эффективен при риккетсиозах, бруцеллезе и других внутриклеточных инфекциях), в мозговой ткани (где его концентрация может быть значительно больше, чем в плазме крови), в абсцессах мозга, в тканях глаза (кроме хрусталика). Он легко проникает через плацентарный барьер к плоду, поэтому беременным его назначать нельзя.

Следует подчеркнуть, что концентрация левомицетина-основания в спинномозговой жидкости (как и в крови – см. выше) больше при приеме препарата внутрь, чем при его внутривенном введении. По-видимому, это связано: 1) с медленным превращением левомицетина-сукцината в основание, так как активность гидролаз в почках и печени, как уже было сказано, ниже, чем в кишечник; 2) быстрым выведением водорастворимого левомицетина-сукцината в неизменном виде почками (около 60% от введенного количества за сутки).

Время сохранения терапевтической концентрации левомицетина-основания в плазме крови 6–8 часов, поэтому кратность назначения любым путем 4 раза в сутки с 1 месяца жизни. В первые 2 недели – препарат вводят 1 раз в сутки, с 3 недели – 2 раза в сутки, что связано с незрелостью ферментных систем печени.

Левомицетин-основание на 90% подвергается биотрансформации в печени, где после предварительного превращения нитрогруппы в аминогруппу происходит присоединение остатка глюкуроновой кислоты с образованием водорастворимого (неактивного) метаболита, который в основном экскретируется почками. Только 10% активного основания выводится с мочой, создавая в ней противомикробные концентрации.

Период полуэлиминации левомицетина из крови у взрослых равен 2,3 часа, у детей младшего возраста он больше. При почечной недостаточности происходит кумуляция левомицетина в неактивной форме, поэтому необходимости снижать дозу нет. При заболеваниях печени тоже происходит накопление препарата, но в активной форме, поэтому нужен мониторинг для коррекции режима дозирования или назначают другой антибиотик.

Взаимодействие левомицетина с препаратами из других групп. Левомицетин нельзя вводить в одном шприце с макролидами, пенициллинами, карбапенемами, аминогликозидами (выпадают в осадок).

Левомицетин плохо комбинируется с другими антибиотиками: либо возникает антагонизм с макролидами, линкозамидами, фузидином, так как они влияют на одну и ту же 50-S-субъединицу рибосом, или с бета-лактамными антибиотиками, так как нарушается митоз микробных клеток; либо происходит суммация нежелательных эффектов при комбинации с тетрациклинами, аминогликозидами, полимиксинами и др.

Левомицетин можно одновременно назначать с ампициллином или амоксициллином при менингите, вызванном менингококком, пневмококком или гемофильной палочкой, на которые он влияет бактерицидно.

Нельзя комбинировать левомицетин с лекарствами, увеличивающими опасность возникновения его побочных эффектов. Это гематотоксические средства (сульфаниламиды, пиразолоны, цитостатики и т. п.), гепатотоксические препараты (амфотерицин В, гризеофульвин, парацетамол и т. п.), препараты железа, которые приводят к капилляротоксикозу.

Левомицетин нарушает биотрансформацию в печени (за счет связывания в ней некоторых цитохромов Р-450) целого ряда лекарств (бутамида, теофиллина, дикумарина, бензодиазепинов, дифенина, фенобарбитала), что приводит к их накоплению в организме.

Левомицетин уменьшает эффективность циклофосфамида, так как не происходит его превращение в печени в активный метаболит, который и вызывает лечебный, противоопухолевый эффект.

При совместном введении с маннитолом, этакриновой кислотой, гидрохлортиазидом, клопамидом увеличивается экскреция левомицетина с мочой.

Нежелательные эффекты. Левомицетин – **токсичный препарат с малой широтой терапевтического действия.** При этом следует отметить большие индивидуальные особенности его переносимости.

1. Миелотоксическое действие.

Через 3–5 дней после приема левомицетина может произойти угнетение эритроцитарного роста кроветворения, что приведет к анемии. Через 10–14 дней можно получить угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, что сопровождается лейкопенией (меньше 4 тыс./мл), нейтропенией (меньше 500/мкл) и тромбоцитопенией (меньше 25 тыс./мл). После отмены препарата костно-мозговые депрессии исчезают через 2–3 недели; это преходящие реакции, они дозо- и времязависимые. Но с частотой 1:24 000–1:40 000 встречаются люди с особой генетической предрасположенностью к образованию опасных токсических метаболитов из левомицетина. У них левомицетин в любой дозе, введенный даже однократно, может вызвать тяжелые необратимые реакции: тотальную гипопластическую анемию, агранулоцитоз. Причем эти реакции могут развиваться сразу; чаще они возникают через 2–5 недель, а иногда через 3–6 месяцев.

Нельзя применять левомицетин необоснованно длительно и повторно! Нельзя назначать левомицетин детям, имеющим исходную костно-мозговую депрессию!

2. Острый лекарственный гемолиз – генетически детерминированная реакция; возникает у людей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. После приема левомицетина больной желтеет, так как непрямой билирубин не успевает конъюгироваться, одновременно снижается число эритроцитов, уровень гемоглобина, но активность трансаминаз в крови остается в пределах нормы.

3. Негемолитическая анемия – генетически детерминированная реакция; возникает у людей с дефицитом уридиндифосфоглюкуроновой трансферазы. После приема левомицетина больной желтеет, так как нарушается конъюгирование непрямого билирубина, но признаков гемолиза нет, активность трансаминазы в крови в пределах нормы.

4. Железодефицитная анемия, гипотрофия, миодистрофия – результат ингибирования левомицетином фермента митохондрий – феррохслатазы. Этот энзим способствует включению железа в структуру гема. Поэтому снижается активность геминных ферментов тканей, возникает анемия. Необходимо подчеркнуть, что железа в крови достаточно, общая железосвязывающая способность плазмы крови равна «0», поэтому введение препаратов железа крайне опасно!

5. «Серый» коллапс возникает у недоношенных новорожденных, новорожденных и детей первых 2–3 месяцев жизни при создании концентрации левомицетина в крови более 50 мкг/мл. Механизм возникновения данного осложнения – нарушение синтеза и функционирования дыхательных ферментов в митохондриях преимущественно миокарда. Это осложнение – следствие отравления неметаболизированным левомицетином. Начинается оно на 1–4 день после начала применения данного антибиотика. У ребенка падает температура ниже нормы, отмечают вздутие живота, рвоту, дыхательные расстройства (дистресс), сопровождаемые тяжелым метаболическим ацидозом, с трудом устранимым. В течение 12 часов появляются серая окраска кожи, сердечно-сосудистый коллапс. При отсутствии помощи летальный исход наступает в течение 2–3 суток у 40–60% детей.

6. Сравнительно редко при приеме левомицетина могут возникнуть: а) кожно-аллергические реакции; б) периферические невриты, сопровождаемые жжением, онемсением конечностей, пульсацией, в частности, у детей с муковисцидозом может быть неврит зрительного нерва, при этом снижается острота зрения и восприятие цвета (красного и зеленого), появляется «размазывание» предметов; в) диспепсические расстройства и аноректальный синдром (при использовании левомицетина в свечах); г) дисбиоз; д) синдром Яриша–Герксгеймера (эндотоксический шок, связанный с одновременной гибелью большого количества сальмонелл и др. Гр. «–» бактерий); е) колитный синдром; ж) замедление заживления ран; з) алопеция и др.

Показания к применению^{*}. Левомицетин следует назначать только при тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными к нему возбудителями. Важно, что он хорошо проникает в различные труднодоступные ткани и жидкости организма. Препарат токсичен, поэтому обязательные условия его назна-

* У детей до трех лет жизни левомицетин применяют только по жизненным показаниям.

чения – строгий расчет дозы на массу тела и соблюдение режима дозирования, продолжительность курса лечения до 10–14 дней; проведение терапевтического мониторинга; оценка функционального состояния печени (определение уровня непрямого билирубина и т. п.); осуществление гематологического контроля до, в процессе и после лечения; необходимо 1 раз в 3–4 дня определять число ретикулоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и количество гемоглобина; необходимо исключить левомицетин из терапии больных с наличием грибковых заболеваний, так как уменьшая утилизацию железа и угнетая иммунитет, он будет способствовать размножению микроорганизмов.

1. *Бактериальный менингит* (гемофильный, менингококковый и пневмококковый), абсцесс мозга.

2. *Системный сальмонеллез* (тифоидная лихорадка).

3. *Риккетсиозы.*

4. *Внутриглазная инфекция; инфекции кожи и мягких тканей.*

5. *Иерсиниоз.*

6. *Реактивный артрит, болезнь Рейтера* (подробно см. Тетрациклины).

7. *Дизентерия, бруцеллез, туляремия.*

8. *Эрлихиоз, гранулоцитарный анаплазмоз, мелиоидоз.*

9. *Респираторные инфекции.* В этом случае применяют специальный комбинированный препарат левомицетина – *тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат*. Его назначают в виде аэрозоли и интратрахеальных инстилляций. В дыхательных путях названный препарат гидролизуется в N-ацетилцистеин и тиамфеникол. N-ацетилцистеин облегчает проникновение тиамфеникола в слизь и в более дистальные отделы дыхательных путей. У тиамфеникола в отличие от левомицетина, нитрогруппа заменена на метилсульфоновую, что создает существенную разницу в его метаболизме, т. е. не образуется после восстановления нитрогруппы – нитродериват, обладающий миелотоксическим действием.

3.1.11. ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Тетрациклины делят на следующие группы:

– естественные – *окситетрациклин (террамицин), тетрациклин;*

– полусинтетические – *метациклин (рондомицин), доксициклин (вибрамицин, юнидокс солютаб), миноциклин (миноцин).*

Полусинтетические тетрациклины отличаются от естественных особенностями их фармакокинетических характеристик.

Применявшиеся ранее препараты тетрациклиновой группы – хлортетрациклин, морфоциклин и некоторые другие исключены из номенклатуры лекарственных средств.

Фармакодинамика. Тетрациклины нарушают синтез белка на уровне 30-S-субъединицы рибосом.

Фармакологический эффект – бактериостатический.

Спектр действия – очень широкий и для всех тетрациклинов одинаковый. Среди резистентных к ним микроорганизмов надо отметить следующие: стафилококки, энтерококки, коринебактерии, *Ps. aeruginosa*, *Ps. ceratia* и *Xanthomonas maltophilia*, цитобактер, энтеробактер, ацинетобактер, протей (ин-

дол-продуцирующий), ссрации, микобактерии туберкулеза и лепры, *Cl. difficile*, бактериоды, гемофильная палочка типа «b», простейшие (кроме амёб) и грибы.

Другими словами, спектр действия тетрациклинов близок к спектру действия левомицетина. Главное отличие спектра – тетрациклины не влияют на бактериоды, гемофильную палочку типа «b», *Ps. ceracia* и *Xanthomonas maltophilia*.

Доксициклин влияет на геликобактер пилори.

Вторичная резистентность микроорганизмов к тетрациклинам развивается достаточно **медленно**. Она носит перекрестный характер в данной группе, т. е. если у микроорганизма появляется устойчивость к одному из тетрациклинов, то назначать другой бессмысленно. Исключением является только миноциклин.

Фармакокинетика. Все тетрациклины назначают внутрь, но окситетрациклин используют местно, тетрациклин можно вводить внутримышечно, доксициклин – внутривенно.

Биоусвоение из желудочно-кишечного тракта естественных тетрациклинов около 50%. Препараты лучше всасываются, если они приняты за **1–1,5 часа до еды или спустя 3 часа после приема пищи**; тетрациклины **нельзя запивать молоком**, поскольку они образуют невсасывающиеся комплексы с компонентами пищи, железом, алюминием, магнием, никелем и с кальцием, содержащимся в молоке. Биоусвоение полусинтетических тетрациклинов (доксициклина и миноциклина) приближается к 100%, при этом способность образовывать комплексы, уменьшающие их всасывание, у них значительно меньше.

Время возникновения максимальной концентрации в крови составляет при приеме внутрь 2–3 часа, при внутримышечном введении – 1–2 часа.

Связывание с белками плазмы крови существенно отличается у разных тетрациклинов, и этот показатель составляет для окситетрациклина 20%, тетрациклина – 40%, метациклина – 60%, **доксициклина – 95%** и миноциклина – 75% соответственно. Тетрациклины хорошо проникают в различные ткани и жидкости и накапливаются в них. Так, их концентрация в **ретикулоэндотелиальной системе, печени, желчи, легких, костях, почках, слизистой оболочке кишечника** может быть в 10–15 раз больше, чем в плазме крови; концентрация в плевральной, синовиальной и асцитической жидкостях составляет 50–100% от уровня препаратов в крови. Они хорошо (60–80% от концентрации в плазме крови женщины) **проникают в амниотическую жидкость**, что очень опасно для плода, и **в грудное молоко** (концентрация равна их уровню в крови матери), поэтому необходимо отказаться от кормления грудью.

Поскольку тетрациклины проникают внутрь клеток за счет пассивной диффузии и энергозависимого транспорта, они могут оказывать действие на внутриклеточных паразитов.

Значительно хуже тетрациклины попадают в ликвор (даже при менингите), в слезную жидкость, слюну и кожу. Исключением из этого правила является миноциклин.

Время сохранения терапевтической концентрации данных антибиотиков в крови, а следовательно, кратность их назначения соответственно равна: для окситетрациклина и тетрациклина 4–6 часов (препараты назначают 4 раза в день);

для метациклина 12 часов (частота приема 2 (3) раза в день); для доксициклина и миноциклина около 24 часов (кратность использования 1 (2) раза в день).

Элиминация тетрациклинов осуществляется с помощью почек и печени, но роль этих органов в удалении из организма разных препаратов группы существенно отличается.

Например, элиминация окситетрациклина, **тетрациклина и метациклина** на 50% происходит путем клубочковой фильтрации в неизменном виде (препараты эффективны в кислой среде) и на 50% с помощью печени за счет биотрансформации и экскреции с желчью в измененном и неизменном состоянии. Значительно отличается элиминация **доксициклина и миноциклина**, которые при необходимости на 90% удаляются из организма печенью с желчью. Поэтому доксициклин и миноциклин нельзя применять больным со сниженной функцией печени, но можно при почечной недостаточности.

Период полуэлиминации из крови для большинства тетрациклинов равен 6–12 часам; он больше только для доксициклина и миноциклина (16–18 часов). При почечной недостаточности период полуэлиминации для естественных тетрациклинов и метациклина может увеличиваться до 40–100 часов. Поэтому для них требуется корректировка режима дозирования.

Взаимодействие тетрациклинов с препаратами из других групп. Тетрациклины нельзя назначать через рот одновременно с антацидами, содержащими металлы; с препаратами железа, цинка, меди; с сердечными гликозидами, так как образуются не всасывающиеся комплексы и поэтому уменьшается усвоение антибиотиков на 20–25%. Необходимо принимать эти препараты в разное время, интервал должен быть не менее 2–3 часов.

Тетрациклины нельзя вводить в одном шприце с гепарином, барбитуратами, глюкокортикоидами, макролидами и многими другими препаратами (химическое взаимодействие).

Тетрациклины фармакологически несовместимы:

- 1) с пероральными антидиабетическими средствами, так как увеличивается их эффективность, возникает опасность гипогликемии;
- 2) с непрямыми антикоагулянтами, так как могут возникнуть геморрагии;
- 3) с миорелаксантами, препаратами магния, так как возрастает опасность серьезного нарушения нервно-мышечной передачи;
- 4) с аминогликозидами, так как возникает антагонизм;
- 5) с левомицетином, так как резко увеличивается опасность гемато- и гепатотоксичности.

Тетрациклины можно комбинировать с макролидами, есть даже готовые комбинации: *эрициклин* (окситетрациклин + эритромицин), *олететрин=сигмамицин=тетраолеан* (тетрациклин + олеандомицин). Однако в этом случае существует опасность гепатотоксичности.

Нежелательные эффекты. Тетрациклины – токсичные препараты, у них нет избирательности, они нарушают деление как микробных клеток, так и клеток макроорганизма.

1. В первую очередь происходит *повреждение быстроделющихся клеток*: угнетение кроветворения (тромбоцитопения, лейкопения, анемия); нарушение сперматогенеза, а также деления эпителиальных клеток кишечника (диспепсия,

эрозии, язвы, стоматит, глоссит, мальабсорбция) и кожи (дерматит, фотосенсибилизация).

Следует обратить внимание, что метациклин фотосенсибилизации не вызывает.

2. *Катаболическое действие* – нарушение белкового синтеза (гипотрофия, снижение резистентности к инфекции, нарушение нервно-мышечной передачи). Особенно велика опасность развития этого действия тетрациклинов у недоношенных новорожденных, новорожденных, беременных, людей пожилого возраста; больных, находящихся на длительной гормональной терапии; на фоне дистрофии и миастении.

3. *Гепатотоксичность* (уменьшается синтез альбуминов; акарбокситромбина, проконвертина и других белков; тормозится метаболизм билирубина и азотистых шлаков).

4. *Нарушение развития костей и зубов.* У детей может возникнуть синдром тетрациклиновых зубов прорезывания после 2-х лет, желтый цвет (цвет тетрациклинов), неправильная форма и расположение, часто карисс.

5. Быстрое внутривенное введение доксициклина (за счет связывания кальция в крови) может привести к возникновению *сердечной недостаточности, коллапсу.*

6. При длительном хранении тетрациклинов образуются эпиангидросоединения этих антибиотиков, которые могут нарушать функцию канальцев почек (синдром Фанкони). У таких больных появляются: *полиурия, постоянная жажда, ацидоз, протениурия, глюкозурия, аминокацидурия.*

Это тяжелое осложнение, при котором функция почек нормализуется иногда лишь через несколько месяцев интенсивной терапии. Поэтому просроченные тетрациклины применять нельзя.

7. У детей раннего возраста может повыситься *внутричерепное давление.* Возникают явления менингизма: тяжелые головные боли, рвота и т. п. Иногда – летальный исход. При появлении этого осложнения необходимо произвести пункцию и выпустить избыток ликвора (обычно он бывает стерильным).

8. *Дисбиоз, кандидоз, псевдомембранозный колит, колитный синдром.*

9. Миноциклин вызывает *вестибулярную ототоксичность* (тошноту, рвоту, головокружение, атаксию).

10. *Тератогенность.*

Показания к применению. Тетрациклины следует назначать только по данным антибиотикограммы, при устойчивости флоры к менее опасным препаратам. Курс лечения 5–7 дней.

Тетрациклины – **очень токсичные** плохо переносимые антибиотики, поэтому в связи с появлением в последнее время новых высокоэффективных и менее опасных препаратов показания к их использованию значительно сузились. Для тетрациклинов практически нет абсолютных показаний. У детей до 8 лет их назначают только по жизненным показаниям.

Обязательные условия назначения тетрациклинов следующие: 1) строгий расчет дозы на массу тела и соблюдение режима дозирования; 2) оценка функционального состояния печени, почек и кишечника; 3) осуществление гематологического контроля и контроля за свертывающей системой крови до, в про-

цессе и после лечения; 4) исключение из терапии беременных, больных с дистрофией и миастенией.

1. Особо опасные инфекции: холера, чума, сибирская язва, бруцеллез, туляремия, боррелиоз.

2. Риккетсиозы (сыпной тиф, пятнистая лихорадка, Ку-лихорадка и др.). Препараты выбора – доксициклин или миноциклин.

3. Остеомиелиты, инфекционные артриты (в том числе гонококковый артрит).

4. Хламидиоз, особенно важны тетрациклины при реактивных артритах и болезни Рейтера (уретро-окуло-синовиальном синдроме)¹.

5. Микоплазменная пневмония.

6. Урогенитальная инфекция, вызванная хламидиями, микоплазмой, трихомонадой или гонококком. Препараты выбора – естественные тетрациклины (лучше использовать свечи). С целью повышения эффективности препаратов мочу надо подкислять.

7. Инфекции кожи (в том числе тяжелая форма угревой болезни) и мягких тканей. Препарат выбора – миноциклин.

8. Трахома, пситтакоз, венерическая гранулема.

9. Язвенная болезнь желудка (применяют доксициклин).

10. Эрлихиоз, гранулоцитарный анаплазмоз.

11. Бессимптомный и инвазионный (кишечный) амебиаз.

3.1.12. РИФАМИЦИНЫ

К данной группе антибиотиков относят: рифамицин SV (рифозин, рифогал) – природный препарат, и рифампицин (рифампин, бенемидин) – его полусинтетическое производное. К принципиальным отличиям последнего можно отнести следующие: 1) возможность применения внутрь с хорошей биодоступностью, что всегда лучше, чем парентеральное введение препарата; 2) более широкий спектр действия. Поэтому в клинике используют рифампицин.

Фармакодинамика. Рифампицин ингибирует синтез РНК на уровне ДНК-зависимой РНК-полимеразы, т. е. его механизм действия отличается от такового других бактериостатических антибиотиков.

Спектр действия – широкий. Причем на некоторые микроорганизмы, высокочувствительные к рифампицину, антибиотик оказывает бактерицидный эф-

¹ Реактивный артрит (и болезнь Рейтера как вариант реактивного артрита) бывает постэнтероколитической и урогенитальной природы. Среди кишечных патогенов, способных вызвать названную патологию у человека, следует отметить иерсинии, сальмонеллы, кампилобактер, шигеллы и др. Ведущий возбудитель урогенных реактивных артритов является *Chlamydia trachomatis*. В последнее время указывают и на возможную роль *Chlamydia pneumoniae*, уреоплазмы, а также ассоциаций с ВИЧ-инфекцией. В патогенезе реактивного артрита основное значение отводится генетической предрасположенности и инфекции. О значении генетических факторов в патогенезе заболевания свидетельствует тесная ассоциация их с антигеном HLA B-27, молекула которого действует как рецептор для микробных факторов. Образующийся комплекс стимулирует развитие аутоиммунного процесса.

фект: микобактерии туберкулеза и лепры, гемофильная палочка типа «b». Рифампицин оказался высокоэффективным в отношении Гр. «+» и Гр. «-» кокков (кроме метициллиноустойчивых стафилококков и энтерококков), клостридий (включая *Cl. difficile*), хламидий, бруцелл, франциселл, бацилл сибирской язвы, моракселл. К числу менее чувствительных к данному препарату микроорганизмов можно отнести бактериоидов (включая некоторые штаммы *B. fragilis*), протей, легионелл, эшерихий и риккетсий.

Вторичная резистентность микроорганизмов к рифампицину развивается очень быстро. Поэтому к этому препарату чаще обращаются как к резервному. Причем его необходимо обязательно сочетать с другими антибиотиками. Например, при стрептококковой, стафилококковой инфекциях – с макролидами, фузидином; при инфекциях, вызванных Гр. «-» флорой – с аминогликозидами, тетрациклинами и т. п.

Фармакокинетика. Рифампицин назначают внутрь за 1–1,5 часа до еды. Он хорошо, но медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность более 70%. Время возникновения максимальной концентрации препарата в крови более чем через 2 часа. Связывание с белками плазмы крови колеблется от 80% до 90%, однако связь непрочная.

Рифампицин очень хорошо проникает в мокроту, желчь, слезную железу, печень, миокард, поджелудочную железу, поперечно-полосатую мускулатуру, а также в кости, плевральную жидкость, через плацентарный барьер. Попадание препарата в ликвор колеблется от 15% до 80% и находится в прямой зависимости от уровня антибиотика в плазме крови. Рифампицин почти не проникает в материнское молоко, поэтому можно не отказываться от грудного кормления.

Время сохранения терапевтической концентрации в крови составляет 8–24 часа, находясь в прямой зависимости от величины дозы. Кратность назначения 2–3 раза в сутки.

Элиминируется рифампицин преимущественно печенью, которая способна экскретировать его с желчью в неизменном виде и биотрансформировать с образованием дезацетильного метаболита, сохраняющего антибактериальную активность. При патологии печени необходима коррекция режима дозирования.

Назначение очень высоких доз рифампицина увеличивает его экскрецию почками в неизменном виде (более 60% от введенной дозы). В этом случае при патологии почек велика опасность кумуляции препарата в организме.

Период полуэлиминации из крови 1,5–4 ч. При длительном приеме препарата происходит увеличение скорости биотрансформации, следовательно, уменьшается время его нахождения в плазме крови.

Взаимодействие рифампицина с препаратами из других групп. Рифампицин хорошо комбинируется с большинством противомикробных средств, кроме бета-лактамов, ристомицина и фосфомицина.

Рифампицин влияет на метаболические процессы в печени, происходящие с участием монооксигеназной системы. В результате биотрансформация одних веществ ускоряется, и их уровень в плазме крови снижается (витаминов D, K, B₆, непрямым антикоагулянтам, дигитоксина, синтетических противодиабетических средств, контрацептивных препаратов и т. п.), а превращение других за-

медляется, и их концентрация в крови, наоборот, увеличивается (например, теофиллина).

Нежелательные эффекты. Рифампицин – низкогтоксичный антибиотик, поэтому осложнения, как правило, возникают только у больных с заболеваниями печени, когда может произойти накопление препарата в организме. К числу возможных осложнений относят: *аллергические реакции* (обычно кожная сыпь); *диспепсические явления*; *дисфункцию печени* (повышение активности печеночных трансаминаз, увеличение уровня билирубина и мочевой кислоты в крови); при длительном применении – *миопатию*, связанную с атрофией мышечных волокон; редко – *гемолитическую анемию*, *тромбоцитопению*; *окрашивание мочи, мокроты, слез* (и контактных линз), испражнений и кожных покровов в оранжево-красный цвет.

Показания к применению

1. *Туберкулез**, *лепра*.
2. *Воспалительные заболевания дыхательных путей и легких*, вызванные полирезистентными штаммами стафилококков и гемофильной палочки.
3. *Менингит* (особенно вызванный гемофильной палочкой или менингококком).
4. *Ликвидация носительства гемофильной палочки и менингококков* в носоглотке детей, перенесших вызванные ими менингит, пневмонию и другие заболевания, или у посетителей, ранее не болевших.
5. *Инфекция желчевыводящих путей*.
6. *Инфекция мочевыводящих путей*. В этом случае надо вводить очень большие дозы препарата и подкислять мочу, так как рифампицин максимально эффективен в кислой среде.
7. *Остеомиелит*.
8. *Эндокардит*.
9. *Желудочно-кишечные инфекции*, вызванные бактериями, чувствительными к рифаксимину – *альфа нормиксу* (полусинтетическому рифамицину SV), препарату не оказывающему системного действия.

3.1.13. ФУЗИДИН

Фармакодинамика. Фузидин (*фузидиевая кислота*)** ингибирует синтез белка на уровне 50-S-субъединицы рибосом. *Фармакологический эффект* – бактериостатический.

* В последние годы появилось два новых высокоэффективных противотуберкулезных средства: *рифабутин* (*микобутин*) и *рифампетин*, являющиеся производными рифампицина.

Рифабутин в 2–20 раз превосходит по антибактериальной активности рифампицин в отношении микобактерий туберкулеза и эффективен в отношении 1/3 рифампицинрезистентных микобактерий.

Рифампетин отличается от рифампицина большим периодом полужизни и поддержания терапевтической концентрации в тканях. Его применяют 1 раз в неделю в течение всего курса лечения.

** В скобках дано генерическое название.

Спектр действия. Препарат главным образом влияет на стафилококки (золотистый, эпидермальный, метициллинчувствительный и метициллинрезистентный), хотя может оказывать действие и на другие Гр. «-» кокки (стрептококки, пневмококки, фекальный энтерококк), а также нейссерии, коринебактерии, бактероиды, клостридии (кроме *Cl. difficile*), актиномицеты. На Гр. «-» бактерии препарат не влияет.

Вторичная резистентность микроорганизмов к фузидину развивается быстро, по «стрептомициновому» типу.

Фармакокинетика. Фузидин существует в виде двух солей. Натриевая соль препарата предназначена для приема внутрь. При этом может возникнуть раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта; чтобы уменьшить это действие препарат надо запивать молоком или сахарным сиропом. Диэтиламиновую соль разводят в цитратно-фосфатном буфере и вводят только внутривенно. При внутримышечном введении возникает некроз ткани!

При приеме через рот биоусвоение составляет 90%, но препарат всасывается медленно. Время возникновения максимальной концентрации в крови – 3–4 часа.

Связывание с белками плазмы крови 95%. Однако у фузидина низкое сродство к белкам крови, поэтому он быстро десорбируется и легко поступает в различные ткани и жидкости: кожу, хрящи, кости, печень, почки, бронхиальный секрет, плевральный экссудат, а также в очаги воспаления и секвестры. Препарат плохо проникает в спинномозговую жидкость и молоко матери.

Время сохранения терапевтической концентрации в крови около 8 часов, кратность назначения 3 (2) раза в сутки.

Главный путь элиминации – биотрансформация в печени и экскреция с желчью. При этом создаются высокие концентрации, достаточные для получения терапевтического эффекта при инфицировании желчных путей. Препарат, попав в кишечник, подвергается энтерогепатической циркуляции. Экскреция с мочой составляет всего лишь 0,1%, поэтому при заболеваниях почек коррекции дозы не требуется. Период полужизни из крови около 16 часов.

Взаимодействие фузидина с препаратами из других групп. Для увеличения спектра действия и предупреждения возникновения вторичной резистентности фузидин комбинируют с некоторыми бактериостатическими (тетрациклинами, рифампицином) или бактерицидными (аминогликозиды) антибиотиками.

Нежелательные эффекты. Фузидин – малотоксичный препарат, но он вызывает *диспепсические расстройства* (тошнота, рвота, анорексия, боли в эпигастрии). При внутривенном введении есть опасность возникновения *флебита*.

Показания к применению

1. *Стафилококковый остеомиелит, эндокардит.*
2. *Заболевания органов дыхания, печени, желчевыводящих путей и кожи, вызванные устойчивыми к другим антибиотикам штаммами стафилококков.*
3. *Муковисцидоз* (фузидин чаще применяют в комбинации с другими антибиотиками).

3.1.14. ГЛИКОПЕПТИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

К гликопептидам относят два препарата: **ванкомицин** (ванкоцин Х.О.) и **тейкопланин** (тейкомицин А₂).

Фармакодинамика. Гликопептиды обладают способностью нарушать: 1) синтез микробной стенки за счет образования комплекса с ацил-Д-аланил-Д-аланином мукопептида^{*}; 2) структуру и функцию цитоплазматической мембраны и 3) синтез белка на уровне рибосом. **Фармакологический эффект – бактерицидный.**

Спектр действия. Препараты влияют на стафилококки (включая золотистый, эпидермальный, метициллинрезистентный !!), стрептококки (включая *Str. pyogenes, agalactiae, bovis, equinus, viridans*), энтерококки (включая *E. faecalis u faecium*), псевмококки (включая пенициллинрезистентные), а также на коринебактерии и клостридии (включая *Cl. difficile*). Ванкомицин дополнительно влияет на актиномицеты.

Вторичная резистентность микроорганизмов к гликопептидам развивается сверхмедленно (более 30 дней!). Перекрестная резистентность между этими препаратами и другими антибиотиками отсутствует.

Фармакокинетика. Гликопептиды вводят внутривенно капельно, очень медленно (60 минут и более), так как велика опасность массивного освобождения гистамина из тучных клеток. Внутримышечные инъекции болезненны. При приеме внутрь препараты не всасываются, биодоступность 0%.

Связывание с белками плазмы крови для ванкомицина 55%, для тейкопланина 90%. Препараты проникают в ингибирующей концентрации в плевральную, перикардальную, асцитическую, синовиальную жидкости, в мочу, в ткани уха предсердия. Их не следует назначать беременным, так как эти антибиотики проходят через плаценту. Они экскретируются с женским молоком, поэтому необходимо прекратить кормление.

Однако гликопептиды (особенно тейкопланин) с трудом диффундируют через нормальные мозговые оболочки в цереброспинальную жидкость, но когда оболочки воспалены, проникновение препаратов в ликвор все же происходит.

Время сохранения терапевтической концентрации в крови для ванкомицина около 8 часов (кратность введения – 3 (4) раза в сутки), для тейкопланина более 24 часов (кратность введения – 1 раз в сутки).

Главный путь экскреции – почки за счет клубочковой фильтрации в неизменном виде (75–90%).

Период полуэлиминации из крови для ванкомицина колеблется от 4 до 6 часов, а для тейкопланина достигает 40 часов. При почечной недостаточности период полуэлиминации может увеличиваться до 7–8 дней. Необходима коррекция режима дозирования.

* Гликопептиды принципиально отличаются от других антибактериальных агентов, так как их мишенью является не фермент, а субстрат фермента, структурная единица пептидогликана. С гликопептидами в указанном отношении можно сопоставить только полиеновые антибиотики, которые реагируют тоже не с ферментными белками, а с холестерином цитоплазматической мембраны.

Взаимодействие гликопептидов с препаратами из других групп. Гликопептиды хорошо сочетаются при одновременном введении по противомикробному действию с рифампицином и аминогликозидами. Однако их опасно вводить вместе с ото- и нефротоксичными веществами (аминогликозидами, амфотерицином В, полимиксинами и т. п.), так как они сами вызывают названные осложнения.

Увеличивается опасность возникновения анафилаксии при совместном применении гликопептидов и местных анестетиков.

Нежелательные эффекты. Гликопептидные антибиотики – токсичные препараты с узким диапазоном терапевтического действия.

1. *Синдром «красной шеи» или «красного человека»:* возникает прилив крови к шеи, лицу; боль и мышечный спазм в груди и спине; появляется зуд, крапивница, резко снижается артериальное давление. Это псевдоаллергическая реакция, возникающая при быстром введении препаратов и/или при их совместном применении с местными анестетиками. Описанные выше явления обычно исчезают через 20 минут, но могут сохраняться часами. С целью профилактики предварительно вводят H_1 -гистаминолитики.

2. *Нефротоксичность* (чаще при введении ванкомицина). В крови повышается уровень креатинина, азота мочевины. Есть сообщения о возникновении интерстициального нефрита.

3. *Ототоксичность.* Как правило, нарушается восприятие только высокочастотных колебаний. У детей младшего возраста это осложнение развивается реже, чем у старших детей и взрослых.

4. *Гематотоксичность.* Обратимая нейтропения обычно появляется через одну неделю и более после начала лечения. Описаны случаи тромбоцитопении и агранулоцитоза (количество гранулоцитов меньше 500/мкл).

5. *Тромбофлебит.*

6. При интратекальном введении гликопептидов могут возникнуть судороги.

7. Редко – *анафилаксия, синдром Стивенса–Джонсона.*

Показания к применению. Гликопептиды назначают только при *тяжелых заболеваниях, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами.* Обязательные условия их назначения: 1) строгий расчет дозы на массу тела и соблюдение режима дозирования; 2) проведение терапевтического мониторинга; 3) проведение аудиометрии и контроля за функциями вестибулярного аппарата; 4) определение уровня креатинина в плазме крови.

Больным с *нарушенной функцией почек* дозу данных антибиотиков подбирают индивидуально по специальной номограмме, или по их уровню в сыворотке крови, или рассчитывают по клиренсу эндогенного креатинина. Например суточная доза ванкомицина (в мг) = $Cl_{кр}$ (мл/мин) \times 15.

1. *Сепсис, стафилококковый или стрептококковый эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония, менингит* (в последнем случае – препарат выбора ванкомицин, который вводят внутривенно и интратекально одновременно; часто в сочетании с рифампицином).

2. *Болезни инфицированных шунтов, катетеров, клапанов и т. п.* так называемые нозокомиальные инфекции. В этих случаях гликопептиды часто вводят в сочетании с аминогликозидами.

3. Псевдомембранозный колит, вызванный *Cl. difficile*, и стафилококковый энтероколит. В этих случаях гликопептиды принимают только через рот.

В последние годы были созданы новые узконаправленные препараты с влиянием Гр.»+» кокки, их вводят в/в 1 раз в сутки, они в 2 раза активнее ванкомицина. Это – *далбаванцин, телаванцин* и *иклаприм*.

3.1.15. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЛИПОПЕПТИДЫ

К данной группе относят *Даптомицин* (*Кубицин*).

Фармакодинамика. Препарат связывается с клеточной мембраной микробов в присутствии ионов кальция. При этом он нарушает проницаемость клеточной мембраны для ионов калия, увеличивая их внутриклеточную концентрацию. Следствием этого является деполяризация оболочки бактерий, как в фазе роста, так и в стационарной фазе. Потеря мембранного потенциала вызывает ингибирование синтеза протеина, ДНК и РНК, вследствие чего происходит гибель бактериальной клетки с ее незначительным лизисом. Следует отметить, что проникновения препарата внутрь бактериальной клетки не происходит.

Фармакологический эффект – бактерицидный.

Спектр действия – Даптомицин влияет на стафилококки (включая золотистый, эпидермальный, метициллинрезистентный !!), стрептококки (включая *Str. pyogenes, agalactiae, bovis, equinus, viridans*), энтерококки (включая *E. faecalis, faecium* и гликопептидрезистентные), пневмококки (включая пенициллинрезистентные), а также на коринебактерии.

Вторичная резистентность микроорганизмов к Даптомицину развивается медленно.

Фармакокинетика. Препарат вводят в/в медленно (более 30 минут) 1 раз в сутки на протяжении нескольких недель. Равновесная терапевтическая концентрация достигается к 3-му дню лечения. У Даптомицина небольшой объем распределения. Поэтому распределение происходит только в высоко васкуляризированные ткани; отмечают незначительное проникновение через ГЭБ и плацентарный барьер. Связывание с белками плазмы крови составляет 90-93%. Даптомицин выводится из организма преимущественно почками.

Взаимодействие даптомицина с препаратами из других групп. Из-за быстрого бактерицидного эффекта в отношении стрептококков и стафилококков синергизм с рифампицином, ампициллином и гентамицином.

Нежелательные эффекты. Миотоксичность (боли в мышцах, мышечная слабость).

Показания к применению. Инфекции кожи, мягких тканей и костей, хирургические раневые инфекции, катетерные инфекции, эндокардит.

Следует отметить, что для борьбы против метициллинрезистентных стафилококков появились новые перспективные антибиотики из разных групп: полусинтетические липогликопептиды (*оритаванцин, телаванцин, далбаванцин*), а также *цефтобинол* и *цефтаролин* (цефалоспорины) и *тигезиклин* (тетрациклин). Названные антибиотики предназначены для внутривенного введения.

3.1.16. РИСТОМИЦИН

Фармакодинамика. *Ристомидин (ристоцетин, спонтин)* ингибирует синтез микробной стенки в момент митоза.

Фармакологический эффект – бактерицидный.

Спектр действия. Препарат главным образом влияет на Гр. «+» кокки (пневмококки, энтерококки, стафилококки, стрептококки), хотя оказывает действие и на Гр. «+» бактерии (коринебактерии, листерии, клостридии). На Гр. «-» бактерии и кокки не влияет.

Вторичная резистентность микроорганизмов к ристомидину развивается медленно.

Фармакокинетика. Ристомидин вводят только внутривенно. При приеме внутрь препарат не всасывается и вызывает резкое раздражение слизистой оболочки кишечника. При внутримышечной и подкожной инъекциях возникают болезненные инфильтраты и некроз тканей.

Препарат практически не связывается с белками плазмы крови и почти полностью остается в свободной форме. Он особенно хорошо проникает в лимфу, легкие, почки, селезенку; хуже – в плевральную и перитонеальную жидкости, через гематоэнцефалический барьер.

Время сохранения терапевтической концентрации в крови около 12 часов; кратность назначения – 2 раза в день.

Экскреция ристомидина осуществляется главным образом почками в неизменном виде. Опасность кумуляции препарата очень велика уже при почечной недостаточности I степени. Накопление препарата может происходить даже при нормальной функции почек. С желчью выводится всего лишь 0,1–0,2% введенной дозы.

Взаимодействие ристомидина с препаратами из других групп. Ристомидин нельзя комбинировать с другими гемато-, ото- и нефротоксичными веществами.

Нежелательные эффекты. Ристомидин – высокотоксичный препарат.

1. Введение препарата, особенно в первые дни, может сопровождаться *ознобом и тошнотой*.

2. При внутривенном введении возникает опасность *уплотнения стенок вен, тромбоза, флебита*. Поэтому в конце вливания рекомендуют, не вынимая иглы, ввести 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида. При попадании препарата под кожу – *болезненные инфильтраты*.

3. Довольно часто возникают *аллергические реакции*. Для их предупреждения рекомендуют за 15–20 минут до начала вливания раствора ристомидина внутримышечно вводить противогистаминные препараты.

4. *Гематотоксичность*: тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения (иногда до агранулоцитоза). Реже – эозинофилия и анемия.

5. *Ототоксичность* (необратимое поражение слухового нерва).

6. *Нефротоксичность* и реже – *гепатотоксичность*.

Показания к применению. Ристомидин следует назначать только при *тяжелых септических заболеваниях*, вызванных энтерококками, стафилококками, пневмококками и стрептококками в случаях, когда предшествующее лечение

другими антибиотиками оказалось неэффективным. Лечение может продолжаться от 5 до 20 дней.

При назначении ристомицина необходимо соблюдать следующие условия: 1) строгий расчет дозы на массу тела и соблюдение режима дозирования; 2) оценка функционального состояния почек до и в процессе лечения (определение уровня эндогенного креатинина в крови); 3) постоянный гематологический контроль; необходимо 1 раз в 2 дня делать общий анализ крови; 4) проведения аудиометрии до и во время лечения.

3.1.17. ФОСФОМИЦИН

Фармакодинамика. *Фосфомицин (фосфономицин)* ингибирует образование микробной стенки за счет подавления синтеза УДФ-N-ацетилмурамовой кислоты, то есть его механизм действия отличается от такового бета-лактамовых антибиотиков. Фосфомицин обладает также антиадгезивной активностью. *Фармакологический эффект* – бактерицидный.

Спектр действия – широкий, препарат влияет на многие Гр. «–» микроорганизмы, включая эшерихии, протей, клебсиеллы; слабо – на псевдомонады, а также на Гр. «+» палочки и кокки (золотистый и эпидермальный стафилококк, стрептококки, включая фекальный).

Вторичная резистентность микроорганизмов к фосфомицину развивается медленно. Не менее ценным свойством препарата является отсутствие перекрестной резистентности с другими антибактериальными средствами.

Фармакокинетика. Фосфомицин назначают внутрь и вводят внутривенно. Из желудочно-кишечного тракта биодоступность препарата составляет 60%. Препарат надо применять строго натощак (за 2 часа до еды) и не принимать пищу в течение следующих 2-х часов. Связывание с белками плазмы крови менее 10%. Фосфомицин – низкомолекулярный препарат, хорошо проникающий в разные ткани и жидкости, включая костную ткань и ЦНС. Время сохранения терапевтической концентрации в крови более 6 часов; кратность назначения – 3–4 раза в день. Элиминация препарата осуществляется преимущественно почками в неизменном и измененном виде. Период полуэлиминации из крови 2,2 часа.

В последнее время в мировой практике появился новый препарат – *фосфомицин трометамол (монурал)*. Он по сравнению с обычным фосфомицином лучше всасывается из желудочно-кишечного тракта, имеет более длительный период полуэлиминации (4 часа) и создает высокие концентрации в моче. Его назначают однократно при цистите.

Взаимодействие фосфомицина с препаратами из других групп. Фосфомицин хорошо сочетается с пенициллинами и цефалоспоридами, а при совместном применении с аминогликозидами наблюдается не только синергизм в противомикробном действии, но и снижение нефротоксичности последних.

Нежелательные эффекты. Препарат – малотоксичен, могут появиться *диспепсические расстройства* (тошнота, изжога, диарея); *кожная сыпь*, исчезающая самостоятельно после отмены препарата; при парентеральном введении – *гипернатриемия*.

Показания к применению. Место фосфомицина в современной стратегии антибактериальной терапии ясно не определено. Препарат *эффективен при острых неосложненных инфекциях мочевыделительных путей* низкого уровня – *острый и рецидивирующий цистит* (лучше использовать фосфомицин тромстамол), *сепсисе, менингите, остеомиелите*. При *кишечных инфекциях* его назначают внутрь, курс лечения 5–7 дней.

3.1.18. ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Линезолид (зивокс) – эталонный препарат в этой группе, получен синтетическим путем.

Фармакодинамика. Препарат нарушает синтез белка на уровне 30-50-S-субъединиц рибосом. *Фармакологический эффект* – бактериостатический, но на грамположительные кокки линезолид влияет бактерицидным образом.

Спектр действия – широкий. Линезолид обладает высокой клинической эффективностью в отношении грамположительных кокков (включая мультирезистентные кокки, устойчивые ко всем другим, в том числе к метициллину и ванкомицину, антибиотикам!), значительно слабее препарат влияет на клостридии (в том числе *Cl. difficile*), грамотрицательные палочки (*Mor. catarrhalis* и *H. influenzae*), микобактерии туберкулеза и пентострептококки.

Вторичная резистентность развивается очень медленно и не носит перекрестного характера с антибиотиками из других групп.

Фармакокинетика. Линезолид вводят внутривенно или назначают внутрь. Он быстро и независимо от приема пищи всасывается из кишечника. Биодоступность препарата из желудочно-кишечного тракта составляет около 100%. Максимальная концентрация линезолида в крови при его приеме внутрь возникает через 2 часа. Связывание с белками крови составляет 31%. Объем распределения колеблется от 50 до 70 л. При применении линезолида в максимальных дозах (более 600 мг/сут у взрослых или 10 мг/кг/сут у детей) в спинномозговой жидкости возникают его терапевтические концентрации. Период полуэлиминации из крови — 5–7 часов. Препарат выводится из организма почками (30%) в неизменном виде и печенью (70%) в виде неактивных метаболитов. Кратность назначения 1–2 раза в сутки.

Взаимодействие. Линезолид целесообразно комбинировать с азтреонамом или гентамицином для усиления влияния на грамотрицательную флору.

Линезолид не тормозит многие изоформы цитохрома P-450, поэтому его можно комбинировать с препаратами подвергающимися биотрансформации в печени (например, с теофиллином и т. п.).

Нежелательные эффекты. Линезолид тормозит катехоламиновый (вызывает тираминовый и симпатомиметический эффекты за счет ингибирования MAO-A), а также серотониновый и дофаминовый (за счет ингибирования MAO-B) метаболизм в ЦНС и на периферии.

Использование линезолида может сопровождаться головной болью, диареей, тошнотой, рвотой, реже — гипертермией, болями в груди, животе или спине, генерализованной болью, болью в месте инъекции, тромбофлебитом, астенией,

повышенной утомляемостью, головокружением, артериальной гипер- или гипотензией, фарингитом, гипоальбуминемией, повышением активности АЛТ и АСТ в крови, миелосупрессивным эффектом.

Показания к применению. Линезолид назначают при сепсисе, эндокардите, пневмониях, инфекциях кожи и мягких тканей, а также при других тяжелых инфекциях, вызванных грамположительными кокками (стафилококками, стрептококками, пневмококками, энтерококками).

3.1.19. СПЕКТИНОМИЦИН

Спектиномицин по химической структуре относят к аминоциклитолам.

Фармакодинамика. Антибиотик, связываясь с 30-S-субъединицей рибосом, нарушает синтез белка в микробной клетке. *Фармакологический эффект* – бактериостатический.

Спектр действия – Гр. «–» микроорганизмы, среди которых наибольшую чувствительность проявляют возбудители гонореи, в том числе гонококки, продуцирующие пенициллиназу. Препарат в концентрациях несколько больших, чем минимальные подавляющие концентрации, может действовать на гонококки бактерицидно.

Спектиномицин не активен в отношении возбудителей сифилиса и хламидиоза.

Вторичная резистентность к препарату всех микроорганизмов (кроме гонококков) развивается очень быстро (!).

Фармакокинетика. Спектиномицин вводят внутримышечно глубоко 1 раз (реже 2 раза) в разные места*. Максимальная концентрация в крови возникает через 2 ч после введения препарата. Спектиномицин выводится почками в основном в неизменном виде (80%), при этом содержание в моче в 20–30 раз выше, чем в плазме. Период полуэлиминации из крови составляет 1–3 ч.

Нежелательные эффекты

1. После однократного введения возможны *тошнота, головная боль, головокружение, бессонница, уменьшение диуреза, лихорадка, озноб, кожные высыпания, редко — анафилактикоидные реакции, боли в месте инъекции.*

2. При курсовом применении препарата наблюдается *снижение уровня гематокрита и гемоглобина; повышение уровня печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и мочевины в крови; снижение клиренса креатинина.*

Показания к применению. Спектиномицин используют в качестве альтернативного средства для *лечения гонококковой инфекции* (острый уретрит и простатит; острый цервицит и проктит; лечение пациентов, имевших половые контакты с больными гонореей) при резистентности гонококков к пенициллинам и другим препаратам или при противопоказаниях к их назначению (например, гиперчувствительность пациента к пенициллинам).

Спектиномицин очень редко назначают для лечения диссеминированных гонорейных инфекций (в этом случае показаны цефалоспорины или другие препараты).

* При диссеминированной гонорейной инфекции проводят курсовое лечение; продолжительность терапии устанавливают индивидуально.

Спектиномицин не применяют при фарингеальной локализации гонореи (так как он не создает высоких концентраций в слюне), а также при сопутствующем сифилисе и хламидийной инфекции.

3.1.20. МУПИРОЦИН

Фармакодинамика. Мупироцин (бактробан) – это выделенная из культуры *Pseudomonas fluorescens* и очищенная псевдомониевая (монокарбохиновая) кислота. Препарат имеет уникальное химическое строение и механизм действия, которые отличают его от всех остальных известных антимикробных веществ. Он содержит боковую цепь из короткой жирной кислоты, соединенную эфирной связью с мониевой кислотой. Терминальная часть молекулы мониевой кислоты имеет большое структурное сходство с аминокислотой изолейцином. Мупироцин, связываясь с ферментом изолейцил-тРНК-синтетазой (ИС), блокирует образование из соответствующей аминокислоты и тРНК комплекса изолейцил-тРНК.

Фармакологический эффект. Мупироцин оказывает бактериостатическое действие при низких концентрациях, близких к минимальной подавляющей концентрации. Бактерицидный эффект развивается при местном применении в течение 24–36 час, в результате создания очень высоких концентраций (20 000 мг/л) антибиотика.

Спектр действия – узкий, препарат влияет на метициллинрезистентные (*S. aureus* и *S. epidermidis*) и метициллинчувствительные стафилококки, а также на стрептококки (в частности, *Str. pyogenes* и др.).

Важно, что мупироцин практически не активен против представителей нормальной микрофлоры кожи (микрококков, коринебактерий и пропионибактерий), которые являются естественным защитным барьером макроорганизма.

Вторичная резистентность микроорганизмов к мупироцину развивается редко.

По уровню устойчивости к антибиотику выделяют две популяции стафилококков: с низким и высоким уровнем резистентности.

Низкий уровень резистентности возникает в результате мутаций в ИС. Она носит стабильный характер и не передается другим штаммам. Не исключается возможность существования других механизмов резистентности, однако до настоящего времени не описана ферментативная инактивация мупироцина.

Высокий уровень резистентности обусловлен передачей специального гена (он получил названия тирА), локализованного на плазмиде, от неизвестного источника. Возможно, такой экологической нишей являются хронические язвы, колонизированные *Ps. fluorescens* или другими псевдомонадами, которые продуцируют мупироциноподобные вещества.

Перекрестной устойчивости мупироцина с другими антимикробными препаратами не возникает, что, по-видимому, обусловлено уникальным механизмом его действия.

Фармакокинетика. Мупироцин в виде мази применяют только местно: наносят на кожу или назначают интраназально. Препарат не обладает запахом и не оставляет пятен на одежде, легко наносится и смывается при необходимости; его активность не уменьшается при контакте с выделениями из носа и уве-

личивается при снижении рН среды, что является несомненным преимуществом при лечении инфекций кожи и мягких тканей (учитывая низкие значения рН кожи). Мупироцин практически не абсорбируется с поверхности неповрежденного кожного покрова (0,24% за 24 час), однако степень его всасывания может увеличиваться при наличии повреждений. Препарат хорошо проникает в поверхностные слои кожи, где длительно и стабильно сохраняется. Его метаболизм в кожном покрове с образованием мониевой кислоты (не обладающей антибактериальной активностью) составляет менее 3%.

Нежелательные эффекты. Редко – *аллергические реакции* (зуд, сыпь); *ощущение жжения в месте нанесения мази*; *нефротоксичность* (возникает при использовании мази на полиэтиленгликолевой основе у пациентов с обширными открытыми повреждениями кожи или при ожогах).

Показания к применению

1. Первичные инфекции кожи (*импетиго, фолликулит, фурункулез, эктима*).
2. Вторично инфицированные *экземы, псориатические поражения, ожоги, раны и язвы*.

3. *Стафилококковое носительство в больницах*, включая метициллинрезистентные штаммы. Стафилококк, содержащийся в носовых пазухах носа и на коже пациента или медперсонала, может стать причиной инфицирования хирургических ран, рецидива стафилококкового фурункулеза. Длительность лечения 5–7 дней.

После интраназального введения препарата необходимо мягко массировать крылья носа в течение как минимум 1 мин либо до тех пор, пока ощущается препарат. Это обеспечит максимальное проникновение антибиотика к задней стенке глотки.

4. *Профилактика катетер-ассоциированных инфекций* (обработка кожи вокруг катетеров).

3.1.21. БАЦИТРАЦИН

Фармакодинамика. *Бацитрацин* – это полипептидный антибиотик, нарушающий синтез микробной стенки во время митоза.

Фармакологический эффект – бактерицидный.

Спектр действия – узкий; препарат действует преимущественно на грамположительную микрофлору. К нему чувствительны кокки, клостридии, гемофильные палочки.

Фармакокинетика. Бацитрацин назначают только наружно, так как препарат высоко токсичен при других путях введения.

Препарат на «кончике ножа» в виде мази наносят на предварительно вымытую область поражения 1–3 раза в сутки. Можно наложить стерильный бинт. Длительность лечения – не более 1 недели.

Нежелательные эффекты. Местные *аллергические реакции*.

Показания к применению. *Инфекционно-воспалительные заболевания кожи при порезах, царапинах и ожогах*.

Мазь следует наносить только на ограниченные поверхности кожи. Нельзя допускать попадания бацитрацина в глаза.

Бацитрацин входит в состав комбинированных препаратов для наружного применения: *бивацина* (+ неомицин), *триасетта* (+ неомицин и полимиксин М) и др.

3.1.22. ГРАМИЦИДИН

Фармакодинамика. *Грамицидин* нарушает структуру и функцию цитоплазматических мембран. *Фармакологический эффект* – бактерицидный.

Спектр действия – препарат активен в отношении стрептококков, стафилококков, пневмококков и анаэробов.

Фармакокинетика. Грамицидин назначают только местно или наружно. Препарат применяют в виде пасты, растворов и защечных таблеток.

Нежелательные эффекты. *Аллергические реакции*; при попадании препарата в кровь возникает *гемолиз эритроцитов и флебиты*.

Показания к применению. *Гнойные раны кожи* (пролежни, язвы, флегмона, карбункулы, фурункулы); *поверхностные бактериальные инфекции* глаз, сопровождающиеся выраженным воспалением; *острый и хронический наружный отит*; *инфекционные процессы в полости рта и глотки* (ангина, фарингит, стоматит и пр.).

3.1.23. ФУЗАФУНЖИН

Фармакодинамика. *Фузафунжин* (биопарокс) получают из *Fusarium WR* (штамм 437). Препарат обладает антибактериальной и противовоспалительной активностью.

Спектр действия: стрептококки группы А, пневмококки, стафилококки, некоторые штаммы нейссерий, некоторые анаэробы, микоплазмы, а также грибки рода кандиды.

Фармакокинетика. Препарат назначают только ингаляционно. Фузафунжин – аэрозоль в виде микрочастиц, которые проникают в наиболее удаленные и труднодоступные отделы дыхательных путей (синусы, бронхиолы). Назначают по 1 сеансу через 4 ч. Каждый сеанс включает в себя 4 ингаляции через рот и/или 4 ингаляции через каждый носовой ход. В начале лечения или в случае выраженной патологии доза может быть увеличена до 6 ингаляций в каждый сеанс. Длительность курса лечения ограничивается 10 днями.

Нежелательные эффекты. *Раздражение щечно-глоточной области, чихание.*

Показания к применению. Местное лечение воспалительных и инфекционных заболеваний носоглотки и дыхательных путей (*синуситы, риниты, фарингиты, тонзиллиты, ларингиты, трахеиты, бронхиты*).

3.2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТОВОИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Данные препараты получены химическим путем. К ним относят: сульфаниламиды, хинолоны, нитрофураны и нитроимидазолы. Эти лекарственные средства используют при непереносимости больными антибиотиков; при инфекци-

ях, возбудители которых устойчивы к антибиотикам или совместно с антибиотиками для расширения спектра действия, и повышения эффективности.

3.2.1. СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Различают три группы сульфаниламидов:

I. Сульфаниламидные препараты, используемые при системных инфекциях.

По времени действия их делят следующим образом:

1. Препараты короткой продолжительности действия: *стрептоцид*, *сульфацил* (*альбуцид*), *норсульфазол*, *этазол*, *уросульфан*, *сульфадимезин*, *сульфазоксазол*, *сульфамеразин* (самостоятельно не применяется, входит в состав комбинированных средств).

2. Препараты средней продолжительности действия: *сульфазин*, *сульфаметоксазол*, *сульфамоксал*.

3. Препараты длительного действия: *сульфапиридазин*, *сульфамонотоксин*, *сульфадиметоксин*.

4. Препараты сверхдлительного действия: *сульфален* (*келфизин*, *сульфален=меглюмин*), *сульфадоксин*.

5. Препараты разной продолжительности действия, комбинированные с триметопримом: **потесептил** (сульфадимезин + триметоприм), **гросептол** (сульфамеразин + триметоприм), **ко-тримоксазол** (синонимы: **бактрим**, **бисептол**; состоит из сульфаметоксазола + триметоприма), **лидаприм** (сульфаметрол + триметоприм), **сульфатон** (сульфамонотоксин + триметоприм).

II. Сульфаниламидные препараты, используемые при инфекциях желудочно-кишечного тракта:

сульгин, *фталазол*, *фтазин*, *дисульформин*; препараты, комбинированные с 5-аминосалициловой кислотой (*салазосульфапиридин*, *салазопиридазин*, *салазодиметоксин*).

III. Сульфаниламидные препараты, используемые для местного применения (*сульфацил-натрий*, *мафенид*, *сульфатиазол* и др.).

Фармакодинамика. Сульфаниламиды по своей химической структуре похожи на парааминобензойную кислоту (ПАБК), которая вместе с глутаминовой кислотой и птеридином входит в состав фолиевой кислоты (витамина В₉), роль которой заключается в переносе одноуглеродных остатков, идущих на образование нуклеиновых кислот и белков. Некоторые микроорганизмы для своей жизнедеятельности могут использовать только собственную, самостоятельно синтезированную (эндогенную) фолиевую кислоту, такие микроорганизмы ошибаются, включая в структуру фолиевой кислоты вместо ПАБК сульфаниламидный препарат, поэтому ими синтезируется неполноценный витамин В₉.

Таким образом, у сульфаниламидов конкурентный с ПАБК механизм действия.

Необходимо подчеркнуть, что работает не сама фолиевая кислота, а ее восстановленная форма — тетрагидрофолиевая (фолеиновая, фолиниевая) кислота; превращение в активную форму происходит под влиянием фермента — **дигидрофолатредуктазы**. **Триметоприм**, входящий в состав некоторых комбинированных препаратов, **ингибирует названный фермент**. Поэтому спектр действия та-

ких препаратов больше, так как они могут влиять и на микроорганизмы, умеющие использовать экзогенную фолиевую кислоту для своей жизнедеятельности.

Фармакологический эффект – **бактериостатический**. У препаратов, комбинированных с триметопримом, фармакологический эффект – бактерицидный.

Спектр действия – **широкий**. Большинство сульфаниламидов влияет на **Гр. «–» энтеробактерии** (эшерихии, некоторые штаммы сальмонелл, шигеллы, иерсинии, клебсиеллы), **Гр. «+» кокки** (кроме энтерококков и зеленого стрептококка) и нейссерии. **Сульфапиридазин и сульфамонтоксин дополнительно оказывает действие на хламидии, токсоплазмы, протей, нокардии и плазмодии малярии.** Препараты, комбинированные с триметопримом, влияют, **кроме вышеназванных микроорганизмов, на пневмоцисты*, гемофильные палочки, аэромонады, легионеллы и актиномицеты.**

Вторичная резистентность микроорганизмов к сульфаниламидам развивается достаточно быстро.

Фармакокинетика. Сульфаниламиды характеризуются неодинаковой фармакокинетикой в зависимости от химической структуры.

Почти все препараты можно назначать внутрь. Сульфаниламидные препараты, используемые при инфекциях желудочно-кишечного тракта, практически не всасываются, поэтому их кинетические параметры не рассматриваются. Кстати, назначают их с кратностью 4–6 раз в сутки.

Есть лекарственные формы сульфаниламидов для внутривенного (стрептоцид, сульфацил, норсульфазол, этазол, сульфален) и внутримышечного (стрептоцид, сульфален) введения. Препараты, комбинированные с триметопримом, можно вводить обоими путями.

Иногда сульфаниламиды применяют местно (глазная практика, ожоги).

Всасывание **сульфаниламидов происходит из тонкой кишки**, у них высокая биоусвояемость (70–90%). Время возникновения максимальной концентрации в плазме крови – 2–4 часа. При этом они на **50–90% связываются с белками плазмы крови** (исключением являются стрептоцид – 12% и сульфацил – 22%). Причем у **сульфаниламидных средств очень высокое сродство к белкам крови, поэтому они могут вытеснить другие препараты, увеличив их свободную, «рабочую» фракцию.** Сульфаниламиды (особенно препараты длительного и сверхдлительного действия) хорошо проникают в **легкие, аденоиды и миндалины, ткани и жидкости среднего и внутреннего уха, плевральную, синовиальную и асцитическую жидкости, через плацентарный барьер и в молоко матери.** В цереброспинальную жидкость лучше всех из сульфаниламидов попадет **сульфапиридазин, а хуже всех – сульфадиметоксин.** В гнойном и некротическом очагах эффективность сульфаниламидов существенно ниже, так как в них много ПАБК.

Биотрансформация сульфаниламидов осуществляется: в эпителии желудочно-кишечного тракта, печени и почках. Следует отметить, что образующиеся

* Пневмоцисты особые микроорганизмы. Долгое время их относили к простейшим; в настоящее время говорят об их принадлежности к дрожжеподобным грибкам, сходным с патогенами растений. Кроме ко-тримоксазола и других комбинированных сульфаниламидов, на пневмоцисты влияют: *пентамидин, триметрексат и атоквапон.*

метаболиты не обладают противомикробной активностью, но могут провоцировать побочные эффекты.

Сульфаниламидные препараты короткой и средней продолжительности действия подвергаются процессу ацетилирования в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, печени и почках. При этом образуются метаболиты, которые **в кислой среде кристаллизуются и выпадают в осадок**, раздражая слизистую оболочку кишечника и повреждая эпителий канальцев почек. Для уменьшения кристаллизации метаболитов данные лекарственные средства надо запивать щелочным питьем (5–10 г натрия гидрокарбоната в сутки).

Сульфаниламиды длительного и сверхдлительного действия подвергаются процессу глюкуронидации в печени. Эти метаболиты в кислой среде в осадок не выпадают, но отвлечение ферментов печени на их образование может нарушать глюкуронидацию других лекарств и эндогенных веществ (например, билирубина).

Экскреция сульфаниламидов короткой и средней продолжительности действия в неизменной и в ацетилированной форме осуществляется главным образом ренальным путем за счет клубочковой фильтрации. При клиренсе эндогенного креатинина меньше 20 мл/мин эти препараты применять нельзя. Сульфаниламиды длительной и сверхдлительной продолжительности действия в почках почти полностью обратно реабсорбируются. Это главная причина, объясняющая их длительное нахождение в плазме крови. Так, период их полуэлиминации из крови составляет в среднем 36 и 48 часов, тогда как у препаратов короткой и средней продолжительности действия в среднем 8 и 16 часов соответственно.

Экскреция сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия в измененной и неизменной форме осуществляется в основном печенью. При этом **сульфален, сульфапиридазин и сульфадиметоксин в достаточно большом количестве находятся в желчи в активном состоянии.**

Кратность назначения: препараты короткого действия – 4–6 раз в сутки; среднего действия – 3–4 раза в сутки; длительного действия – 2 (иногда 1) раза в сутки; сверхдлительного действия – 1 раз в сутки.

Взаимодействие сульфаниламидов с препаратами из других групп. Сульфаниламидные препараты **нельзя назначать вместе с нефротоксичными и гематотоксичными препаратами**, а также их **не рекомендуют вводить вместе с новокаином и новокаиномидом**, так как последние в организме превращаются в ПАБК, которая вступает с ними в конкурентные отношения.

Очень **осторожно надо применять** сульфаниламиды вместе с препаратами, которые они вытесняют из связи с белками плазмы крови. Например, с **непрямыми антикоагулянтами (фенилином, неодикумарином) – опасность кровоточивости; с метотрексатом – опасность агранулоцитоза; с синтетическими антидиабетическими средствами (бутамидом, глибенкламидом, букарбаном) – опасность возникновения гипогликемической комы и т. п.**

С целью увеличения спектра действия и повышения эффективности сульфаниламиды можно комбинировать с другими **бактериостатическими средствами**, причем свободная фракция последних в крови, как правило, увеличивается, что в данном случае надо расценивать как положительное явление.

Нежелательные эффекты. Сульфаниламиды по своей химической структуре похожи на фуросемид, бутамид, диакарб, поэтому если больной плохо реагирует на вышеперечисленные препараты, то можно ожидать непереносимость и сульфаниламидных средств.

1. *Нефротоксичность.* Может проявиться при использовании сульфаниламидов короткого действия (кроме уросульфана, он не подвергается ацелированию).

2. *Метгемоглобинемия.* Возникает чаще у новорожденных и детей первого года жизни, так как у них особый, фстальный, гемоглобин и низкая активность восстанавливающих ферментов (метгемоглобинредуктазы, глутатионредуктазы и т. п.). При уровне метгемоглобина в крови болсе 50 мг/л резко снижается кислородная смкость крови (возникает гипоксия, метаболический ацидоз, у больного появляются рвота, боли в грудной клетке и животе, вертиго, угнетение сознания). Для превращения метгемоглобина (ион трехвалентного железа) в оксигемоглобин (ион двухвалентного желса) назначают восстанавливающие вещества (метиленовый синий, аскорбиновую кислоту и др.).

Метгемоглобинемия и гемолитическая анемия может возникать у больных с врожденными формами энзимопатии (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), особенно при одновременном приеме сульфаниламидов с другими лекарствами-окислителями (парацетамолом, фснацетином, ацетилсалициловой кислотой, фурадонинном, фуразолидоном, викасолом, бутамидом и т. п.).

3. *Гипербилирубинемия.* Наблюдается при использовании сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия, чаще у детей младшего возраста (до 2-х мес); больных, страдающих заболсваниями печени, с недостаточностью уридиндифосфоглюкуроновой трансферазы, получающих одновременно с сульфаниламидами другие препараты, подвергающиеся в печени реакции глюкуроноидации (викасол, никотиновая кислота, левомецетин, парацетамол, глюкокортикоиды, эстрогены, андрогсны, трийодтиронин, адреналин и т. п.). При этом осложнении возникает опасность развития билирубиновой энцефалопатии (судороги, гиперкинезы, паралич, возможен летательный исход).

4. «Синдром красной волчанки» может появиться у людей с генетически обусловленным дефицитом ацетилтрансферазы. Клинические проявления синдрома следующие: головная боль, тошнота, рвота, тахикардия, лихорадка, выпот в плевральную полость, в крови обнаруживают антиядерные антитела. Это осложнение возникает при использовании сульфаниламидов, подвергающихся процессу ацелирования, особенно при применении сульфадимезина.

5. *Аллергические реакции:* крапивница, зуд, фотосенсибилизация кожи, редко – синдром Стивенса–Джонсона, Лайелла и Лефллера.

6. *Невриты* (может возникать мышечная слабость без потери чувствительности).

7. Симптомы недостаточности фолиевой кислоты:

а) *нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, мегалобластная анемия;*

б) *нарушения функций желудочно-кишечного тракта* (тошнота, рвота, анорексия, диарся, стоматит и т. п.);

в) *гитотрофия;*

г) *нарушение сперматогенеза.*

Данную группу осложнений чаще вызывают комбинированные сульфаниламидные препараты с триметопримом. С целью профилактики и лечения назна-

чают *фолиниевую кислоту* (кальция фолинат, лейковорин), которая является активной формой витамина В_с.

8. *Тератогенность*, особенно при использовании препаратов с триметопримом.

9. *Провоцирование порфирии – атипичной реакции, возникающей при наследственных нарушениях обмена веществ*. У больных увеличивается образование аминолевуленовой кислоты и порфобилиногена в печени. повышается их концентрация в моче больных. Заболевание проявляется приступами кишечной колики, полиневритами, параличами мышц, психическими расстройствами, эпилептиформными припадками и т. д. Сульфаниламиды в этом случае необходимо отменить.

Показания к применению. Сульфаниламиды крайне редко применяют у новорожденных, так как слишком велика опасность возникновения гипербилирубинемии, гемолиза эритроцитов и метгемоглобинемии. Если мать принимает указанные препараты, она должна прекратить кормление ребенка грудью.

У сульфаниламидных препаратов конкурентный с ПАБК механизм действия, поэтому их надо назначать в таких дозах, чтобы их концентрация в микробных клетках была во много раз больше концентрации названной кислоты. Отсюда особый режим дозирования сульфаниламидов: вначале их назначают в насыщающей большой дозе, а затем переходят на меньшую, поддерживающую. Причем чем меньше у препаратов период полуэлиминации, тем больше их стартовая доза и частота введения.

Сульфаниламиды, особенно у маленьких детей (до 1 года), следует назначать под контролем: 1) уровня непрямого билирубина в плазме крови (норма не более 20 мг%); 2) осмотической стойкости эритроцитов; количества нейтрофилов, лейкоцитов, тромбоцитов, эозинофилов; 3) клинического анализа мочи.

1. Препараты, используемые при системных инфекциях, применяют для лечения: **бронхита, бронхоэктатической болезни, ангины, фарингита, тонзиллита, отита** (сульфаниламиды короткого действия или препараты комбинированные с триметопримом); **пневмоцистной пневмонии** (препараты комбинированные с триметопримом), **инфекций желчевыводящих путей** (сульфален, сульфапиридазин, сульфадиметоксин); **инфекций мочевыводящих путей** (уросульфан, а также препараты длительного и сверхдлительного действия); **уросепсиса, острого пиелонефрита** (препараты комбинированные с триметопримом); **хламидиальной инфекции, токсоплазмоза и инфекций, вызванных нокардиями и плазмодиями малярии** (сульфапиридазин, сульфамонометоксин и препараты комбинированные с триметопримом).

2. Препараты, используемые при инфекциях желудочно-кишечного тракта, применяют для лечения: **колиэнтерита, колита** (сульгин, фталазол и др.); **неспецифического язвенного колита, болезни Крона** (препараты комбинированные с 5-аминосалициловой кислотой, которая действует противовоспалительно).

3. Препараты, используемые для местного применения (сульфацил-натрий, мафенид, сульфатиазол, сульфадиазин).

3.2.2. ХИНОЛОНЫ

Различают три поколения хинолонов. В основу их деления положены спектр действия, скорость развития вторичной резистентности, активность, фармакокинетические характеристики, нежелательные эффекты и показания.

3.2.2.1. Хинолоны первого поколения

Хинозол, энтеросептол (виоформ), хлорхинальдол, хиниофон (ятрен), интестопан, нитроксолин (5-НОК).

Комбинированные препараты: 1) *мексаформ* (содержит энтеросептол, фанхинон – противомикробное и противоамебное средство и оксифеноний бромид-М-холинолитик); 2) *мексаза* (содержит энтеросептол, фанхинон, желчные кислоты, панкреатин и бромелаин – протеолитический фермент из ананаса).

Фармакодинамика. Хинолоны первого поколения нарушают активность ферментных систем микроорганизмов, активируемых ионами разных металлов (в частности, железом), так как они образуют с ними неактивные комплексы. Кроме того, большинство препаратов содержат галогены (энтеросептол и хиниофон – йод; энтеросептол и хлорхинальдол – хлор; интестопан – бром), которые вызывают денатурацию белка.

Фармакологический эффект – бактерицидный.

Спектр действия: **Гр. «–» энтеробактерии** (эшерихии, шигеллы, клебсиеллы, протей индол-непродуцирующий); **простейшие** (амебы и лямблии); **грибы рода кандиды**.

Вторичная резистентность микроорганизмов к хинолонам первого поколения **развивается быстро**, в течение 1–2 дней. Поэтому курс лечения должен быть коротким (7–10 дней), в противном случае их надо комбинировать с другими противoinфекционными средствами; повторное назначение препаратов данной группы перспективно только после длительного перерыва.

Фармакокинетика. Хинозол применяют только местно для промывания ран и спринцеваний.

Все остальные хинолоны первого поколения (кроме нитроксолина) практически не всасываются из желудочно-кишечного тракта, поэтому при приеме внутрь можно рассчитывать только на их местное действие.

Нитроксолин хорошо (около 50%) и быстро всасывается, попав в кровь он в очень небольшом проценте связывается с белками плазмы, плохо проникает в ткани и жидкости организма и, **не подвергаясь биотрансформации в неизменном виде, выводится почками, окрашивая при этом мочу в шафраново-желтый цвет.**

Кратность назначения данных препаратов 4 раза в сутки.

При почечной недостаточности требуется коррекция режима дозирования нитроксолина.

Нежелательные эффекты. Хинолоны первого поколения – это малотоксичные препараты. При их использовании могут появиться *диспепсические расстройства; аллергические реакции; явления йодизма* (вызывают энтеросептол и хиниофон). Это понятие включает симптомокомплекс, состоящий из насморка, продуктивного кашля, избыточной саливации, болей в суставах, кожных сыпей, диареи и появления металлического привкуса во рту; явления *бромизма* (вызы-

васт интестопан) – в это понятие входят следующие симптомы: слюно- и слезотечение, уменьшение секреции желудочного сока, снижение памяти и внимания, раздражение кожи (так как бромиды частично выделяются с потом). С целью профилактики возникновения бромизма больному надо давать раствор поваренной соли, так как хлор вытесняет бромиды, ускоряя их выведение из организма. Самые опасные осложнения могут вызвать энтеросенгол или хлорхинальдол: это **периферические невриты; неврит зрительного нерва, приводящий к слепоте**. Мексаформ содержит М-холинолитический препарат оксифеноний бромид, поэтому его прием иногда сопровождается **повышением внутриглазного давления, затрудненным глотанием, тахикардией, гипотонией мочевого пузыря и запорами**.

Показания к применению

1. Препараты, не всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта, назначают при **нетяжелых энтероколитах, амёбных колитах**. Если больного беспокоят болезненные спазмы гладкой мускулатуры кишечника, – препаратом выбора является мексаформ, содержащий М-холинолитик; если у больного усилены бродильные процессы, его беспокоит метеоризм – лучше назначить мексазу, содержащую желчные кислоты и набор ферментных препаратов. Нельзя назначать препараты, содержащие йод, больным с гипертиреозом.

2. Нитроксолин применяют при **инфекциях мочевыводящих путей**, при этом мочу нужно подкислять.

3.2.2.2. Хинолоны второго поколения

Кислота налидиксовая (невиграмон, неграм), кислота оксолиновая, кислота пипемидиевая (палин, пипрам), кислота пиромидиевая, цинноксацин (цинобак).

Фармакодинамика. Хинолоны второго поколения, как и препараты первого, ингибируют металлозависимые ферментные системы микроорганизмов.

Фармакологический эффект – в зависимости от концентраций препаратов в среде – **бактериостатический или бактерицидный**.

Спектр действия: **Гр. «–» энтеробактерии** (эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, протей индол-непродуцирующий). Препараты эффективны в отношении штаммов, устойчивых к антибиотикам, сульфаниламидам и нитроксолину.

Вторичная резистентность микроорганизмов к хинолонам второго поколения, как и к препаратам первого, **развивается быстро**.

Фармакокинетика. Все препараты назначают **только внутрь**, они хорошо всасываются. Хинолоны второго поколения являются **пролекарствами**, то есть только после гидроксилирования **в печени образуется их активная форма** (гидроксиналидиксовая кислота и т. п.). Активные метаболиты плохо проникают в различные ткани и жидкости. **Они экскретируются в основном почками**, только 5% – печенью. Время сохранения терапевтической концентрации препаратов в моче – 4–6 ч, кратность назначения – 4 раза в сут.

Период полуэлиминации хинолонов второго поколения из крови около 8 ч, однако при почечной недостаточности он может увеличиться до 20 ч, и более. В этом случае необходимо изменить режим дозирования, иначе произойдет их кумуляция в организме.

Взаимодействие хинолонов первого и второго поколений с препаратами из других групп. Хинолоны нельзя принимать одновременно с антацидами и сульфатом, содержащими металлы, препаратами железа, так как уменьшается всасывание первых.

Хинолоны нельзя комбинировать с нитрофуранами — они антагонисты. Зато они хорошо сочетаются с левомецетином, тетрациклинами, полиеновыми антибиотиками и сульфаниламидами.

Нежелательные эффекты. При применении хинолонов второго поколения меньше вероятность возникновения побочных эффектов, чем от хинолонов первого. Тем не менее могут появиться аллергические реакции (сыпь, уртикария), диспепсические расстройства, фотодерматоз, головная боль, головокружение и бессонница. Самое опасное осложнение, которое может сопровождать прием данных препаратов, — это гепатотоксичность.

Показания к применению. Хинолоны второго поколения используют при острых и хронических инфекциях мочевыделительной системы, при этом мочу нужно подкислять.

3.2.2.3. Хинолоны третьего поколения

Синонимы: фторхинолоны, 4-оксихинолоны, «системные» хинолоны.

В отличие от предыдущих поколений хинолонов, в химическую структуру данных препаратов был введен фтор и пиперазиновый радикал, которые оказали очень существенное влияние на спектр и все клинико-фармакологические параметры.

По количеству атомов фтора, включенных в структуру хинолонов, их делят на следующие:

1) монофторхинолоны — *норфлоксацин (флоксацин, баразан), эноксацин (грамид), пефлоксацин (пеллацин, абактал), офлоксацин (таривид), цiproфлоксацин (ципробай), руфлоксацин*;

2) дифторхинолоны — *ломефлоксацин (максаквин), спарфлоксацин (загам)*;

3) трифторхинолоны — *тосуфлоксацин, флероксацин (хитодис)*.

Фармакодинамика. У фторхинолонов уникальный механизм действия. Они ингибируют ДНК-гиразу (топоизомеразу второго типа), фермент, обеспечивающий: 1) разрыв связей в молекуле ДНК с образованием свободных концов; 2) раскручивание нитей ДНК для считывания информации, и, наконец, 3) сшивку разрезанных концов ДНК и окончательную ее укладку (топологию) в хромосоме.

Крайне важно, что ДНК-гираза у бактерий (прокариотов) принципиально (и по структуре, и по количеству субъединиц, и по функции) отличается от ДНК-гиразы эукариотов (клетки человека и грибки). Именно это объясняет очень высокую избирательность действия фторхинолонов против микроорганизмов и их минимальную токсичность для человека.

Кроме того, у некоторых фторхинолонов (офлоксацина, цiproфлоксацина, ломефлоксацина) обнаружена способность блокировать работу и топоизомеразы IV, фермента, обеспечивающего: 1) синтез белков SOS-системы, защищающих микробную клетку от воздействия на нее неблагоприятных факторов внешней среды; 2) образование филаментных форм у палочковидных бактерий, что является обязательным условием деления клеток.

Фармакологический эффект – бактерицидный. При этом в отношении быстроумирающих микробных клеток эффект возникает уже через несколько часов, а медленноумирающих – через 1–2 дня. Следует подчеркнуть, что у фторхинолонов очень высокая активность; их МПК в отношении большинства возбудителей инфекционных заболеваний близки к СТК. Наконец, они подавляют индукцию экзотоксинов микроорганизмами, и у данных препаратов выраженный постантибиотический эффект (5–11 часов) против Гр. «–» и Гр. «+» бактерий.

Спектр действия. Фторхинолоны — это препараты ультраширокого действия. В перечень микроорганизмов, чувствительных к хинолонам третьего поколения, попадают следующие: нейссерии, гемофильные палочки, моракселлы, аэромонады, эшерихии, протей, шигеллы, сальмонеллы, бациллы сибирской язвы, цитробактер, клебсиеллы, серрации, ацинетобактер, легионеллы, холерный вибрион, псевдомонады (*Ps. aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia*, но не *Ps. ceracia*), бордетеллы, иерсинии, кампилобактер, бруцеллы, коринсбактерии, стафилококки (кроме метициллинрезистентных), стрептококки, энтерококки (кроме *Enterococcus faecium*), пневмококки, листерии, хламидии, микоплазмы. Микроорганизмы расположены по мере убывания их чувствительности к фторхинолонам.

Необходимо отметить, что в отношении Гр. «+» кокков наиболее активен спарфлоксацин; в отношении хламидий и микоплазм – спарфлоксацин, тосуфлоксацин и флероксацин. На микобактерии туберкулеза и лепры наиболее эффективно влияет спарфлоксацин. По своей активности он соответствует противотуберкулезному препарату 2-ой линии – этамбутолу. На анаэробы — значительно влияют только флероксацин и тосуфлоксацин*.

Первичная (природная) устойчивость к фторхинолонам выявлена у бледной трепонемы, грибов, вирусов, простейших, а также, как уже было сказано, у метициллинрезистентных стафилококков, *Ps. ceracia* и *Enterococcus faecium*.

Вторичная резистентность микроорганизмов к фторхиноломам развивается медленно, что имеет очень важное практическое значение. Однако если она возникает, то она распространяется и на хинолоны первого и второго поколений и на многие антибиотики (тетрациклины, левомицетин, бета-лактамы и др.). Поэтому фторхинолоны должны быть препаратами глубокого резерва.

Фармакокинетика. Фторхинолоны вводят внутривенно (кроме руфлоксацина, спарфлоксацина, флероксацина), но возможна фотодеструкция препаратов в растворе, поэтому их надо готовить *ex tempore* и при их введении обеспечить защиту от света. Все препараты можно назначать внутрь, есть лекарственные формы и для местного применения.

Биоусвоение фторхинолонов высокое, оно колеблется от 60% (ципрофлоксацин, руфлоксацин, спарфлоксацин) до 100%! (офлоксацин). Исключение со-

* Новые «респираторные, антианаэробные» фторхинолоны (моксифлоксацин=авелокс, левофлоксацин=таваник, гемифлоксацин, клинафлоксацин), обладают большей активностью в отношении Гр. «+» бактерий (пневмококков, стрептококков, стафилококков, энтерококков), а также анаэробов и атипичных внутриклеточных микроорганизмов (хламидий, микоплазм), чем ранние фторхинолоны. «Респираторные» фторхинолоны применяют при тяжелых пневмониях.

ставляет только **норфлоксацин – 40%**. Но **таблетки нельзя разламывать, разжевывать, запивать молоком или йогуртом и принимать одновременно вместе с антацидами, сукральфатом и препаратами железа, так как все это уменьшает всасывание препаратов.**

Время возникновения максимальной концентрации фторхинолонов в крови через 1–2 часа (исключение – пролонгированные препараты: флероксацин, спарфлоксацин, руфлоксацин – 3–6 часов).

Связывание препаратов с белками плазмы крови менее 40%. Они очень хорошо проникают во все ткани и жидкости (в ликвор лучше всех проникает пефлоксацин, другие фторхинолоны значительно хуже), внутри клеток, через плаценту и в женское молоко. Их объем распределения колеблется от 90 до 300 л. Именно поэтому одно из названий фторхинолонов – «системные» хинолоны.

Время сохранения терапевтической концентрации в крови 12 часов (для пролонгированных препаратов – 24 часа), поэтому их назначают 2 раза в день (пролонгированные – 1 раз в день).

Пефлоксацин и спарфлоксацин подвергаются биотрансформации в печени на 50–80%, остальные препараты – значительно меньше. Экскреция названных препаратов в основном осуществляется с желчью. **Офлоксацин и ломефлоксацин**, наоборот, почти полностью выводятся из организма почками в неизменном виде. Поэтому при снижении клиренса эндогенного креатинина ниже 30 мл/мин необходимо снижать дозу этих препаратов в 2–3 раза. Остальные препараты элиминируются и почками, и печенью, поэтому не требуют коррекции режима дозирования при заболевании одного из этих органов.

Период полуэлиминации фторхинолонов из крови для большинства препаратов колеблется – 3 до 7 час. Исключением являются пролонгированные средства: флероксацин – 12 час, спарфлоксацин – 20 час, руфлоксацин – 36 час.

Взаимодействие фторхинолонов с препаратами из других групп. Совместный прием внутрь фторхинолонов с антацидами, сукральфатом и препаратами железа уменьшает всасывание хинолонов. При необходимости их надо назначать в разное время.

Фторхинолоны (особенно пефлоксацин, спарфлоксацин, эноксацин, ципрофлоксацин) уменьшают клиренс теофиллина и непрямым антикоагулянтов (варфарина и др.).

Пробеницид, **уреидопенициллины**, циметидин – нарушают экскрецию фторхинолонов (офлоксацина, ломефлоксацина) почками, что может привести к их накоплению в организме.

Фторхинолоны (кроме ципрофлоксацина, офлоксацина, ломефлоксацина) нельзя комбинировать с бактериостатическими антибиотиками – возникает антагонизм.

Для усиления влияния «системных» хинолонов на Гр. «–» кокки их сочетают с ванкомицином; на анаэробы – с метронидазолом.

Нежелательные эффекты. Фторхинолоны – малотоксичные препараты, с хорошей переносимостью. Однако при их приеме могут появиться:

- 1) диспепсические явления, тошнота, анорексия, рвота, диарея;
- 2) аллергические реакции: сыпь, кожный зуд;
- 3) фотосенсибилизация (реже фотодерматоз);

4) головокружение, головная боль, бессонница, изменение настроения, дезориентация; очень редко – галлюцинации, судороги, последние обычно у лиц с повышенной возбудимостью ЦНС (больные эпилепсией, с черепно-мозговой травмой и т. п.);

5) редко – анемия, тромбоцитопения;

6) транзиторные артралгии (методом ядерно-магнитного резонанса доказано, что после постоянного приема фторхинолонов на протяжении более чем 3-х месяцев нарушений в хрящевой ткани не возникает; нужно заметить, что это осложнение, к счастью, носит видоспецифичный характер и проявляется только на щенятах собак породы Бигль в возрасте от 2,5 до 8 месяцев);

7) крайне редко могут быть: тендовагинит (разрывы сухожилий), миалгии, дисбиоз (кандидоз); псевдомембранозный колит; нарушение функции печени (повышение активности трансаминаз в крови) или почек (интерстициальный нефрит, переходящая кристаллурия); эпифора (слезящиеся глаза).

Показания к применению. Фторхинолоны нужно использовать *только при отсутствии эффекта от парентеральной терапии высокоактивными антибиотиками широкого спектра действия. Это антимикробные средства резерва!*

Фторхинолоны можно рассматривать как препараты первого ряда только в следующих случаях:

– осложненные инфекции мочевыводящих путей, вызванные полирезистентной флорой (Гр. «–» аэробными бактериями, в первую очередь синегнойной палочкой);

– тяжелая гнойная хирургическая инфекция, вызванная Гр. «–» полирезистентной флорой и золотистым стафилококком;

– эмпирическая антибактериальная терапия больных в реанимации (сепсис, менингит, перитонит, остеомиелит);

– длительная терапия хронических бактериальных инфекций (туберкулез, мукковисцидоз, осложненный инфекцией, иксодовый клещевой боррелиоз и т. п.);

– профилактика (например, перед операцией) и лечение бактериальных инфекций у больных с нейтропенией, онкологическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями.

Продолжительность курса лечения фторхинолонами зависит от тяжести клинического течения заболевания (см. табл.1).

Таблица 1

Зависимость продолжительности курса лечения фторхинолонами от тяжести клинического течения заболевания

Заболевание	Длительность лечения
Острая неосложненная гонорея	1–3 дня
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	5–7 дней
Осложненная гонорея, осложненные инфекции мочевыводящих путей	7–14 дней
Кишечные инфекции: дизентерия, энтероколиты, холера	3–5 дней
брюшной тиф, сальмонеллезы	7–14 дней

Заболевание	Длительность лечения
сальмонеллезнос бактерионосительство	4 недели
Стрептококковая инфекция	Больше 10 дней
Остеомиелит, вызванный золотистым стафилококком, синегнойной палочкой	1,5–2 месяца
Синегнойная инфекция у больных муковисцидозом	В периоды обострения до 2–3 месяцев
При хламидиозной и микоплазменной инфекциях	14–21 день ¹
При осложненных формах туберкулеза (в комплексной терапии с противотуберкулезными препаратами)	Индивидуально (с учетом переносимости препаратов и результатов лечения)
При всех других видах бактериальных инфекций	7–14 дней

Примечание.¹ Курс лечения должен захватывать 7–8 циклов внутриклеточного развития, так как данные микроорганизмы могут существовать в различных стадиях развития, в том числе и в виде персистирующих форм, способных превращаться в нормальные формы репродуктивного цикла. Полный цикл развития микроорганизмов занимает 48–72 часа.

3.2.3. НИТРОФУРАНЫ

В данную группу входят следующие препараты: *фурацилин, фуразолидон (нифурозид), фурадонин (нитрофурантоин*, макродантин), фурагин (солафур, фуразидин), фуразолин, нифуроксазид (эрцефурил), нифурател (макмирор).*

Фармакодинамика. Нитрофураны за счет электростатических сил и водородных связей образуют комплексы с нуклеиновыми кислотами и тем самым блокируют действие последних, оказывая бактериостатический эффект. Кроме того, под влиянием редуктаз микроорганизмов происходит восстановление нитрогруппы препаратов и их превращение в токсичные для клетки продукты, которые угнетают дыхательную цепь (блок НАДН), цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и ряд других биохимических процессов в микробной клетке, что приводит к нарушению функции цитоплазматической мембраны и разрушению микробной стенки. Таким образом, нитрофураны оказывают бактерицидное действие.

Фармакологический эффект зависит от введенной дозы препарата, его концентрации и может быть **бактериостатическим или бактерицидным.**

Нитрофураны, в отличие от других противoinфекционных средств, не нарушают и, даже наоборот, **повышают сопротивляемость макроорганизма к инфекции** (увеличивают фагоцитарный индекс лейкоцитов, титр компонентов комплементарной системы и т. п.). Под влиянием нитрофуранов **микроорганизмы уменьшают продукцию токсинов** и теряют способность вырабатывать антифаги. Важно, что препараты **сохраняют свою эффективность в присутствии гноя и других продуктов тканевого распада.**

* Нитрофурантоин — генерическое название препарата.

Спектр действия: Гр. «-» энтеробактерии (кроме клебсиелл, протей, энтеробактера) и Гр. «-» кокки (менингококки и гонококки), Гр.«+» кокки (стафилококки, стрептококки и пневмококки), простейшие (трихомонады, лямблии). У препаратов есть слабое влияние на спирохеты, клостридии и хламидии. Нифурател также активен против амеб, грибов рода кандиды и геликобактера пилори.

Вторичная резистентность микроорганизмов к нитрофуранам развивается медленно, носит перекрестный характер в пределах данной группы препаратов и не распространяется на антибактериальные средства других химических групп и антибиотики.

Фармакокинетика. Все нитрофураны (кроме фурацилина) назначают внутрь после еды. Внутривенно вводят только фурагин. Для местного применения предназначены фурацилин и фурагин.

Из желудочно-кишечного тракта биодоступность составляет около 50% (исключение – фуразолидон 30% и нифуроксазид – 0%). Препараты, попав в кровь, плохо связываются с белками плазмы, частично связываются с эритроцитами; в организме распределяются неравномерно. Они очень хорошо проникают в лимфу, препятствуя распространению инфекции по лимфатическим путям. В желчи фурадонин обнаружен в концентрации в 200 раз большей, чем в сыворотке крови. Нитрофураны попадают через плаценту к плоду, но их концентрация в его плазме значительно меньше, чем в плазме крови матери.

Время сохранения терапевтической концентрации нитрофуранов в плазме крови 4–6 часов, поэтому их назначают 4 раза в сутки.

Биотрансформации нитрофураны подвергаются в небольшом количестве: 5% – в печени и 3% – в почках. Экскреция их осуществляется преимущественно почками (85%) в неизменном виде путем секреции в проксимальных канальцах. При нарушении выделительной функции почек биотрансформации подвергается большая доля введенной дозы и коррекции режима дозирования, как правило, не требуется. Выведение нитрофуранов почками происходит более интенсивно в щелочной среде, при смещении pH мочи в кислую сторону увеличивается их реабсорбция и опасность кумуляции в организме.

Период полужизни нитрофуранов из крови в среднем менее 30 минут, однако при недостаточности выделительной функции почек он может в несколько раз увеличиться. У новорожденных $t_{1/2}$ равен 4,5 часам.

Взаимодействие нитрофуранов с препаратами из других групп. Для получения синергизма нитрофураны можно сочетать с антибиотиком (одним!). Например, при лечении стафилококковой инфекции – с пенициллинами, аминогликозидами, макролидами; при кишечных инфекционных заболеваниях – с левомицетином, тетрациклинами.

Нитрофураны нельзя назначать одновременно с сульфаниламидами и хинолонами первого и второго поколений (антагонизм); антидепрессантами – ингибиторами моноаминоксидазы и адреномиметиками (опасность чрезмерного влияния на сердечно-сосудистую систему, возникновение артериальной гипертензии и тахикардии); аскорбиновой кислотой, кальция хлоридом и аммония хлоридом (опасность кумуляции нитрофуранов).

Нежелательные эффекты. Нитрофураны – малотоксичные препараты при кратковременном применении. Наибольшую опасность из данной группы представляет фурадонин.

1. *Диспепсические расстройства* (тошнота, рвота, диарея).

2. *Аллергические реакции* (кожные сыпи, эозинофилия, аллергические инфильтраты в легких + кашель + лихорадка, редко обратимый фиброз легких, артралгия, миалгия, анафилаксия).

3. *Артериальная гипертензия* (чаще при применении фуразолидона). Больным, получающим нитрофураны, рекомендуют даже исключить из диеты продукты, содержащие аминокислоту тирозин (сыр, сливки, бананы, пиво, вино, фасоль, копчености), из которой в организме синтезируется норадреналин.

4. *Нейротоксикоз* (чаще вызывает фурадонин): головная боль, головокружение, парестезии, мышечные атрофии, парезы, параличи, нарушение слуха, необратимое поражение зрительного нерва.

5. *Холестаз* (реологические изменения свойств желчи чаще возникают при использовании фурадонина), *токсический гепатит*.

6. *Антабусоподобное действие* (снижение толерантности к алкоголю сохраняется в течение 5–7 дней и после отмены препаратов).

7. У детей младшего возраста (до 1 года) и людей с генетической предрасположенностью (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) может появиться *гемолиз эритроцитов* и образоваться *метгемоглобин*, так как нитрофураны обладают окислительной активностью.

Показания к применению. Применяют нитрофураны по разным показаниям в зависимости от особенностей их фармакокинетики. **Фурацилин и фурагин** применяют местно при *различных гнойных поражениях кожи, слизистых оболочек* и т. п. **Фурадонин и фурагин** в основном используют при инфицировании мочевыводящих путей, но назначают также и при *инфицировании желчевыводящих путей*. При внебольничных инфекциях мочевыводящих путей также применяют комбинированный препарат – **фурамаг** (фуразидина калиевая соль с магния карбонатом основным 1:1). **Фуразолидон и нифуроксазид** – при *инфицировании желудочно-кишечного тракта* (шигеллезе или лямблиозе). **Фуразолин и фурагин** – при *туберкулезе, сепсисе, остеомиелите, рожистом воспалении*, так как эти препараты дольше других находятся в плазме крови и поэтому лучше попадают в ткани.

3.2.4. НИТРОИМИДАЗОЛЫ

Основные представители данной группы лекарственных средств следующие: метронидазол (трихопол, флагил, метрогил, клион), тинидазол (фасижин), орнидазол (тиберал).

Фармакодинамика. Нитроимидазолы, попав внутрь микроорганизма, под влиянием их редуктаз превращаются в высокотоксичные метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты.

Фармакологический эффект – **бактерицидный**.

Спектр действия: 1) **простейшие** (трихомонады, лямблии, кишечные амебы, балантидии, лейшмании); 2) **анаэробные микроорганизмы** (из них 90% видов

чувствительны к этим препаратам): **разные штаммы бактероидов и клостридий**, Гр. «+» анаэробные кокки (пептококки, пептострептококки), фузобактерии (природная резистентность к нитроимидазолам только у пропионибактерий и анаэробных актиномицетов.); 3) ***Helicobacter pylori*** (возбудитель язвенной болезни желудка) и гарднереллы (*Gardnerella vaginalis*); 4) Гр. «-» **энтеробактерии (эшерихии и др.)**; препараты данной группы влияют на них только в присутствии *Vac. fragilis*.

Вторичная резистентность микроорганизмов к нитроимидазолам развивается медленно.

Фармакокинетика. Нитроимидазолы можно назначать внутрь, через прямую кишку, в вагину и внутривенно.

Биоусвоение препаратов при приеме внутрь составляет более 90% и не зависит от приема пищи. Время возникновения максимальной концентрации в крови через 1–2 часа. Биоусвоение из прямой кишки колеблется от 60 до 70%. При этом максимальная концентрация препарата в крови ниже, чем при приеме через рот, и возникает она позже, лишь через 4 часа. Поэтому при ректальном введении дозу надо увеличивать по крайней мере на 30%.

Связывание препаратов с белками плазмы крови менее 20%. Нитроимидазолы очень **хорошо проникают** во все ткани и жидкости, включая такие труднодоступные как **цереброспинальную жидкость, кости, желчь, очаги воспаления и некроза, абсцессы**. Особенно легко преодолевает гематоэнцефалический барьер **тинидазол**.

Время сохранения терапевтической концентрации в крови 8–12 часов (для тинидазола 12–24 часа), поэтому кратность назначения препаратов в зависимости от вида возбудителя и тяжести клинического течения может быть 2–4 раза в сутки.

Нитроимидазолы подвергаются биотрансформации в печени с образованием гидроксильированных метаболитов, которые обладают такой же противомикробной активностью, как и сами препараты. Эти метаболиты подвергаются **энтерогепатической циркуляции** и тоже поступают в различные ткани, хотя и в меньшей степени.

Экскреция препаратов осуществляется почками в **измененном (около 70%) и неизмененном виде**.

Период полуэлиминации нитроимидазолов из крови у взрослых 7–11 часов, у новорожденных – около 23 часов, у недоношенных новорожденных – более 100 часов. При почечной недостаточности у взрослых и детей старшего возраста, как правило, коррекции режима дозирования не требуется.

Взаимодействие нитроимидазолов с препаратами из других групп. Нитроимидазолы часто комбинируют с другими противомикробными средствами (антибиотики, сульфаниламиды) для воздействия на микстовую аэробно-анаэробную ассоциацию микробов.

Данную группу лекарств нельзя одновременно вводить с нейротоксичными и гематотоксичными препаратами, так как они сами вызывают осложнения такой же направленности.

Нежелательные эффекты. Нитроимидазолы – **малотоксичные препараты**. Все же их применение может сопровождаться: 1) **диспепсическими расстройствами** (тошнотой, рвотой, изжогой, анорексией, появлением металлического

или горького вкуса во рту, болями в животе); 2) *аллергическими реакциями* (кожными сыпями, зудом); 3) *полиурией* (так как эти препараты могут частично блокировать ангиотензино-II рецепторы); 4) *тетурамоподобным эффектом*; 5) *окрашиванием мочи в красно-коричневый цвет*.

Более серьезные осложнения возникают при длительном (более 1 месяца) приеме нитроимидазолов: 1) *поражение ЦНС* (атаксия, дизартрия, тремор, иногда даже судороги) и периферических нервов (чувство жжения, онемения конечностей, явления парестезий); 2) *угнетение лейкопоэза*; 3) *нарушение нормальной микрофлоры в кишечнике с развитием кандидоза*.

Нитроимидазолы *нельзя назначать беременным*, особенно в первом триместре, так как существует опасность *тератогенного эффекта*.

Показания к применению. При необходимости длительного назначения нитроимидазолов следует контролировать функцию ЦНС, периферических нервов, картину крови и профилактически назначать противогрибковый препарат нистатин (или леворин).

1. Анаэробные инфекции разной локализации: *эндокардиты, абсцессы мозга и легких, болезнь Крона, некротизирующий и псевдомембранозный колит и т. п.*

2. *Хирургическая инфекция*, чаще смешанной аэробно-анаэробной этиологии. Препараты вводят внутривенно.

3. Заболевания, вызываемые простейшими: *урогенитальный трихомоноз, инвазивный (кишечный) и внекишечный амебиаз, лямблиоз, кожный лейшманиоз*. При тяжелой форме кишечного и печеночного амебиаза препараты вводят внутривенно.

4. *Язвенная болезнь желудка* (см. гл. 8.1.2).

3.2.5. ХИНОКСАЛИНЫ

К данной группе препаратов относят *хиноксидин* и *диоксидин*.

Фармакодинамика. Хиноксалины – синтетические вещества с плохо изученным механизмом действия. *Фармакологический эффект* – бактерицидный.

Спектр действия: вульгарный протей, синегнойные палочки, клебсиеллы (палочки Фрилендера), кишечные и дизентерийные палочки, сальмонеллы, стафилококки, стрептококки, возбудители газовой гангрены (клостридии), бактериоиды. Важно подчеркнуть, что препараты действуют на штаммы, устойчивые к другим химиотерапевтическим препаратам, включая антибиотики.

Вторичная резистентность микроорганизмов к хиноксалинам развивается медленно.

Фармакокинетика. Хиноксидин назначают внутрь после еды 3–4 раза в день. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, его максимальная концентрация в крови создается через 1 ч, терапевтическая концентрация сохраняется в крови до 5 ч, а в моче – до 9 ч.

Диоксидин вводят внутривенно капельно (предварительно разведя препарат в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида до концентрации 0,1–0,2%) или в полости (перед первым введением проводят пробу на переносимость препарата, для чего вводят в полости 10 мл 1% раствора; при отсутствии в течение 3–6 ч головокружения, озноба, повышения температуры

начинают курсовое лечение). Диоксидин применяют и местно в виде раствора или мази, препарат наносят на кожу.

Хиноксалины выводятся почками в неизмененном виде. При почечной недостаточности необходима коррекция режима дозирования.

Нежелательные эффекты. Препараты токсичны (особенно значимо хиноксидин), поэтому их применение требует большой осторожности.

1. *Диспепсические расстройства* (тошнота, рвота). Для их предупреждения можно применять внутрь кофеин или раствор новокаина.

2. *Головокружение, головная боль, озноб, лихорадка.*

3. *Аллергическая сыпь.* Для их предупреждения рекомендуют антигистаминные препараты и препараты кальция.

4. *Кандидоз кишечника.*

5. *Судорожные сокращения мышц, чаще икроножных.*

6. *Канцерогенез, тератогенность.*

Показания к применению. Хиноксалины – препараты глубокого резерва. Их используют для лечения *тяжелых гнойно-воспалительных процессов различной локализации: гнойный плеврит, абсцесс легкого, перитонит, пиелостит, холецистит, раны с наличием глубоких полостей, тяжелые септические состояния.*

Препараты назначают детям и беременным женщинам только в крайних случаях.

3.3. ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ СРЕДСТВА

Различают противоглистные препараты, применяемые для ликвидации кишечных нематодозов, цестодозов и внекишечных трематодозов.

3.3.1. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ БОРЬБЫ С НЕМАТОДОЗАМИ

(аскаридозом, энтеробиозом, трихоцефалезом, стронгилоидозом, анкилостомидозом и некаторозом)

Нематоды – это круглые черви: аскариды, острицы, власоглав, угрица кишечная, анкилостома, некатор.

Для борьбы с названными нематодами наиболее часто используют *левализол (декарис), мебендазол (вермокс), дитиазанин (тельмид), пирантела памоат (комбантрин) и албендазол (немозол).*

Фармакодинамика. Противонематодозные средства являются цианиновыми красителями, поэтому они нарушают тканевое дыхание глистов, уменьшают образование АТФ в тканях и тем самым **вызывают необратимый паралич их мускулатуры.**

При всех нематодозах практически одинаковая клиническая картина: нарушение функций желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции (эозинофилия $>0,35 \times 10^9/\text{л}$), анемия. Поэтому выбор препарата должен основываться на данных копроовоскопических исследований.

1. **Левализол – высокоэффективен при аскаридозе.** Назначают его всего 1 раз перед сном. При необходимости повторяют лечение через 1 неделю.

2. Мебендазол – высокоэффективен при энтеробиозе и трихоцефалезе. Назначают однократно (иногда 2–3 дня подряд), при необходимости повторяют лечение через 2 и 4 недели.

3. **Дитиазанин** – высокоэффективен при стронгилоидозе и трихоцефалезе. Назначают его после еды 2 раза в день в течение 5–10 дней.

4. Пирантел пamoat – высокоэффективен при анкилостомидозе и некаторозе. Назначают 1 раз в день после завтрака в течение 2–3 дней.

5. Албендазол – высокоэффективен при кишечных (аскаридоз, анкилостомидоз, стронгилоидоз, энтеробиоз, трихоцефалез) и тканевых (трихинеллез, токсокароз) нематодозах, а также тканевых цестодозах (эхинококкоз, цистицеркоз). Назначают при кишечных нематодозах – однократно (1 таблетка); при тканевых нематодозах – 7-14 дней по 1 таблетке; при тканевых цестодозах – 1-4 недели по 1 таблетке. Таблетки могут быть заменены суспензией. Препарат эффективен при сочетании гельминтозов с лямблиозом.

Фармакокинетика. Все вышеназванные препараты практически не всасываются из желудочно-кишечного тракта. Однако при повреждении гельминтами слизистой оболочки кишечника возможно попадание препаратов в кровь. Наибольшую опасность в этом случае представляет дитиазанин, который может оказать нефротоксический эффект. Другие препараты мало токсичны. Выводясь почками, дитиазанин может окрасить мочу в голубой цвет, что является показанием к немедленной отмене препарата. Кстати, при использовании дитиазанина стул должен быть окрашен в зелено-голубой или синий цвет.

При назначении противонематодозных средств не требуется соблюдение диеты и одновременного применения слабительных (если больной не страдает запором), так как у глистов возникает необратимый паралич их мускулатуры.

Албендазол абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (30%), причем его биодоступность существенно увеличивается (в 5 раз) при приеме препарата вместе с жирной пищей. В печени он превращается в активный метаболит. Препарат и его метаболиты выводятся из организма с мочой.

Нежелательные эффекты

1. *Диспепсические расстройства* (тошнота, рвота, диарея, анорексия).
2. *Головная боль, головокружение, слабость, сонливость.*
3. *Повышение тонуса гладкой мускулатуры матки*, поэтому противонематодозные средства нельзя назначать беременным; кроме того, при попадании в кровь препараты могут оказать *тератогенное действие*.

3.3.2. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ БОРЬБЫ С ЦЕСТОДОЗАМИ

(дифиллоботриозом, гименолепидозом, тениозом и тениаринхозом)

Цестоды – это плоские членистые черви: широкий лентец, карликовый цепень, свиной цепень, бычий цепень.

Для борьбы с ними наиболее часто применяют *филиксан*, *фенасал* и *аминоакрихин*.

Фармакодинамика. Противоцестодозные средства вызывают временный паралич мускулатуры присосок и крючьев гельминтов.

Клиническая картина цестодозов малосимптомна (дисфункция желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции, иногда пернициозная анемия). Выбор препарата основан на копроовоскопических исследованиях.

1. *Филіксан* – высокоэффективен при всех видах цестодозов. Назначают 1 раз натощак (кроме гименолепидоза, в этом случае назначают 3 раза с промежутками в 7 дней).

2. *Фенасал* – высокоэффективен при всех видах цестодозов. Но при тениозе он противопоказан детям или требует крайне осторожного применения, так как препарат обладает теницидным, но не овоцидным действием, то есть он не уничтожает яйца, освобождающиеся из перевариваемых в кишечнике погибших члеников глиста. Яйца глистов превращаются в онкосферы и могут попасть в желудок либо из-за антиперистальтики (например, во время рвоты, поэтому необходимо назначать противорвотные средства – церукал), либо с пищей, взятой грязными руками. В желудке онкосферы, освобождаясь от оболочки, внедряются в стенку и с током крови могут попасть в мозг, глаза. Развивается опаснейший для жизни цистоцеркоз.

Назначают фенасал всего 1 раз натощак (кроме гименолепидоза, в этом случае проводят длительное лечение, состоящее из трех 7-дневных циклов, с перерывом в 7 дней).

3. *Аминоакрихин* – высокоэффективен при гименолепидозе. Назначают его натощак, 1 раз в день (или 2 раза с перерывом в 30 минут). Курс лечения состоит из 3–4 циклов, каждый длительностью в 3 дня, с промежутками в 3–6 дней.

Фармакокинетика. Все названные препараты, всасываются из желудочно-кишечного тракта. Для уменьшения их попадания в кровь больной не должен в это время есть жирную и мясную пищу. Кроме того, до и после приема противоцестодозных средств необходимо назначить соевое слабительное (до 5 лет жизни – фенолфталеин), которое тоже уменьшит всасывание препарата и будет способствовать изгнанию глистов из кишечника. Если через 3 часа после приема слабительного не будет стула, необходимо поставить клизму.

Нежелательные эффекты. Противоцестодозные средства – это высокотоксичные вещества, которые можно назначать только в условиях стационара. Могут быть: *диспепсические расстройства; аллергические реакции; артериальная гипотензия, сердечная недостаточность; угнетение дыхания; гиперкинезы, психоз; провокация псориаза; тератогенность.*

3.3.3. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ БОРЬБЫ С ТРЕМАТОДОЗАМИ (описторхоз, клонорхоз, фасциолез)

Трематоды – это плоские нечленистые внекишечные черви: описторхис (двуустка кошачья), клонорхис, фасциола (двуустка печеночная).

Для борьбы с этими трематодами наиболее часто применяют *клоксил* и *триазинтантел*.

Фармакодинамика. Противотрематодозные средства вызывают необратимый паралич мускулатуры присосок гельминтов. Необходимо отметить, что препараты не влияют на незрелых паразитов, поэтому существует опасность реинвазии.

В клинической картине преобладают симптомы поражения печени и поджелудочной железы, могут быть аллергические реакции. Выбор препарата основан на копроовоскопических исследованиях.

1. *Хлоксил* – влияет на все виды трематодозов. Назначают 3 раза в сутки через час после еды в 1/2 стакана молока. Курс лечения — 5 дней. При необходимости курс лечения повторяют с интервалом не менее 4 месяцев.

2. *Празиквантель* – высокоэффективное средство для лечения трематодозов. Назначают 3 раза в сутки в течение 12 дней. Повторные курсы лечения, как правило, не требуются.

Фармакокинетика. Оба препарата всасываются при приеме внутрь. Особенно быстро проникает в кровь празиквантель. Пик его концентрации в плазме крови наблюдается через 1–2 часа. Препараты биотрансформируются в печени и в виде метаболитов выводятся почками.

При назначении противотрематодозных средств не требуется соблюдение диеты и одновременного с ними применения слабительных препаратов (если больной не страдает запором).

Нежелательные эффекты. При использовании хлоксила возможны *увеличение размеров печени, боли в области печени, протеинурия, изменения сердечного ритма, боли в области сердца, эозинофилия.*

По сравнению с хлоксилем празиквантель более эффективен и лучше переносится. В отдельных случаях при его приеме наблюдают *тошноту, головную боль, горечь и привкус металла во рту, боль в эпигастральной области.* Эти явления проходят обычно после окончания приема препарата.

3.4. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Вирусы – внутриклеточные паразиты. Оказать на них влияние с помощью лекарств, не повредив при этом клетки макроорганизма, практически невозможно. В большинстве случаев применение противовирусных препаратов малоэффективно, а опасность возникновения нежелательных эффектов очень велика. Противовирусные средства — препараты с малой шириной терапевтического действия. Максимальной эффективности можно достичь при их использовании с профилактической целью или местно, когда удастся создать высокую концентрацию.

Наибольшее практическое значение имеют следующие группы противовирусных средств: 1) противогриппозные препараты; 2) противогерпетические и противоцитомегаловирусные; 3) лекарства, влияющие на вирус иммунодефицита человека и 4) препараты широкого спектра действия (интерфероны и интерферогены).

О необходимости назначения противовирусного препарата не всегда можно принять решение, основываясь только на клинической картине. В выборе этих средств играют также важную роль следующие критерии: 1) гистологические признаки – обнаружение вирусных включений в биоптатах; 2) присутствие антител к вирусу; 3) обнаружение вируса в культуре клеток* 4) выявление вирус-

* Вирусные включения в прилипающей фракции клеток крови можно выявлять достаточно просто. Этим методом обнаруживают вирусные включения в мононуклеа-

ного антигена или ДНК-вируса методом молекулярной гибридизации (полимеразная цепная реакция).

3.4.1. ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

(ремантадин, дейтифорин, адапромин, арбидол, ингавирин, оксолин, рибавирин и др.)

Фармакодинамика. Все эти препараты защищают клетки человека от проникновения в них вируса гриппа, так как блокируют места связывания вируса с поверхностью клеточной мембраны. На вирусы, проникшие внутрь клетки, они не влияют, поэтому их применяют для индивидуальной или массовой профилактики гриппа у лиц, находящихся в контакте с больными или в период эпидемии. Назначают их и заболевшим, но только в первые 2 дня болезни для ограничения распространения вируса в организме и тяжести болезни.

Спектр действия. Ремантадин и дейтифорин влияют преимущественно на вирус гриппа типа А (главным образом А₂); адапромин, арбидол и ингавирин — на вирусы гриппа А и В; оксолин — на вирусы гриппа А и аденовирусы; рибавирин — на вирусы гриппа А и В, вирус герпеса, кори, ветряной оспы, клещевого энцефалита и гепатита.

Фармакокинетика. Все препараты (кроме оксолина) назначают внутрь. Из желудочно-кишечного тракта они неплохо всасываются; биоусвоение колеблется от 50 до 60%. В очень небольшом проценте связываются с белками плазмы крови, хорошо проникают во все ткани и жидкости, в том числе и в ликвор. **Элиминация осуществляется частично печенью, а в основном почками (90%).** Поэтому у больных с нарушением функции почек повторные приемы препаратов могут привести к кумуляции и сопровождаться нежелательными эффектами.

рах и для правильной трактовки явления внутриклеточной вирусемии оценивают функциональную активность моноцитов с использованием НСТ-теста (нитросинего тетразолия). Одной из основных функций моноцитов является фагоцитоз, в том числе фагоцитоз вирусов и вируссодержащих иммунных комплексов. В то же время мононуклеарные фагоциты сами могут выступать в качестве резервуара вирусной инфекции, особенно при снижении их функциональной активности, способствуя персистенции вирусов в организме. Поэтому только повышенное содержание вирусных включений на фоне стимуляции фагоцитоза моноцитов следует трактовать как защитную реакцию организма. Благоприятным считается снижение показателей вирусного поражения клеток на фоне нормализации фагоцитарной активности моноцитов. В противном случае требуется коррекция неспецифической клеточной противовирусной резистентности. Достоинством метода является его простота и общедоступность. Для его проведения не требуются специфические антигены и антитела к вирусам, из лабораторного оборудования необходимы только термостат и обычный микроскоп. Недостаток метода связан с его неспецифичностью, так как он выявляет не только вирусы, но и другие внутриклеточные паразиты (хламидии, микоплазмы, риккетсии, геликобактер пилори и др.). Определение неспецифической клеточной противовирусной резистентности можно использовать для мониторинга острых и хронических вирусных (а также бактериальных и неопластических) заболеваний и для контроля за адекватностью проводимой терапии.

Период полуэлиминации из крови колеблется от 12 до 24 часов.

Кратность назначения 3 раза в день.

Оксолин применяют местно: или в виде мази, которой ежедневно 2 раза в сутки (утром и вечером) смазывают слизистую оболочку носа, или в виде раствора, который закапывают в конъюнктивальный мешок по 2 капли 5–6 раз в сутки (на ночь мазь закладывают за веки).

Нежелательные эффекты

1. Ремантадин, дейтифорин и адапромин потенцируют эффекты эндогенного дофамина, преимущественно в ЦНС, поэтому могут вызывать *тошноту, рвоту, атаксию, раздражительность, беспокойство, галлюцинации, психоз*.

2. За счет влияния на периферические дофаминовые рецепторы (на пресинаптических окончаниях) эти же препараты могут снизить *артериальное давление, задержать отделение мочи*.

3. *Аллергические реакции* – кожные сыпи.

4. При помещении оксолиновой мази в нос иногда *возникает чиханье, чувство жжения, повышается отделение слизи*. При закладывании мази за веко – *слезотечение*.

При гриппе также применяют отечественный противовирусный препарат на основе ремантадина – *альгирем*. Его применяют у детей от 1 года для раннего (в первые дни болезни) лечения и профилактики гриппа. Альгирем – это комплекс ремантадина с природными полисахаридами. Он поглощается клетками с помощью эндоцитоза и под влиянием лизосомальных ферментов распадается на составные части. Ремантадин, оказавшись внутри клетки, ингибирует репликацию вируса гриппа, блокируя функцию вирусного белка М₂. Полисахарид является индуктором интерферона, что позволяет усилить действие препарата.

Альгирем в виде сиропа принимают внутрь (после еды), запивая водой. С лечебной целью его назначают в течение 4-х суток, а с профилактической – в течение 10–15 дней. Риск нежелательного воздействия на организм при использовании альгирема ниже по сравнению с ремантадином благодаря полимерной структуре препарата и возможности использования более низких доз.

В лечении гриппа на ранних стадиях и для профилактики используют ингибиторы нейраминидазы А и В вирусов гриппа: *зинамивир (реленза)* и *озельтамивир (тамифлю)*.

Вирусные нейраминидазы обеспечивают выход вновь образовавшихся вирусных частиц из инфицированных клеток и дальнейшее распространение вируса в организме. Кроме того, ингибиторы нейраминидазы способны уменьшать продукцию цитокинов (интерлейкина I и фактора некроза опухолей), препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя такие системные проявления вирусной инфекции, как лихорадка, боли в мышцах и суставах, потеря аппетита.

Нежелательные эффекты ингибиторов нейраминидазы: тошнота, рвота, головная боль, головокружение, слабость, бессонница, боли в животе, диарея, заложенность носа, боли в горле, кашель, редко – бронхоспазм.

Зинамивир назначают ингаляционно, интраназально и парентерально; озельтамивир – только внутрь, так как он является пролекарством и в печени превращается в активное вещество.

Лечение противогриппозными средствами, начатое в первые 36 часов от момента появления симптомов заболевания, позволяет приблизительно на 30% сократить продолжительность гриппа, на 40% уменьшить тяжесть клинических проявлений и на 2 дня раньше, чем при лечении плацебо, вернуть пациентов к нормальному уровню активности. Значительно реже возникают и вторичные осложнения гриппа (бронхит, пневмония, синусит, воспаление среднего уха).

Следует отметить, что противогриппозные препараты не влияют на эффективность противогриппозной вакцинации.

3.4.2. ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Противогерпетические препараты – это *теброфен, риодоксол, идоксуридин, видарабин, ацикловир, валацикловир, фамацикловир*, а противоцитомегаловирусные – *ганцикловир, фосфоноформат. Изопринозин* (изопринозин) – влияет и на вирусы герпеса, и на цитомегаловирус, а также на вирусы гриппа, возбудителя кори и контагиозный моллюск.

Фармакодинамика. Все эти препараты блокируют репликацию, то есть нарушают синтез нуклеиновых кислот вируса.

Спектр действия: *Herpes simplex* (типа 1 и 2), *Varicella zoster*, аденовирусы. Риодоксол – оказывает дополнительно противогрибковое действие (микроспория, трихофития, кандидоз). Ацикловир, фамацикловир и валацикловир дополнительно влияют на вирус Эпштейна–Барра, человеческий вирус герпеса 6 типа, и слабо – на цитомегаловирус. Ганцикловир и фосфоноформат влияют на цитомегаловирус, фосфоноформат – на вирус иммунодефицита человека. Изопринозин обладает двойным действием – противовирусным и иммуномодулирующим.

Фармакокинетика. Теброфен и риодоксол – применяют местно в виде мази. Идоксуридин практически используют только местно: а) при герпетической инфекции глаз – раствор препарата капают в конъюнктивальный мешок через 1 час днем и через 2 часа ночью, б) при постгерпетической невралгии. От внутривенного введения идоксуридина сейчас отказались из-за очень высокой токсичности.

Видарабин применяют местно, а при диссеминированной герпетической инфекции (энцефалит) вводят внутривенно канюльно. Но препарат плохо растворяется, поэтому его инфузия в большом количестве жидкости длится около 12 часов, что нежелательно для больного с энцефалитом, отеком мозга.

Проникновение видарабина через гематоэнцефалический барьер составляет примерно 30% от концентрации препарата в плазме крови. В печени происходит превращение препарата в арабинозин гипоксантин, этот метаболит сохраняет активность и быстро распределяется в тканях. Элиминация происходит с мочой (50%) и калом (50%).

Ацикловир, валацикловир, фамацикловир, ганцикловир и изопринозин назначают внутрь во время еды, а также вводят внутримышечно (только ацикловир) и внутривенно (только ацикловир, ганцикловир и фамацикловир).

Биоусвоение из желудочно-кишечного тракта равно 15–20% (для валацикловира – 54%), тем не менее этого достаточно для оказания эффекта. У препаратов высокая активность и они обладают способностью избирательно накапливаться в клетках, инфицированных вирусом, но не в интактных клетках. Их концентрация в инфицированных клетках может в 30–120 раз быть больше, чем в плазме крови. Это важное обстоятельство объясняет значительно большую широту терапевтического действия данных препаратов по сравнению с другими и меньшую опасность возникновения осложнений.

Связывание с белками плазмы крови всего 9–30%, поэтому препараты хорошо проникают в различные ткани и жидкости (включая и ликвор).

В организме человека валацикловир (I – валиновый эфир ацикловира) быстро и почти полностью превращается в ацикловир и валин под действием фермента валацикловиригидролазы. 10–15% ацикловира и ганцикловира подвергается биотрансформации в печени.

Большая часть препаратов (80–90%) в неизменном виде и в виде метаболита 9-карбоксиметоксиметилгуанина выводится почками. Период полуэлиминации примерно 3,3 часа, однако при почечной недостаточности он может увеличиваться до 20 часов, поэтому необходимо корректировать их дозирование. Так, при $Cl < 70$ мл/мин – дозу препаратов снижают в 2 раза; при $Cl < 50$ мл/мин – дозу уменьшают еще на 1/3; при $Cl < 25$ мл/мин – еще на 1/2; и при $Cl < 10$ мл/мин – в 3 раза.

Фосфоноформат (фоскарнет) – вводят внутривенно. Период его полуэлиминации от 2 до 4 часов. Экскреция препарата осуществляется в неизменном виде почками.

Нежелательные эффекты. Видарабина: *диспепсические расстройства; атаксия, тремор, миоклонус, галлюцинации; панцитопения, мегалобластоз; отек мозга.*

Ацикловира, фамацикловира и валацикловира: *энцефалопатические реакции (тремор, летаргия, головная боль, галлюцинации, судороги); артериальная гипотензия; диспепсические явления (при назначении внутрь); нарушения функции печени, иммунитета, кроветворения; при внутривенном введении – флебит, образование кристаллов в почечных канальцах.*

Ганцикловира: *гематотоксичность (нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения); энцефалопатические реакции; иммунодепрессия; повреждение репродуктивной функции у мужчин и женщин; мутагенный, тератогенный и канцерогенный эффекты.*

Фосфоноформата: *костно-мозговые депрессии; иммунодепрессия; нарушения функции печени и почек; тератогенный, мутагенный и канцерогенный эффекты.*

Изопринозина: *тошнота, рвота, боль в эпигастрии, временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, зуд, головная боль, головокружение, слабость, боль в суставах, обострение подагры, иногда – сонливость/бессонница, полиурия.*

Все названные препараты являются цитостатиками, поэтому при лечении вирусных заболеваний в некоторых случаях их следует сочетать с иммуностимуляторами (см. гл. 6) и с интерферонами (например, с циклофероном и

др.), а также с иммуноглобулинами (например, с цитотектом и др.) и с препаратами, стимулирующими кроветворение (например, с филграстимом и др.). При использовании противогерпетических и противоцитомегаловирусных средств каждые 2 дня необходимо делать анализ крови. Выраженная нейтропения (меньше 500/мкл) и тромбоцитопения (меньше 25 000/мкл) являются показанием для срочной отмены этих препаратов.

3.4.3. ЛЕКАРСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА (ВИЧ)

К числу особо значимых препаратов, применяемых при ВИЧ-инфекции, относят: *азидотимидин (зидовудин=ретровир=фосфазид)* и *фосфоноформат (фоскарнет)*.

Фармакодинамика. После проникновения* лимфотропного ВИЧ в лимфоцит происходит синтез вирусной ДНК на матрице (вирусной РНК) под влиянием обратной транскриптазы (ревертазы), что и приводит к повреждению лимфоцитов. Механизм действия азидотимидина и фосфоноформата заключается в блокаде названного фермента. Структура данных препаратов незначительно отличается от природных нуклеозидов – тимидина, цитидина, аденозина, гуанозина. Внутриклеточно под действием ферментов они превращаются в активные формы, которые обратная транскриптаза ВИЧ использует вместо натуральных нуклеозидтрифосфатов для удлинения цепи ДНК. Но отличия в структуре аналогов делают невозможным присоединение следующего нуклеозида в растущей цепи вирусной ДНК, что приводит к ее терминации. В основном препараты эффективны у носителей вируса до появления признаков заболевания. Кроме названных препаратов, сейчас появились новые противоретровирусные средства: *ламивудин (кивекса, эпивир)*, *зальцитабин (хивид)*, *ставудин (зерит)*, *абакавир (зиаген)* и др. Однако их эффективность меньше, чем азидотимидина и фосфоноформата. Все вышеназванные антиретровирусные препараты для удобства изложения материала относят к препаратам первой группы.

Фармакокинетика азидотимидина. Препарат назначают внутрь или вводят внутривенно. Биодоступность из желудочно-кишечного тракта составляет около 60%. Связь с белками плазмы крови – 35%. Азидотимидин легко проникает в

* Проникновение вируса в клетки мишени осуществляется путем связывания оболочечного вирусного белка gp 120 с основным клеточным рецептором CD4 молекулы. Однако вирус способен проникать в клетки, используя в качестве дополнительных точек фиксации (корцепторы) широкий спектр клеточных рецепторов (хемокиновые рецепторы) для низкомолекулярных факторов – хемокинов, продуцируемых лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами в ответ на стимуляцию антигенами, митогенами и другими активаторами, и обеспечивающих направленное движение клеток в процессе реализации иммунореактивности. Поэтому ВИЧ обладает тропностью не только к лимфоцитам, а включает также клетки Лангерганса, макрофаги (моноциты), эозинофилы, мегакариоциты, нейроны и клетки микроглии, астроциты, эндотелиоциты, клетки кишечного эпителия и другие типы клеток. Попасть внутрь клеток ВИЧ помогает его собственный белок – фьюзоген gp 41.

различные ткани и жидкости, включая ликвор. Он подвергается биотрансформации в печени, его главный метаболит 5'-O-глюкуронид. Экскреция – с помощью почек в неизмененном виде (90%) и в виде метаболитов. Период полуэлиминации из крови – 1 час.

Нежелательные эффекты. У каждого 4-го больного, получающего азидотимидин, возникает *анемия* (чаще микроцитарного характера), *нейтропения*, *лейкопения*, *гепатомегалия*.

Больные жалуются на *головную боль*, *извращение вкуса*, *тошноту*, *диарею*, *сонливость* (или бессонницу), *кожную сыпь* (иногда с волдырями и язвами), *миалгии*, *парестезии*, *повышение температуры тела*, *озноб*, *кашель*, *кардиалгию*, *депрессию*. Не исключено, что все вышеназванные жалобы могут быть следствием самой болезни, а не действия препарата.

Вторая группа антиретровирусных препаратов – это ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (*делавердин*, *невирарин*, *ифавиренц*), которые действуют на тех же стадиях репликации ВИЧ, что и нуклеозидные ингибиторы. Они присоединяются к обратной транскриптазе, вблизи ее каталитического участка, предотвращая преобразование РНК ВИЧ в ДНК. Все ненуклеозидные ингибиторы подавляют репликацию только ВИЧ 1-го типа.

Нежелательные эффекты: ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы: *сыпь*, *поражение ЦНС* (головокружение, нарушение сна, депрессия, ночные кошмары и галлюцинации), *диарея*, *тошнота*.

Третья группа препаратов, влияющих на ВИЧ, – это ингибиторы протеазы (или протеиназы). К ним относят: *индинавир=криксиван*, *саквинавир=инвираса*, *нелфинавир=вирацепт*, *ритонавир=норвир*, *дарунавир*. Они действуют на заключительном этапе репродукции ВИЧ, связывая активный участок фермента и тем предупреждая образование полноценных вирусных частиц, способных поражать другие клетки.

Наиболее часто возникающие **побочные эффекты** при использовании ингибиторов протеазы: *тошнота*, *диарея*, *нарушение функции печени*, *диабет*, *липодистрофия*, *гемолитическая анемия*, *нефролитиаз*, *дизурия* (последние два осложнения характерны для индинавира).

Антиретровирусные препараты могут быть использованы в качестве средств «монотерапии» (лечение одним антиретровирусным средством), «комбинированной терапии» (применение нескольких препаратов, имеющих одинаковый механизм действия) и «высокоинтенсивной терапии» (назначение препаратов, имеющих разные механизмы действия).

Монотерапию проводят только в исключительных случаях, а также беременным женщинам для профилактики перинатального ВИЧ-инфицирования плода. Более четырех препаратов одновременно назначают только в экспериментальных схемах исследований. Одновременное использование нескольких (как правило, трех) препаратов позволяет уменьшать опасность формирования резистентных штаммов вирусов (что обычно происходит в течение 3–6 месяцев при использовании одного антиретровирусного средства) и тем самым сохранить резерв лекарственных средств для дальнейшего лечения. Установлено, что определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным средствам до начала терапии повышает ее эффективность.

Главная проблема ВИЧ-инфекции — это отношение больного к проводимому лечению. Для каждого антиретровирусного препарата существуют индивидуальные схемы приема (например, инвизазу принимают во время обильной еды или не позже чем через 2 часа после нее; при лечении нелфинавиром показана «легкая закуска»; при назначении криксивана для профилактики возникновения нефролитиаза рекомендуют обильное питье — до 1,5 л жидкости в день). Кроме того, больному могут быть назначены препараты для лечения, например, туберкулеза, кандидоза, пневмоцистной пневмонии, соматических заболеваний, и в каждом случае необходимо проверять совместимость препаратов и их переносимость пациентом. Лечение ВИЧ-инфекции и профилактика оппортунистических заболеваний вынуждает человека перестраивать свой образ жизни, что удается не всем. Нарушение же режима приема лекарственных препаратов, помимо прогрессирования основного и оппортунистических заболеваний, приводит к более быстрому возникновению резистентности ВИЧ к лечению.

Иногда из-за непереносимости побочного действия или отсутствия препарата антиретровирусную терапию прерывают. Достоверных сведений о допустимых сроках отмены лечения (одного препарата или всех комбинаций) нет. Поэтому считается, что в данных случаях лучше отменить все препараты, таким образом минимизируется риск появления устойчивых штаммов ВИЧ.

При выборе наиболее адекватной для конкретного больного схемы терапии учитывают клиническую стадию заболевания, содержание CD4-лимфоцитов и уровень вирусной нагрузки (количество копий РНК ВИЧ/мл плазмы крови), наличие сопутствующих заболеваний и противопоказаний к назначению лекарственных средств, возможность фармакологического взаимодействия с препаратами, уже назначенными больному для профилактики и лечения оппортунистических заболеваний. Решение о начале антиретровирусной терапии должно приниматься совместно врачом и пациентом.

Эффективность терапии оценивают по снижению вирусной нагрузки (количество РНК ВИЧ/мл плазмы крови должно уменьшиться не менее чем в три раза) и/или по увеличению числа CD4-лимфоцитов (не менее чем на 30%) к 4–8-й неделе лечения. Лечение считается высокоэффективным, если вирусная нагрузка снижается до неопределяемого уровня на фоне значимого повышения уровня CD4-лимфоцитов.

Критерии терапевтической неудачи: снижение вирусной нагрузки через 4–8 недель терапии менее чем в 3 раза; невозможность снизить вирусную нагрузку до неопределяемого уровня в течение 4–6 месяцев от начала терапии; определение вируса в плазме крови после начальной супрессии до неопределяемого уровня; трехкратное и более увеличение вирусной нагрузки в плазме; продолжающееся сокращение количества CD4-лимфоцитов, подтвержденное не менее чем двумя отдельными исследованиями; ухудшение клинического течения болезни. В этих случаях схема терапии должна быть изменена.

3.4.4. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ (интерфероны и интерферогены)*

ИНТЕРФЕРОНЫ получают из питательной жидкости, в которой культивируют лейкоциты (α -интерфероны), фибропласты (β -интерфероны) или лимфоциты (γ -интерфероны) человека. Существует рекомбинантный интерферон, полученный путем имплантации закодированного гена человека в эшерихии коли.

Фармакодинамика. Интерферон — видоспецифичный низкомолекулярный гликопротеин. Сам препарат противовирусным действием не обладает. Он взаимодействует со специальными участками связывания на поверхности клеток, что приводит к активации протеинкиназ и образованию низкомолекулярного ингибитора синтеза белков (2-5А-белок), стимулирующего эндонуклеазы, разрушающие РНК-вирусов и клеток хозяина.

Фармакологический эффект. Интерферон, помимо противовирусного и противомикробного действия, способен активировать сниженный иммунитет (повышая фагоцитарную активность макрофагов и спонтанную токсичность натуральных киллеров), вызывать противоопухолевый и радиопротекторный эффекты, влиять на многие функции организма, в том числе на функции ЦНС.

В клинике используют следующие препараты:

α -2А-интерфероны: *реаферон, роферон;*

α -2В-интерфероны: *интрон-А, инрек, виферон;*

α -2С-интерфероны: *берофор, эгиферон, велферон, реальдирон;*

β -интерфероны: *бетасерон, фрон, бетаферон, ребиф, биоферон, авонекс;*

γ -интерфероны: *гаммаферон, иммуноферон.*

Спектр противовирусного действия: вирусы гриппа и других респираторных заболеваний, гепатита, цитомегалии, кори, эпидемического паротита, клещевого энцефалита, синдрома приобретенного иммунодефицита, волосатоклеточной лейкемии и др.

Фармакокинетика и показания к применению. Выделяют **плохо очищенные интерфероны** (в 1 мг – 1000 ЕД). Их применяют только местно (закапывают в носовые ходы или используют путем распыления), так как в кровь они не всасываются. Свежеприготовленный раствор (в ампулу с порошком вливают до метки кипяченую воду) вводят интраназально или в конъюнктивальный мешок

* В норме в крови низкое содержание общего сывороточного интерферона до 10 МЕ/мл, так как нет необходимости в выработке защитных факторов. Существует несколько основных типов интерферонов: α - и β -интерфероны (отвечают в первую очередь за противовирусную защиту) и γ -интерферон (последний в основном является регулятором иммунитета). В случаях бактериальных, грибковых и протозойных инфекций система интерферона включается в процессы иммунологической элиминации патогена. В некоторых случаях интерфероны реализуют свои эффекты по аналогии с вирусными инфекциями (например, при инфицировании микроорганизмами, имеющими внутриклеточные стадии развития: хламидии, микоплазмы, боррелии и др.).

по 2–3 капли 1–2 раза в день с целью профилактики, а с лечебной целью 4–6 раз в день. Применяют препарат местно и при лечении опоясывающего лишая.

В условиях невесомости получают высокоочищенные интерфероны (в 1 мг – 5 000 000 ЕД) для приема через рот и парентерального введения (внутривенно, внутримышечно, внутрикостно, эндолюмбально, эндолимфатически). Но препараты плохо проникают в ткани и быстро инактивируются, поэтому их приходится назначать 4–6 раз в сутки, длительно и в высоких дозах. Главный путь экскреции почки. Эти интерфероны применяют для лечения системных вирусных заболеваний и злокачественных опухолей. Следует отметить, что рекомбинантные интерфероны (реаферон, роферон, интрон-А, виферон и велферон) являются более стойкими, чем естественные, поэтому вводят их реже (2–3 раза в сутки) и можно ректально.

Нежелательные эффекты. При местном применении не выявлены. При парентеральном же введении могут возникнуть: *лихорадка, головная боль, миалгия, анафилаксия, снижение артериального давления, аритмия, тахикардия, желудочковая экстрасистолия, парезы, параличи, нарушения кроветворения и функции ЦНС в виде вялости, утомляемости, ухудшения аппетита, рвоты.* Большие дозы вызывают коллагенозы и некротические изменения в печени.

ИНТЕРФЕРОНОГЕНЫ – вещества, способные вызывать образование интерферона. К ним, помимо вирусов, многих бактерий, риккетсий, экстрактов грибов, относят различные химические вещества. Последние часто представляют собой полимеры, двойные нуклеозиды. Интерферогены стимулируют образование собственных интерферонов в соответствующих тканях организма, что очень важно, они, не обладают антигенностью, обладают строгой видо- и тканеспецифичностью. Синтез индуцированных эндогенных интерферонов в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам (репрессор-трансляции), обеспечивающим защиту организма от перенасыщения интерферонами. К числу таких препаратов относят следующие:

1. ПОЛУДАН (*полиаденил – уридиловая кислота*) используют местно при вирусных заболеваниях глаз. Вводят его под конъюнктиву или назначают в виде глазных капель. Кроме полудана иногда применяют другие синтетические полинуклеотиды: *амплиген* и *полигуацил*. Их спектр действия значительно шире. Это – грипп, гепатит В, энцефалиты, бешенство и СПИД.

2. НЕОВИР – низкомолекулярный синтетический индуктор α - и β -интерферонов, относящийся к классу акридонов. Препарат вводят внутримышечно, его биодоступность 90%. Время возникновения максимальной концентрации 30 минут. Неовир, в отличие от рекомбинантного интерферона, хорошо проникает через гистогематические барьеры. Выводится препарат почками на 98% в неизменном виде, поэтому при почечной недостаточности происходит его накопление в организме. Период полуэлиминации из крови 60 минут. Однако активность индуцированных неовиром интерферонов сохраняется до 48 часов.

Нежелательные эффекты. *Субфебрильная температура, ломота в крупных суставах* (в особых случаях за 1 час до инъекции препарата больному можно дать ацетилсалициловую кислоту). *Болезненность в месте инъекции* (препарат можно разводить новокаином или лидокаином, но только непосредственно перед введением).

Показания к применению. Профилактика и лечение *тяжелых форм гриппа и других острых респираторных заболеваний вирусной этиологии*, сопровождающихся иммунодефицитным состоянием; *энцефалиты герпетической и арбовирусной этиологии; гепатиты В и С.*

3. ЦИКЛОФЕРОН – низкомолекулярный индуктор синтеза альфа-, бета- и гамма-интерферонов в организме. Препарат является синтетическим аналогом природного алкалоида из культуры *Citrus grandis*.

Циклоферон способствует коррекции иммунного статуса организма, нормализуя выработку интерферона и состояние иммунной системы как в случае иммунодефицитов, так и при аутоиммунных состояниях.

Препарат вводят внутримышечно или внутривенно 1 раз в сутки. Он плохо связывается с белками плазмы крови и быстро проникает в клетки, накапливается в ядре и цитоплазме, индуцирует синтез «ранних» интерферонов. Максимальная активность интерферона в плазме наступает через 2–4 часа. Циклоферон легко проникает через гематоэнцефалический барьер.

Циклоферон быстро выводится почками из организма; 99% принятой дозы экскретируется почками в неизменном виде в течение 24 часов.

Взаимодействие. Циклоферон хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами, в частности с противовирусными средствами, вакцинами и антибиотиками.

Нежелательные эффекты. Не обнаружено.

Показания к применению. *Вирусные гепатиты А, В, С, D, GP; ВИЧ-инфекция; герпетическая и цитомегаловирусная инфекции; нейровирусные инфекционные заболевания (в том числе серозный менингит, рассеянный склероз); вторичные иммунодефициты различной этиологии; хламидиоз; дегенеративно-дистрофические заболевания суставов (в том числе деформирующий остеоартроз, спондилез) и т. п.*

4. АМИКСИН – низкомолекулярный синтетический индуктор эндогенного интерферона ароматического ряда, относящийся к классу флуоренонов. Препарат стимулирует образование в организме интерферонов альфа-, бета- и гамма-типов.

Амиксин корригирует вторичные интерферон- и иммунодефицитные синдромы при острых и хронических рецидивирующих вирусных инфекциях, аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

После приема внутрь (после еды) препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Попав в кровь, он очень незначительно связывается с белками и хорошо проникает в разные органы, ткани и биологические жидкости организма. 99% амиксина выводится в неизменном виде в течение 24 часа.

Взаимодействие. Амиксин совместим с антибиотиками и средствами традиционного лечения вирусных и бактериальных инфекций.

Нежелательные эффекты. Возможен кратковременный озноб.

Показания к применению. *Инфекции, вызванные вирусами простого герпеса 1-го или 2-го типов, как первичные, так и рецидивирующие; вирусные гепатиты; грипп и ОРВИ; нейровирусные инфекции.*

Кроме приведенных выше синтетических интерферогенов, в медицинской практике используют и природные соединения: а) низкомолекулярные полифе-

нолы растительного происхождения для перорального применения – мегасин, кагоцел, саврац, рагосин, гозалидон и б) полимеры для парентерального введения – ларифан, ридостин.

Различные по своей природе интерферогены *in vivo* влияют на продукцию интерферонов в различных тканях и органах, преимущественно в лимфоидных⁶.

Интерферогены, как правило, назначают с большими интервалами. Тактика применения индукторов интерферона определяется кинстикой его накопления в сыворотке крови. Когда продукция интерферона достигает максимума, вступают в действие контрольные механизмы его синтеза и начинается фаза так называемой гипореактивности, то есть неспособности синтезировать интерферон в ответ на последующее введение того же вещества. Эта фаза длится обычно несколько дней, после чего способность синтезировать интерферон восстанавливается. Длительность фазы зависит от химической структуры препарата. Например, двуспиральные РНК природные полимеры (ларифан и ридостин) следует вводить повторно через 5 дней, низкомолекулярный флуоренон амиксин – через 4 дня, полифенолы растительного происхождения (мегасин, кагоцел и др.) – через 7 дней.

Таким образом, при введении интерферогенов синтез интерферона сбалансирован и регулируется специальными механизмами, обеспечивающими защиту организма от перенасыщения интерфероном. Кроме того, однократное введение интерферогенов обеспечивает относительно длительную циркуляцию интерферона на терапевтическом уровне, тогда как для достижения подобных конечных результатов при применении интерферона требуется многократное введение значительных доз препаратов. Это существенно удорожает интерферонотерапию особенно при многомесячном использовании препаратов (онкологические заболевания, вирусные гепатиты и др.).

3.5. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Для подавления роста и размножения патогенных грибов используют препараты различной химической структуры.

Наибольшее практическое значение имеют следующие группы противогрибковых средств: 1) полиеновые антибиотики; 2) производные имидазола; 3) производные триазола; 4) препараты разного химического строения.

Выбор противогрибкового препарата основан на клинической картине, которая, как правило, не патогномонична, и на результатах лабораторных исследований на грибы. К числу таких исследований относят:

⁶ В норме, если возникает необходимость (например, при инфицировании и пр.); обычно сохраняется высокая потенциальная способность лейкоцитов продуцировать интерфероны α , β и γ (*in vitro* 250–520 МЕ и 110 МЕ соответственно). Следует подчеркнуть, что изучение интерферонового статуса у больных важно для оценки характера протекания заболевания и определения показаний к применению тех или иных препаратов (интерферона, интерферогенов, иммуностимуляторов, антибиотиков и т. д.).

1. Микроскопию нативных препаратов мокроты, соскобов с языка, миндалин, промывных вод, экссудата, микробиоптатов и т. п.

2. Микроскопию окрашенных препаратов биосубстратов. При этом важно обнаружить не просто клетки грибов, а их вегетирующие формы почкующиеся клетки, мицелий, псевдомицелий.

3. Культуральное микроскопическое исследование с посевом материала на питательные среды для выявления не только вида, но и штамма гриба-возбудителя.

4. Цитологическое исследование биосубстратов.

5. Гистологическое исследование биоптатов. Этот метод дает возможность с уверенностью говорить об инвазивном процессе.

6. Иммунологические методы диагностики используют с целью выявления антител к грибам, а также сенсibilизации, повышенной чувствительности к ним.

7. Определение метаболитов-маркеров грибов рода кандиды с помощью газохроматографического мониторинга. К основному метаболиту-маркеру относят Д-арабинитол (фоновая его концентрация в крови составляет от 0 до 1 мкг/мл, в ликворе – 2–5 мкг/мл).

С диагностической целью определяют и другие маркеры-компоненты клеточной стенки грибов рода кандиды. Это манноза (в норме в сыворотке крови детей – до 20–30 мкг/мл) и маннитол (в норме – до 12–20 мкг/мл).

8. Обнаружение специфических антигенов кандиды (методом латекс-агглютинации и с помощью иммуноферментного анализа для определения маннана) характерно для больных с генерализованными и висцеральными формами кандидоза и редко наблюдаются при поверхностных формах.

При глубоких микозах использование названных лабораторных методов обязательно.

3.5.1. ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В, микогентин – продукты жизнедеятельности лучистых грибов (актиномицетов).

Фармакодинамика. Молекулы названных препаратов содержат незащищенные конъюгированные двойные (полиеновые) связи, с помощью которых они взаимодействуют со стеролами (холестерином), входящими в структуру цитоплазматической мембраны грибов, что сопровождается нарушением ее функции. Клетки грибов начинают терять низкомолекулярные водорастворимые соединения (калий, фосфор, аминокислоты, сахара и т. п.), что влияет на их жизнеспособность.

Фармакологический эффект зависит от введенной дозы препаратов и может быть как **фунгистатическим**, так и **фунгицидным**.

Вторичная резистентность микроорганизмов к полиеновым антибиотикам **развивается медленно**. В случае ее возникновения к одному из препаратов она распространяется на все препараты данной группы.

Взаимодействие полиеновых антибиотиков с препаратами из других групп. Наблюдается усиление противогрибкового эффекта при комбинации

полиенов со следующими препаратами: тетрациклинами, рифамицинами, полимиксинами и левомецетином.

Характеристика отдельных полиеновых препаратов

1. НИСТАТИН. *Спектр действия:* кандида, амебы, лейшмании.

ЛЕВОРИН. *Спектр действия:* кандида, трихомонады.

НАТАМИЦИН (нимафуцин). *Спектр действия:* кандида, дерматофиты, трихомонады.

Фармакокинетика. Препараты назначают **через рот** или **наносят на кожу и слизистые** в виде ингаляций, мази или суспензии, а также добавляют в ванну. Они оказывают только местное действие. Кратность назначения **4–6 раз** в сутки.

Нежелательные эффекты. *Диарея, анорексия.* В случае появления *упорного кашля и повышения температуры тела* лечение необходимо прекратить.

Показания к применению. Профилактика и лечение *канцидамикоза кожи* (наружный слуховой проход, вокруг анального отверстия и т. п.) и *слизистых оболочек ротовой полости, глотки, гортани, влагалища, желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей* и т. п.

2. АМФОТЕРИЦИН В (фунгизон). *Спектр действия:* дрожжеподобные грибы рода кандида; плесневые грибы (аспергиллы, мукор); возбудители глубоких микозов (бластомицеты, криптококки, гистоплазма, кокцидиоиды); простейшие (лейшмании).

Фармакокинетика. Препарат вводят **внутривенно, эндолюмбально** или **в полости**. Связывание препарата с белками плазмы крови 95%. При снижении уровня белка в крови велика опасность возникновения осложнений. Амфотерицин В хорошо проникает в ткани, но не в водные среды, поэтому при необходимости требуется его специальное введение в спинномозговую жидкость, суставную или плевральную полости, полость абсцесса и т. п. Препарат может биотрансформироваться в разных тканях организма. Элиминация осуществляется с желчью и мочой. Период полуэлиминации из крови 24–48 часов, однако при поражении экскретирующих органов он увеличивается до 15 дней.

Нежелательные эффекты. Клетки грибов, как и клетки человеческого организма, относят к эукариотам, они имеют много общего в своем строении, связывание полиенов происходит и с холестерином в мембранах клеток человека. Поэтому эти препараты очень токсичны.

1. *Нефротоксичность* (интерстициальный нефрит).

2. *Гепатотоксичность.*

3. *Нарушение электролитного баланса крови:* гипокалиемия, гипомагниемия.

4. *Гематотоксичность* (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

5. *Нарушение деятельности сердца* (артериальная гипотензия, сердечная недостаточность).

6. *Снижение толерантности к глюкозе.*

7. *Лихорадка, мышечные боли, судороги.*

8. *Флебит.*

В педиатрии чаще применяют препарат *амфоглюкамин*, представляющий собой смесь амфотерицина В с N-метилглюкамином. Его основные отличия от

амфотерицина В: 1) можно назначать через рот, так как он хорошо всасывается; 2) менее токсичен, лучше переносится.

Показания к применению. Главное – это лечение *глубоких микозов*; используют для лечения *кожного и кожно-слизистого лейшманиоза*.

3. МИКОГЕПТИН. *Спектр действия:* дрожжеподобные грибы вида кандиды; плесневые грибы (аспергиллы и др.), возбудители глубоких микозов (криптококки, гистоплазма, кокцидиоиды), субкутанные микозы (фиалофора, споротрикс).

Фармакокинетика. Плохо изучена, поэтому особенно целесообразно проводить терапевтический мониторинг. Известно, что препарат назначают внутрь или местно. Из желудочно-кишечного тракта он хорошо всасывается. Элиминация осуществляется почками.

Нежелательные эффекты. *Нефротоксичность, гепатотоксичность, диспепсические явления, аллергические реакции.*

Показания к применению. *Лечение глубоких и субкутанных микозов, генерализованных форм кандидоза и аспергиллеза.* При инвазии ЦНС препараты малоэффективны.

3.5.2. ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

Противогрибковые препараты:

– для местного и системного (энтерального) введения: *кетоконазол (низорал), миконазол (дактарин);*

– для местного применения: *клотримазол (канестен), эконазол, изоконазол, сульконазол, тиоконазол, бифоназол* и др.

Фармакодинамика. Главное в механизме действия — это способность препаратов снижать активность ферментов, инактивирующих перекись водорода, поэтому происходит аутолиз клеток грибов. У производных имидазола выше избирательность действия, чем у полиеновых антибиотиков. Отсюда **меньше опасность возникновения осложнений, выше активность препаратов.**

Фармакологический эффект – фунгицидный.

Вторичная резистентность грибов развивается очень медленно.

Взаимодействие: кетоконазол и миконазол нельзя комбинировать с полиеновыми антибиотиками (антагонизм) и с некоторыми гистаминолитиками (терфенадином, астемизолом) из-за возможной кардиомиопатии.

Характеристика отдельных препаратов из группы производных имидазола

1. КЕТОКОНАЗОЛ (низорал). *Спектр действия:* **кандиды, аспергиллы, возбудители дерматомикозов** (трихофитоны, микроспорум, эпидермофитоны, ахорионы), **возбудители глубоких микозов** (паракокцидиоиды, криптококки, гистоплазма, бластомицеты).

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь; для его всасывания необходима кислая желудочная рН. Он хорошо растворяется в липидах, поэтому у него высокая биоусвояемость (75–90%). В крови он связывается с белками плазмы крови (85%) и с эритроцитами (15%). Кетоконазол хорошо проникает в

ткани и жидкости, **хуже – в цереброспинальную жидкость и мочу**. Он подвергается биотрансформации в печени с последующей экскрецией с желчью более 50%. Образовавшиеся метаболиты не активны. Выведение почками составляет всего лишь 5–10%. Период полуэлиминации из крови около 8 часов.

Нежелательные эффекты. *Гепатотоксичность* (диагностируют у одного больного на 10 000 случаев); *диспепсические расстройства; гинекомастия* (у больных снижается уровень тестостерона в плазме крови); *лихорадка; фотофобия* (может проявиться через несколько месяцев после отмены препарата); *подавление функции надпочечников* (препарат даже используют для лечения болезни Кушинга) и *гонад*.

2. МИКОНАЗОЛ (дактарин). *Спектр действия:* кандиды, аспергиллы и мукор, возбудители дерматомикозов, возбудители глубоких микозов (кроме криптококков).

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь, внутривенно и наружно. Из желудочно-кишечного тракта он всасывается плохо, меньше 50%. **Хуже чем кетоконазол распределяется в тканях и жидкостях организма. Подвергается биотрансформации в печени и полностью выводится с желчью.** Период полуэлиминации из крови более 24 часов. При патологии печени данный препарат системно применять нельзя.

Нежелательные эффекты. Препарат миконазола для парентерального введения приготовлен на растворе полиэтиоксилированного касторового масла, именно с ним и связывают появление зуда, тошноты, озноба, сыпи, флебитов; анемия, тромбоцитопения; гипонатриемия; почечная недостаточность; сердечные аритмии; психоз; нарушения обмена эндогенных стероидов.

Показания к применению кетоконазола и миконазола. *Дерматомикозы; глубокие микозы; генерализованные формы кандидоза и аспергиллеза.* **При инвазии ЦНС и мочевыделительной системы препараты малоэффективны.**

3. КЛОТРИМАЗОЛ (канестен) и другие препараты, производные имидазола, применяемые только местно (в виде кремов, растворов, интравагинальных таблеток). *Спектр действия:* кандиды, аспергиллы, возбудители дерматомикозов, а также *Гр. «+» кокки (стафилококки и стрептококки).*

Нежелательные эффекты. *Редко – местные реакции* (покраснение, раздражение кожи, ощущение жжения и покалывания).

Показания к применению. *Микозы стоп и урогенитальный кандидоз.*

3.5.3. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИАЗОЛА

Противогрибковые препараты: *флуконазол (дифлюкан), итраконазол (споранокс, орунгал), вориконазол, позаконазол (ноксафил).*

Фармакодинамика. Триазолы ингибируют синтез грибковых стероидов (эргостерола и др.) за счет связывания гема цитохромов Р-450 (снижается активность цитохром Р-450-зависимой ланостерол-14- α -диметилазы). При этом нарушается проницаемость мембран, что приводит к цитолизу. Данное действие селективно в отношении грибов (подавление человеческой диметилазы происходит лишь при превышении концентрации в 20 000 раз), поэтому у препаратов достаточно высокая избирательность действия и низкая токсичность.

Фармакологический эффект – фунгицидный.

Вторичная резистентность грибов развивается медленно и в случае возникновения не распространяется на другие триазолы.

Взаимодействие триазолов с препаратами из других групп. Совместное назначение триазолов с непрямыми антикоагулянтами, синтетическими противодиабетическими средствами, гидрохлортиазидом, дифенилгидантоином и тсофиллином приводит к их кумуляции в организме; одновременное введение с терфенадином и астемизолом может привести к кардиомиопатии.

При комбинации рифамицинов с флюконазолом уменьшается период полуэлиминации последнего, поэтому его дозу необходимо увеличить.

Характеристика препаратов из группы производных триазола

1. ФЛУКОНАЗОЛ. *Спектр действия:* кандиды, возбудители глубоких микозов.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь или вводят внутривенно путем инфузии со скоростью не более 10 мл/мин. Он очень хорошо (более 90%) усваивается из желудочно-кишечного тракта независимо от приема пищи. Поэтому при переводе больного с внутривенного введения на пероральный прием препарата и наоборот изменения суточной дозы не требуется. Связывание с белками плазмы крови 12%. Время возникновения максимальной концентрации при приеме внутрь – 0,5–1,5 часа. Флюконазол быстро проникает в разные ткани и жидкости, включая ликвор (80%). Он полностью выводится почками в неизменном виде (80%). Период его полуэлиминации из крови 25–30 часов. Кратность назначения 1 раз в сутки. При почечной недостаточности нужна коррекция режима дозирования. Так, при $Cl_{кр}$ меньше 40 мл/мин необходимо в 2 раза увеличить интервал между приемами или на 50% уменьшить обычную суточную дозу; при $Cl_{кр}$ меньше 20 мл/мин необходимо в 3 раза увеличить интервал между приемами или на 70% уменьшить обычную суточную дозу. Если больной получает лечение регулярным диализом, то после каждого диализа вводят 1 дозу.

Нежелательные эффекты. *Обратимая гепатотоксичность*, иногда, при длительном лечении, описаны случаи возникновения *некроза печеночной ткани; кожные сыпи, анафилаксия; тошнота, боль в животе, диарея, метеоризм; увеличение протромбинового времени.*

Показания к применению. Флюконазол – менее токсичный препарат, чем ранее описанные, кроме того, он не изменяет концентрацию эндогенных стероидов в крови и не подавляет иммунитет, поэтому это препарат выбора у больных со злокачественными новообразованиями, получающими цитостатики и/или лучевую терапию и т. п.; урогенитальный кандидоз; пневмомикозы; криптококковый менингит и др.

2. ВОРИКОНАЗОЛ – в отличие от флюконазола, метаболизируется в печени; период полуэлиминации составляет 6–9 часов; характерна нелинейная фармакокинетика; высокая токсичность (>10%) – нарушение сознания, зрения и функции печени, кожные сыпи, фотосенсибилизация, лихорадка, рвота, тошнота, боли в животе, диарея, отеки.

3. ИНТРОКОНАЗОЛ, ПОЗАКОНАЗОЛ (*ноксафил*) – в отличие от флуконазола и вориконазола можно назначать только внутрь. В остальном клинико-фармакологическая характеристика близка к флуконазолу. Позаконазол активен в отношении грибов резистентных к другим вышеназванным триазолам.

3.5.4. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАЗНОГО ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

Флуцитозин (анкотил), гризеофульвин, тербинафин (ламизил), циклопироксоламин (батрафен), нафтифин (экзодерил) и другие.

Характеристика отдельных препаратов

1. ФЛУЦИТОЗИН. *Спектр действия:* кандиды, криптококки, фиалофора.

Фармакодинамика. Препарат проникает внутрь клеток гриба, где под влиянием соответствующего конвертирующего фермента (в клетках человека такого фермента нет) превращается в флуороурацил и флуородезоксиуридиновую кислоту, которые вмешиваются в обмен пиримидинов, нарушая синтез ДНК гриба. Препарат высокоизбирателен в своем действии и низкотоксичен для человека.

Фармакологический эффект – фунгицидный.

Вторичная резистентность грибов развивается редко.

Фармакокинетика Препарат назначают внутрь или вводят внутривенно. Биоусвоение из желудочно-кишечного тракта составляет 75–90%. Связывание с белками плазмы крови 2–4%. Флуцитозин хорошо проникает в ткани и жидкости организма, включая ликвор (88%). Выводится почками в неизменном виде (80%). Период полужизни из крови около 4 часов. При почечной недостаточности он может увеличиваться до 40 дней! Необходима коррекция режима дозирования.

Нежелательные эффекты. *Диспепсические расстройства* (диарея, рвота, тошнота, анорексия); *кожные сыпи; лейкопения, анемия, тромбоцитопения; повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, креатинина и мочевины в крови, редко – галлюцинации.*

Показания к применению. *Урогенитальный кандидоз; криптококковый менингит; хромомикоз.*

2. ГРИЗЕОФУЛЬВИН – антибиотик, продуцируемый плесневым грибом.

Спектр действия: возбудители эпидермомикозов.

Фармакодинамика. Препарат связывается с кератином (который содержится в ногтевых ложах, волосяных фолликулах, коже и т. п.) и нарушает синтез клеточной стенки грибов, репликацию ДНК и белка, а также образует комплекс с растворимой ДНК.

Фармакологический эффект – фунгистатический, то есть предотвращается инфицирование вновь образующегося кератина.

Вторичная резистентность грибов – не развивается. Возникновение перекрестной устойчивости с другими препаратами не обнаружено.

Фармакокинетика. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биоусвоение увеличивается при употреблении жирной пищи. Максимальная концентрация в плазме крови возникает через 4–5 часов. Связывание

с белками плазмы крови достигает 80%. Препарат проникает в печень, жировую ткань, скелетные мышцы, а также в кожу и ее придатки. Однако для попадания гризеофульвина в лечебной концентрации во все слои кожи требуется не менее 33–56 дней, а в матрицу ногтей более 8 месяцев. Антибиотик подвергается биотрансформации в печени. При этом происходит индукция ферментов печени, что повышает скорость разрушения эндогенных (витаминов, гормонов и т. п.) и экзогенных (лекарств и т. п.) веществ. Выделяется он с мочой в виде метаболитов (30–75%) и в неизмененной форме (1%), а также с желчью. Период полуэлиминации из крови 20–36 часов.

Нежелательные эффекты. Головная боль (50%), головокружение, рвота, дезориентация; крапивница, экзантема, а также волчаночно-эритематоидноподобная реакция; лейкопения (иногда – лейкоцитоз), лимфопения, эозинофилия; нарушение обмена порфиринов, фотосенсибилизация; поражение печени и почек; периферические невриты.

Показания к применению. Дерматомикозы (наибольшая эффективность при микроспории или «стригушем лишае»).

3. ТЕРБИНАФИН (ламизил). Спектр действия: кандиды, аспергиллы, пенициллины, мукор, возбудители эпидермомикозов.

Фармакодинамика. Нарушает биосинтез стерина в клеточной мембране грибов.

Фармакологический эффект – фунгицидный.

Вторичная резистентность грибов не развивается и не носит перекрестного характера.

Фармакокинетика. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биоусвояемость составляет более 70%. Максимальная концентрация в плазме крови возникает через 2 часа. Биотрансформация – в печени. Экскреция осуществляется главным образом почками в виде метаболитов. Кроме того, тербинафин диффундирует через кожу и накапливается в сальных железах. Затем он выводится с кожным салом, создавая высокие концентрации в волосяных фолликулах. Кратность назначения 1 раз в сутки.

Нежелательные эффекты. Диспепсические явления (нарушение вкуса); кожные аллергические реакции; местные реакции – зуд, жжение (при использовании мази); нейтропения; нарушения функции печени и желчевыводящих путей.

Показания к применению. Дерматомикозы, местные и генерализованные формы кандидоза и аспергиллеза.

4. ЦИКЛОПИРОКСОЛАМИН (батрафен). Спектр действия: возбудители эпидермомикозов, кандиды, аспергиллы, криптококки, бластомицеты. Кроме того, в спектр влияния циклопироксоламина попадают Гр. «–» (эшерихии, сальмонеллы, гарднереллы) и Гр. «+» (стафилококки, стрептококки) микробы, а также трихомонады, микоплазмы и хламидии.

Фармакодинамика. Повреждает клеточную стенку гриба, блокируя транспорт ионов калия, фосфатов, аминокислот. Нарушает структуру митохондрий и рибосом, что приводит к необратимым нарушениям метаболизма гриба.

Фармакологический эффект – фунгицидный.

Вторичная резистентность микроорганизмов не развивается и не носит перекрестного характера.

Фармакокинетика. Препарат применяют только местно в виде пудры, раствора, крема или лака. Он хорошо проникает в пораженные грибком участки тела (ногтевое ложе, ногтевая пластинка, волосяные фолликулы, жировые железы и т. п.). Через 1,5–6 часов концентрация в дермальном слое превышает значения МПК в 15 раз. Эффективная концентрация в ногтях пальцев рук достигается после 7 дней лечения, а в ногтях пальцев ног после 14 дней. Для проникновения препарата в более глубокие слои, контактирующие с подногтевой подушкой, может потребоваться от 14 до 30 дней. Эффективная концентрация сохраняется в течение 7–14 дней после прекращения лечения.

Нежелательные эффекты. Зуд или жжение в месте нанесения препарата.

Показания к применению. *Онихомикозы, дерматомикозы, поражение влажной грибового генеза.*

5. НАФТИФИН (экзодерил).

Фармакодинамика. Препарат относят к классу аллиламинов; его механизм действия связан с ингибированием синтеза стерола грибов. Он обладает выраженной **фунгицидной** активностью в отношении возбудителей дерматомикозов (*микроспории, трихофитии, эпидермофитии, руброфитии*). Нафтизин действует фунгицидно по отношению к плесневым грибам (*аспергиллы*) и возбудителям споротрихоза. На дрожжи он действует фунгицидно или фунгистатически, в зависимости от конкретного штамма. Препарат обладает антибактериальной активностью в отношении различных Гр. «+» и Гр.«-» микроорганизмов, а также оказывает противовоспалительный эффект.

Вторичная резистентность микроорганизмов не развивается и не носит перекрестного характера.

Фармакокинетика. Препарат применяют только местно в виде раствора или крема. Он быстро проникает в кожу, достигая терапевтической концентрации в различных ее слоях. Следует избегать попадания препарата в глаза и на открытые раны.

Нафтифин наносят 1 раз в сутки на пораженные участки кожи, предварительно тщательно очищенные и высушенные.

Нежелательные эффекты. *Сухость и покраснение кожи, чувство жжения.*

Следует избегать назначение данного препарата пациентам с повышенной чувствительностью к пропиленгликолю и бензиловому спирту, которые являются консервантами нафтифина в лекарственной форме в виде раствора и крема соответственно.

Показания к применению. *Онихомикозы, отрубевидный лишай, эпидермофитии крупных кожных складок и стоп, рубромикоз, трихофития, микроспория, кандидозы кожи, микозы со вторичной бактериальной инфекцией.*

Нафтифин особенно эффективен при лечении микозов волосистой части тела, а также при микозах с гиперкератозом.

6. КАСПОФУНГИН, МИКОФУНГИН, АНИДУЛАФУНГИН – высокоэффективные препараты, влияющие на клеточную стенку грибов; применяют при инвазивном кандидозе, аспергиллезе и других микозах (в России не зарегистрированы).

3.6. ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

3.6.1. ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Эту группу лекарственных средств делят на:

Шизонтотропные препараты, влияющие на бесполое формы плазмодиев:

а) Гематошизонтотропные – хинин, хингамин (хлорохин), бизумаль (прогуанил), хлоридин (пириметамин), мефлохин, дапсон. Эти препараты применяют для купирования острых приступов малярии и предупреждения клинических проявлений этой инфекции.

б) Гистошизонтотропные – бизумаль, хлоридин, хиноцид (квиноцид), примахин (примаквин). Их используют для причинной химиопрофилактики малярии, предупреждения появления кровяных форм плазмодиев и рецидивов заболевания.

Гамонтотропные препараты, вызывающие гибель половых форм малярийного плазмодия. К их числу относят: хиноцид, примахин, бизумаль, хлоридин. Эти препараты предупреждают заражение комаров, т. е. прерывают распространение малярии. Они годятся для эпидемиологической химиопрофилактики.

Малярия – заболевание, вызываемое патогенными простейшими – плазмодиями. Трехдневную малярию вызывают *Pl. vivax* и *Pl. ovale*, тропическую *Pl. falciparum*, четырехдневную – *Pl. malariae*.

Малярийный плазмодий имеет два цикла развития: 1) бесполой (шизогония) проходит в организме человека и 2) половой (спорогония) – в теле комара.

Однако наряду с бесполой формами в крови человека частично образуются половые клетки малярийного плазмодия – мужские и женские гамонты. Наличие их в крови не дает клинических проявлений, но опасно в эпидемическом отношении: такие больные становятся источником заражения комаров.

Самка комара *Anopheles* для созревания яиц должна всосать кровь человека, в которую она вносит свою слюнную жидкость, содержащую спорозонты (спорозоиты). Поскольку ни один препарат существенно не действует на спорозонты, инфицирование малярийным плазмодием предотвратить практически очень трудно.

Спорозонты* внедряются в клетки ретикулоэндотелиальной ткани (печени), растут в них и делятся на большое число мелких одномерных форм – тканевых мерозонтов (или презэритроцитарные формы). Этот период болезни протекает бессимптомно. Тканевые мерозонты в дальнейшем поступают в кровь и проникают в эритроциты. Там они быстро растут и превращаются в шизонты, которые снова делятся на эритроцитарные мерозонты. Окончание процесса их деления сопровождается распадом эритроцитов и приступом лихорадки. Эритроцитарные и тканевые мерозонты снова проникают в эритроциты или тканевые клетки, что приводит к повторению процесса размножения и проявляется в виде приступов и рецидивов заболевания. При заражении *Pl. vivax* и *Pl. ovale* (злокачественная 3-дневная малярия) цикл повторяется через 48 ч, при зараже-

*Исключение составляет только *Pl. falciparum*, у которого отсутствует персистирующий цикл в печени.

нии *Pl. falciparum* (тропическая малярия) – через 6 ч и при заражении *Pl. malariae* (4-дневная малярия) – через 72 ч.

Краткая клинико-фармакологическая характеристика противомалярийных препаратов

1. ХИНИН – алкалоид коры хинного дерева. В медицинской практике для лечения малярии используют соли хинина (хинин гидрохлорид, хинин сульфат, хинин дигидрохлорид).

Механизм действия хинина не совсем ясен. Считают, что он влияет на мембраны плазмодиев, угнетает тканевое дыхание и уменьшает синтез нуклеиновых кислот.

Хинин гидрохлорид и хинин сульфат *назначают* внутрь (в 2–3 приема). Соли хорошо и быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта. Хинин дигидрохлорид вводят глубоко в подкожную клетчатку (но не в мышцы). При крайне тяжелом течении болезни делают первую инъекцию внутривенно, для чего препарат разводят в 20 мл 40% раствора глюкозы или в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Раствор предварительно подогревают до +35°C и вводят внутривенно очень медленно.

Большая часть введенной дозы хинина быстро биотрансформируется в печени и выводится с мочой из организма.

Препарат токсичен. Возможно развитие синдрома, получившего название *цинхонизм*. К его симптомам относят: звон в ушах, головную боль, тошноту, нарушения зрения.

Опасным осложнением, возникающим при лечении хинином, является *идиосинкразия*, которая проявляется эритемой, крапивницей, гипертермией, спазмом бронхов.

Хинин может вызывать *аритмии* по типу желудочковой тахикардии, резкое снижение артериального давления.

У лиц с повышенной чувствительностью хинин вызывает нарушения периферической крови: *тромбоцитопению, гемолитическую анемию*.

Препарат противопоказан при заболеваниях среднего и внутреннего уха, беременности. В детской практике его используют редко.

Главным образом хинин *применяют* для купирования приступов при тропической малярии и ее лечения, если нет эффекта от хингамина.

2. ХИНГАМИН (*хлорохин, делагил*) – синтетический препарат, производное 4-аминохинолина.

Механизм действия связан с его способностью уплотнять оболочки лизосом плазмодиев, что нарушает переваривание гемоглобина, захватываемого эритроцитарными формами малярийных паразитов. Он способен также нарушать репликацию нуклеиновых кислот.

О *фармакокинетике и нежелательных эффектах* хингамина – см. гл. 7.

Хингамин противопоказан больным с псориазом, так как может спровоцировать обострение заболевания. Его нежелательно назначать больным с заболеваниями печени, кровеносных органов, почек, психозами и беременным женщинам.

Хингамин *применяют* для лечения острых проявлений всех видов малярии и для химиопрофилактики. Лихорадка проходит через 24–48 часов, плазмодии

исчезают из крови через 48–72 часа. Более быстрое купирующее действие препарата проявляет при малярии, вызванной *Pl. vivax* и *Pl. ovale*, несколько замедленное – при тропической малярии.

К хингамину по своей клинико-фармакологической характеристике близок гидроксихлорохин.

3. БИГУМАЛЬ (*прогуанил*) – синтетическое вещество, производное бигуанида.

Механизм действия объясняют блокированием фермента дегидрофолатредуктазы, что нарушает восстановление, а следовательно, активацию фолиевой кислоты. Препарат действует преимущественно на бесполое формы плазмодиев всех видов малярии. По своей шизонтоцидной активности бигумаль уступает 4-аминохинолинам, эффект развивается медленно. Препарат оказывает также слабое спорозонтоцидное действие.

Бигумаль *назначают* внутрь после еды; при бессознательном состоянии или рвоте препарат вводят внутривенно на 0,5–0,6% растворе натрия хлорида. В вену его надо вводить в подогретом состоянии; при охлаждении могут образоваться кристаллы.

Нежелательные эффекты. Развиваются редко. Иногда отмечают в периферической крови лейкоцитоз со сдвигом в сторону молодых форм лейкоцитов. У некоторых больных (чаще при приеме препарата натоцак) могут наблюдаться диспепсические явления.

Бигумаль *применяют* в первые дни после заражения, что предупреждает развитие интоксикации и серии приступов.

4. ХЛОРИДИН (*пириметамин*) – синтетический препарат, производное диаминопиримидина.

Механизм его действия похож на механизм действия бигумалья. Он эффективен в отношении бесполой эритроцитарных форм всех видов плазмодиев. По активности превосходит бигумаль, имеет более продолжительный эффект.

Препарат *назначают* внутрь, он хорошо всасывается, длительно циркулирует в крови (в течение 1 недели после однократного приема) и быстро проникает в легкие, печень и селезенку. Выводится хлоридин в основном почками, медленно. Период его полужизни из крови составляет около 4 дней.

При использовании хлоридина могут наблюдаться *диспепсические явления, головная боль, головокружение, нарушения функции печени, боли в области сердца, мегалобластная анемия, лейкопения, тератогенное действие.* Из-за последнего эффекта хлоридин противопоказан при беременности. Нельзя назначать хлоридин больным с заболеваниями крови и почек.

Применяют с целью профилактики малярии. Комбинации хлоридина с сульфаниламидами (сульфадиметоксином, сульфапиридазином и др.) используют для лечения острых форм малярии, в частности вызванных штаммами *Pl. falciparum*, резистентных к хлорохину.

Хлоридин применяют также для профилактики и лечения токсоплазмоза и лейшманиоза.

5. МЕФЛОХИН – синтетическое вещество (представляет собой аминоспирт) с неизвестным механизмом действия.

Препарат *назначают* внутрь, он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, активно связывается с белками плазмы. Мефлохин частично

биотрансформируется в печени. выводится из организма с мочой и калом. Препарат подвергается энтерогепатической циркуляции. Период полуэлиминации из крови около 17 дней.

Нежелательные эффекты. *Боли в животе, тошнота, рвота; иногда брадикардия и головокружение.*

Мефлохин эффективен при хлорохинрезистентных штаммах *Pl. falciparum*. Он устраняет не только приступы малярии, но и ликвидирует паразитемию, что обеспечивает радикальное излечение малярии.

Мефлохин не рекомендуют назначать больным с печеночной и/или почечной недостаточностью.

6. ДАПСОН – синтетическое вещество, его механизм действия связан с конкуренцией с парааминобензойной кислотой; подобно сульфаниламидам препарат препятствует синтезу фолиевой кислоты.

Препарат назначают внутрь, он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, более 50% принятой дозы экскретируется с мочой. Период полуэлиминации из крови около 26 часов.

Нежелательные эффекты. *Общая слабость, понижение аппетита, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, сердцебиение.*

Дапсон обладает шизонтоцидным действием и его используют в случае заражения резистентными штаммами *Pl. falciparum*. Данный препарат часто комбинируют с хлоридином.

7. ХИНОЦИД (квиноцид) – синтетический препарат. производное 8-аминохинолина.

Механизм действия связывают со способностью препарата нарушать репликацию ДНК плазмодиев.

Хиноцид назначают внутрь после еды. Кратность назначения 1–2 раза в день.

Нежелательные явления. *Тошнота, головная боль, цианоз губ и ногтевого ложа; в отдельных случаях – явления раздражения мочевого пузыря, лекарственная лихорадка; могут наблюдаться небольшой гемолиз, лейкопения или лейкоцитоз.* Эти явления проходят после отмены препарата.

У лиц с врожденной недостаточностью в эритроцитах фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (генетическая аномалия) имеет место повышенная чувствительность к хиноциду с возможным развитием *острого гемолиза*.

Хиноцид не рекомендуют назначать одновременно с другими противомалярийными препаратами, так как при этом увеличивается его токсичность.

Препарат действует на паразитроцитарные формы малярийного паразита, которые обуславливают отдаленные рецидивы.

Применяют хиноцид для предупреждения не только отдаленных рецидивов трех-четырёхдневной малярии, но и проявлений этих форм малярии после прекращения личной химиопрофилактики при имевшем место высоком риске заражения. Препарат оказывает гамонтотропное действие на половые формы всех видов плазмодиев.

При тропической малярии хиноцид можно назначать после окончания лечения хингамином (или другими препаратами, не действующими на гамонты *Pl. falciparum*) для предупреждения распространения малярии через комаров.

8. ПРИМАХИН (*примаквин*) – синтетический препарат, производное 8-аминохинолина.

Механизм действия препарата связан с его способностью нарушать синтез нуклеиновых кислот и функцию митохондрий плазмодия.

Примахин назначают внутрь, он легко абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, в небольших количествах накапливается в тканях и быстро биотрансформируется. Продолжительность периода его полужизни колеблется от 3 до 6 часов.

Нежелательные эффекты. *Боли в животе, диспепсические явления, боли в области сердца, цианоз (метгемоглобинемия).* У лиц с недостаточностью в эритроцитах фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы может возникнуть *острый внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией.*

Примахин влияет на экзоэритроцитарные тканевые формы, а также оказывает гамонтотропное действие в отношении гамонтов всех видов плазмодия. Препарат *применяют* для профилактики отдаленных рецидивов при трех-четырёхдневной и тропической малярии. Кроме того, его назначают для личной химиопрофилактики в комбинации с хингамином, а также для общественной химиопрофилактики.

3.6.2. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АМЕБИАЗА

Возбудитель амёбной дизентерии *Entamoeba histolytica* существует в двух формах: вегетативной и цистной. Переходу вегетативной формы в цистную способствует анаэробная бактериальная флора (*Colstridium*). Затем происходит эксцистация цист и появляются кишечные вегетативные формы (*forma minuta*), которые обычно пребывают в просвете кишечника человека как безвредный комменсал. Такое состояние можно считать *бессимптомным амёбиазом*. Паразит питается остатками органических веществ бактериального происхождения, а не тканями хозяина. Под влиянием аэробных бактерий (*Escherichia coli*) амёба становится патогенной. При этом вегетативная форма растёт, выделяет протеолитический фермент, растворяющий ткань, и превращается в тканевую или инвазионную форму (*forma magna*). Данная форма становится гематофагом, в её эндоплазме появляется большое количество эритроцитов. Это состояние организма характеризуют как *инвазионный амёбиаз* (амёбная дизентерия).

Как осложнение амёбной дизентерии может развиваться так называемый *внекишечный амёбиаз*. При этом амёбы из стенки кишечника гематогенным путем могут проникнуть в другие органы и вызвать их поражение (чаще страдают печень и легкие).

Выбор препарата при амёбиазе во многом зависит от формы проявления заболевания.

При бессимптомном амёбиазе, подтвержденном лабораторно (бациллоносительство или хроническая дизентерия), применяют:

— хинолоны первого поколения (*хиниофон, энтеросептол, мексаформ, интестопан*) см. 3.2.2.1;

— арсениты и арсенаты (*амебал, бемарсал, амебикон*);

- антибиотики (*мономицин, тетрациклины*) – см. гл. 3.1;
- препараты разной химической структуры (*дилюксанид, хлорбетамид, хлорофеноксамид*).

При инвазионном (кишечном) амебиазе назначают:

- препараты эметина (*эметин, дигидроэметин, эметин висмут-йодид*);
- тетрациклины см. гл. 3.1;
- препараты разного химического строения (*хлорбетамид, хлорофеноксамид*);
- производные нитроимидазола (*метронидазол = трихопол, тинидазол = фасижин*) — см. гл. 3.2.4..

При внекишечном амебиазе используют:

- производное 4-аминохинолина — *хингамин (хлорохин)* — см. гл. 7.3;
- производные нитроимидазола (*метронидазол = трихопол, тинидазол = фасижин*) – см. гл. 3.2.4;
- препараты эметина (*эметин, дигидроэметин*).

Краткая клинико-фармакологическая характеристика отдельных препаратов

1. АРСЕНИТЫ (*амебал*) – органические соединения трехвалентного мышьяка и **арсенаты** (*бемарсал, амебикон*) – органические соединения пятивалентного мышьяка.

Механизм действия арсенидов состоит в том, что они блокируют ферменты, имеющие тиоловые (сульфгидрильные) группы. Это приводит к нарушению метаболизма клеток, задерживается их рост и размножение, а при более высоких концентрациях препаратов – наступает гибель микроорганизмов.

Пятивалентные соединения мышьяка как таковые химиотерапевтическим действием не обладают. *Арсенаты* имеют довольно высокую проникающую способность, они быстро усваиваются разными тканями организма, где происходит их частичное восстановление в *арсениды*. Последние выводятся из организма в основном кишечником, где и осуществляют свое противопаразитарное действие. Поэтому арсенаты несколько менее активны и действуют медленнее.

Препараты мышьяка назначают внутрь (*амебикон* можно вводить через прямую кишку). Арсениды плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта.

Органические соединения мышьяка являются довольно токсичными препаратами. При их назначении могут возникнуть осложнения местного характера (*болезненность, тошнота, рвота, анорексия*) и токсические реакции системного характера; последние представляют наибольшую опасность. К ним относят: *реакцию Яриша–Герксгеймера, ангионевротический (нитритоидный) криз, полиневриты, энцефалопатию, эритродермию, гепатит, подавление функции органов кроветворения и др.*

2. АНТИБИОТИКИ (*мономицин, тетрациклины*) – см. разделы 1.7 и 1.10 данной главы.

Необходимо отметить, что антиамебное действие антибиотиков имеет два механизма. Первый связан с прямым амебцидным эффектом. Вторым механизмом, имеющим наибольшее значение, обязан не прямому действию препаратов и является результатом подавления бактериальных комменсалов *E. histolytica* в

кишечнике. Как известно, амёба является анаэробом. Необходимые условия для ее существования обеспечивают бактерии, присутствующие в кишечнике. Они создают благоприятную для амёб среду, продуцируя важные для простейших метаболиты и витамины, поглощая кислород и вызывая вторичное инфицирование очагов поражения.

3. ДИЛОКСАНИД – относят к дериватам дихлорацетанилида.

Механизм действия данного препарата на амёб состоит в нарушении синтеза протенинов (по типу левомицетина).

Препарат *назначают* внутрь, он хорошо всасывается из кишечника. От 60% до 90% введенной дозы препарата экскретируется почками в течение 48 часов. Более чем половина этого количества выводится в первые 6 часов. С фекалиями удаляется до 10% назначенной дозы вещества, но данной концентрации достаточно, чтобы препарат оказывал амёбоцидное действие на просветные формы возбудителя.

Недостаточно высокие его концентрации создаются в стенке кишечника, поэтому активность дилоксанида при остром амёбиазе непостоянна.

Несмотря на хорошую всасываемость, в тканях и крови создаются субтерапевтические концентрации вещества, поэтому при внекишечном амёбиазе препарат неэффективен.

Поскольку дилоксанид обладает низкой токсичностью, побочные эффекты (*тошнота, рвота и метеоризм*) развиваются редко.

4. ХЛОРБЕТАМИД. *Механизм действия* не изучен.

Препарат *назначают* внутрь. Он достаточно хорошо (50%) всасывается из кишечника. Около 50% от введенной дозы остается в просвете желудочно-кишечного тракта, оказывая антиамёбное действие. Всосавшаяся часть препарата подвергается метаболическим превращениям.

Лишь 9% назначенной дозы выводится почками в неизменном виде, а остальное количество — в виде неактивных метаболитов.

Хлорбетамид хорошо переносится больными. Однако при его назначении могут появиться *диспепсические явления*.

5. ХЛОРОФЕНОКСАМИД. *Механизм действия* препарата не известен.

Препарат *назначают* внутрь. Он плохо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Активные концентрации хлорфеноксамида в кишечнике обнаруживаются в течение 24–72 часов после приема его разовой дозы. С мочой экскретируется около 8% принятого количества вещества за сутки.

Нежелательные эффекты. *Диспепсические расстройства.*

6. ЭМЕТИН – алкалоид, содержащийся в корне ипекакуаны.

Механизм действия связан с прямым действием на паразита. Эметин вызывает дегенерацию ядер и ретикуляцию цитоплазмы амёб за счет нарушения переноса аминокислот от транспортной РНК к рибосомному белку.

Эметин можно *назначать* внутрь. Однако он обладает горьким вкусом и сильным раздражающим действием на слизистую оболочку кишечника. Поэтому при его приеме внутрь часто развивается тошнота и рвота, из-за чего препарат из желудочно-кишечного тракта всасывается неполностью.

Эметин чаще вводят подкожно или глубоко в мышцу. При этом он хорошо абсорбируется и поступает в кровь, откуда проникает в различные органы и

ткани. Больше всего он накапливается в печени, с чем связывают его наивысшую активность при амёбном гепатите. Эметин в активной форме и в достаточно большом проценте секретируется в просвет кишечника. Часть препарата удаляется из организма через почки. При длительном использовании эметина способен накапливаться, его существенное количество регистрируют в крови даже через 40–60 дней после прекращения лечения им.

Прием препарата сопровождается сильным раздражающим действием. Этот эффект наблюдают чаще при подкожном введении и реже при внутримышечном. На месте введения появляются *болезненность, ригидность и атония мышц*, возможно образование *абсцессов*. Иногда развиваются *экзематозные поражения* и даже *генерализованная крапивница*, сопровождающаяся зудом.

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта развиваются как при оральном, так и парентеральном введении эметина. Наиболее яркими проявлениями этого вида осложнений являются *тошнота, рвота, понос*. Раздражающее действие эметина на кишечник является следствием не только прямого, но и центрального действия, связанного со стимуляцией триггерной зоны продолговатого мозга.

Эметин может вызывать *тахикардию, боли в сердце, артериальную гипотензию, миокардит и перикардит*. На ЭКГ регистрируют изменения, типичные для кардиотоксического влияния на сердце. Эти расстройства развиваются у 25–50% пациентов.

Кроме того, отмечается *общая слабость, напряженность и болезненность мышц*. Очевидно, эти эффекты являются следствием нервно-мышечной блокады, вызываемой препаратом.

В настоящее время с лечебной целью, кроме алкалоида эметина, применяют его полусинтетический аналог – *дегидроэметин* и комплексное соединение эметина с висмутом (20%) и йодом (60%). Висмут и йод усиливают антимикробную активность эметина. *Эметина висмут-йодид* назначают только внутрь.

3.6.3. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРИПАНОСОМОЗОВ

Трипаносомозы – это заболевания, вызываемые жгутиковыми простейшими семейства *Trypanosomidae*. Различают африканский и американский трипаносомоз.

Африканский трипаносомоз (сонная болезнь) распространяется от человека к человеку с помощью мухи цеце.

В клинике трипаносомоза различают две стадии заболевания: гематолимфатическую и гематоэнцефалическую. Последняя характеризуется тяжелыми нарушениями функций ЦНС, в частности для болезни типична нарастающая сонливость.

Выбор препаратов для лечения зависит от стадии заболевания:

1. Препарат для лечения гематолимфатической стадии: *сурамин*, ароматические диамидины (*пентамидин, стильбамидин* и др.), органические соединения мышьяка (*меларсопрол = арсобал*).

2. Препараты для лечения гематоэнцефалической стадии: органические соединения мышьяка (см. выше).

3. Препараты для химиопрофилактики трипаносомоза: ароматические диамидины и *сурамин*.

Американский трипаносомоз (болезнь Шагаса) распространяется от человека к человеку с помощью «поцелуйного» клопа, так как, нападая на спящих людей, он кусает их преимущественно в губы. В настоящее время наиболее эффективным средством лечения американского трипаносомоза является *нифуртимокс*.

Краткая клинико-фармакологическая характеристика отдельных препаратов

1. СУРАМИН

Препарат действует только *in vivo*, причем через определенный латентный период. *Механизм его действия* еще полностью не выяснен. Он является полианионом, поэтому способен образовывать прочные комплексы с протеинами, ингибируя таким образом ряд энзиматических систем.

Сурамин назначают только парентерально. Порошок в ампулах разводят специальным раствором *ex tempore*. При внутривенном введении первоначально в крови возникает высокая концентрация препарата. Однако уровень препарата в плазме очень быстро снижается в течение первых 4 часов после инъекции, в последующие несколько дней падение концентрации идет менее интенсивно. Низкие концентрации вещества в крови поддерживаются на протяжении длительного периода (около трех месяцев), что обязано его прочным комплексам с белками плазмы, особенно с альбуминами. Это создает возможность использовать сурамин не только для лечения, но и для профилактики трипаносомоза. Препарат вводят 1 раз в неделю.

Большая полярная молекула сурамина почти не проникает в клетки, концентрация его в тканях значительно ниже, чем в кровеносном русле. Поэтому данный препарат не применяют для лечения гематоэнцефалической стадии заболевания.

Сурамин – малотоксичное вещество (его терапевтический индекс 1:160). Различают два вида осложнений:

- 1) побочные реакции немедленного типа (0,1–0,3%) – *тошнота, рвота, коллапс, шок, потеря сознания;*
- 2) побочные реакции, развивающиеся в течение 24 часов после введения препарата – *папулезная сыпь, парестезии, фотофобия, слезотечение, отек глаз, болезненность ладоней рук и стоп ног.*

2. АРОМАТИЧЕСКИЕ ДИАМИДИНЫ (*пентамидин, стильбамидин*).

Механизм действия ароматических диамидинов связывают с их способностью соединяться с нуклеиновыми кислотами и вызывать денатурацию нуклеопротеидов. Кроме того, эти вещества способны ингибировать различные энзиматические системы, не имеющие отношения к обмену нуклеиновых кислот, и стимулировать продукцию антител в зараженном организме.

Ароматические диамидины *назначают* внутривенно. Их растворы готовят *ex tempore*, разводя сухое вещество в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида. Препараты быстро уходят из кровотока. Так, уже через 2 часа их концентрация уменьшается в 10–20 раз. Попав в ткани, аромати-

ческие диамидины прочно связываются и остаются там в течение нескольких месяцев. Это является одним из оснований для использования их в целях химиопрофилактики или лечения гематолимфатической стадии заболевания.

Диамидины являются активными либераторами гистамина, поэтому может развиваться *депрессорная реакция, головокружение, головная боль, повышение тонуса гладкой мускулатуры, слюнотечение, повышение секреции соляной кислоты и желудочного сока*. При быстром внутривенном введении – *коллапс, компенсаторная тахикардия, отек лица, судороги*. Кроме того, при назначении этих препаратов возможна *гипогликемия* и могут появиться побочные эффекты, типичные для холиномиметиков, которые связаны с ингибированием холин-эстеразы.

3. МЕЛАРСОПРОЛ (*арсобал*) – органическое соединение трехвалентного мышьяка (арсенит) — см. предыдущий раздел данной главы.

Препарат вводят внутривенно.

4. НИФУРТИМОКС – производное нитрофурана.

Препарат обладает способностью образовывать химически реактивные радикалы, которые нарушают обменные процессы паразита. Возбудитель американского трипаносомоза испытывает недостаток каталазы и глутатионпероксидазы, что делает его особенно чувствительным к перекиси водорода.

Нифуртимокс *назначают* внутрь, он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Препарат почти полностью подвергается биотрансформации при первичном прохождении через печень. Поэтому в системном кровотоке и в тканях обнаруживают высокие концентрации его различных метаболитов. Однако их роль в развитии антитрипаносомного действия пока еще не выяснена.

Применение препарата может сопровождаться *дерматитом, анафилактической реакцией, желтухой. Периферическая нейропатия и расстройства желудочно-кишечного тракта* обычно развиваются при продолжительном назначении нифуртимокса. Дети значительно лучше переносят препарат, чем взрослые пациенты.

3.6.4. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙШМАНИОЗА

Лейшманиоз – заболевание, вызываемое простейшими из рода *Leishmania*. Передается заболевание москитами. Различают три основные формы лейшманиоза: висцеральный, кожный и слизисто-кожный.

Выбор препаратов зависит от формы заболевания:

1. Препараты для лечения висцерального лейшманиоза – препараты пятивалентной сурьмы (*солюсурьмин* и др.) и ароматические диамидины (*стильбамидин, пентамидин* и др.).

2. Препараты для лечения кожного и слизисто-кожного лейшманиоза – *акрихин*, препараты сурьмы (*солюсурьмин* и др.) и *амфотерицин В*^{*}.

* Об амфотерицине В — см. раздел «Противогрибковые средства» данной главы.

Краткая клинико-фармакологическая характеристика отдельных препаратов

1. СОЛЮСУРЬМИН – препарат пятивалентной сурьмы.

В организме человека он превращается в соответствующее трехвалентное производное, которое и оказывает антипаразитарное действие за счет блокады тиоловых групп ферментов.

Солюсурьмин *назначают* внутривенно. Подкожные инъекции болезненны, иногда образуются инфильтраты, поэтому под кожу вводят только при невозможности введения в вену (отсутствие выраженных поверхностных вен).

После введения препарата сурьма выводится с мочой так, что ее уровень в крови падает ниже 10% от максимального примерно через 8 часов после инъекции. Наблюдается накопление сурьмы в организме, о чем свидетельствует некоторое повышение ее концентрации в крови примерно через 24 часа после введения по сравнению с концентрацией до инъекции. Этот подъем постепенно стабилизируется (примерно через 10 дней).

Нежелательные эффекты. *Тошнота, рвота, головная боль, аллергические реакции, агранулоцитоз.*

2. АРОМАТИЧЕСКИЕ ДИАМИДИНЫ (пентамидин, стильбамидин) – относят к препаратам второй линии, которые применяют в случаях резистентности лейшманий к препаратам сурьмы или у больных, не переносящих сурьму. Подробно об ароматических диамидинах – см. предыдущий раздел данной главы.

3. АКРИХИН

Механизм действия – нарушение редупликации нуклеиновых кислот.

Препарат *назначают* внутрь после еды. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта; максимальная концентрация в крови создается через 2–3 часа и удерживается на высоком уровне в течение нескольких часов. Препарат длительно задерживается в организме, выводится главным образом почками, частично выделяется с желчью, при этом может вторично всасываться в двенадцатиперстной кишке, то есть возникает его энтерогепатическая циркуляция.

Прием акрихина сопровождается *окрашиванием кожи и слизистых оболочек в желтый цвет*. Кроме того, могут наблюдаться следующие побочные явления: «акрихиновое опьянение» – двигательное и речевое возбуждение с потерей ориентировки; «акрихиновый психоз», сопровождающийся галлюцинациями, возбуждением или депрессией и другими явлениями, продолжающимися обычно не более недели.

3.7. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

Данную группу препаратов условно делят на две:

1. Основные (*гидразид изоникотиновой кислоты = ГИНК = изониазид = тубазид, фтивазид, салюзид, метаизид, рифампицин* (см. выше).

Это высокоэффективные препараты, однако при их применении довольно быстро развивается устойчивость микобактерий туберкулеза.

2. Резервные (этионамид, протионамид, этамбутол, стрептомицин (см. выше), циклосерин, пиразинамид, канамицин (см. выше), флоримицин, тиаоацетазон (тибон), ПАСК).

Это менее активные препараты, но они действуют на микобактерии туберкулеза, ставшие устойчивыми к основным противотуберкулезным средствам.

Препятствовать развитию резистентности микобактерий можно с помощью комбинированного применения нескольких химиотерапевтических средств в полной дозе каждый.

Терапия туберкулеза длительная и непрерывная. Ее обычно начинают тремя-четырьмя препаратами. Важно, чтобы лекарственные средства отличались друг от друга по механизму действия на микробную клетку. Каждый из препаратов должен избирательно подавлять ту или иную ферментативную систему микобактерий туберкулеза. После установления чувствительности возбудителя к противотуберкулезным средствам (через 8–12 нед), лечение продолжают двумя препаратами в течение 4 месяцев, а при выявлении лекарственной устойчивости микобактерий – до 12 месяцев и более. Кратность их назначения, как правило, 1 раз в день. Целесообразно хотя бы один из препаратов, лучше изониазид, как самый биологически активный, вводить внутривенно. При наличии туберкулеза бронхов и легких применяют эндобронхиальный способ введения противотуберкулезных препаратов вместе с бронхолитиками на фоне базисной химиотерапии.

Не менее существенно соблюдение последовательности введения препаратов, при которой достигается их одновременное поступление в легкое, несмотря на разные пути назначения. Например, сначала принимают рифампицин внутрь, затем через 1–1,5 ч вводят внутримышечно стрептомицин.

Для лечения больных с тяжелыми распространенными формами туберкулеза рекомендуют использовать 5 химиопрепаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин, этамбутол) в течение 2 месяцев с последующей отменой стрептомицина и продолжением курса 4 препаратами еще в течение 1 мес. Во второй фазе лечения еще в течение 5 месяцев назначают изониазид, рифампицин и этамбутол.

При комбинировании препаратов обязательно следует сохранять в комбинации 1 или 2 основных препарата, особенно ГИНК, если нет противопоказаний или лекарственной устойчивости к нему. Существуют и уже готовые комплексные препараты: *пасомицин* (стрептомицин + ПАСК), *стрептосалюзид* (стрептомицин + салюзид) и др. Нецелесообразно назначать одновременно препараты с одинаковыми нежелательными эффектами (например, стрептомицин и канамицин или флоримицин, так как все они обладают ото- и нефротоксичностью).

Противотуберкулезные средства по степени их эффективности распределяют следующим образом: ГИНК > рифампицин > стрептомицин > канамицин > пиразинамид > этионамид = протионамид > этамбутол > циклосерин > флоримицин > ПАСК > тиаоацетазон.

В настоящее время арсенал противотуберкулезных средств расширяется. Для лечения туберкулеза в схемы комбинированной терапии начали включать некоторые фторхинолоны (спарфлоксацин и др.), макролиды (азитромицин и др.), аминогликозиды (изепамицин) и др. препараты.

Выбор каждого из препаратов должен основываться на чувствительности к нему микобактерий (в 5–10% случаях наблюдают первичную резистентность!) и на клинико-фармакологической характеристике лекарственных средств.

Краткая клинико-фармакологическая характеристика отдельных препаратов

1. ГИНК (*гидразид изоникотиновой кислоты=изониазид=тубазид*).

Фармакодинамика. ГИНК нарушает обмен витаминов В₃ и В₅. Препарат блокирует ферменты микобактерий (каталазу, дегидрогеназы, дезоксирибонуклеазу, энзимы, регулирующие белковый обмен, и др.), что приводит к нарушению многих биохимических процессов и в частности дыхания микроорганизма.

Фармакологический эффект – бактериостатический.

Фармакокинетика. ГИНК назначают внутрь после еды, внутрикавернозно, внутримышечно, внутривенно, ингаляционно.

Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата в крови возникает через 1–4 часа после приема внутрь; в течение 6–24 часов после приема разовой дозы в крови сохраняется туберкулостатическая концентрация. ГИНК легко проникает через тканевые барьеры в клетки, поэтому он активен против внутриклеточных микроорганизмов. Препарат проходит через гематоэнцефалический барьер и может быть использован при лечении туберкулезного менингита.

ГИНК инактивируется ацетилированием, которое у разных людей протекает с различной скоростью, что влияет на индивидуальную дозу препарата. Степень инактивирования определяют по содержанию активного ГИНК в крови и моче. К «быстрым инактиваторам» относят больных, выделяющих за сутки с мочой менее 10% активного вещества по отношению к принятой дозе, а к «медленным» – выделяющих более 10%. Число быстрых и медленных ацетилаторов приблизительно одинаково. Чем быстрее препарат инактивируется в крови, тем больше его требуется для обеспечения туберкулостатической концентрации в крови, поэтому больным, в организме которых происходит быстрая инактивация, дают препарат в несколько больших дозах.

Выводится препарат главным образом почками.

Взаимодействие. ГИНК назначают в комбинации с другими противотуберкулезными средствами. При смешанной инфекции его сочетают с антибактериальными препаратами (антибиотиками, хинолонами, сульфаниламидами и т. п.).

Нежелательные эффекты. *Диспепсические явления* (тошнота, рвота); *головная боль, головокружение* (вертиго); *болевые ощущения в области сердца; кожные аллергические реакции, волчаночноподобный синдром* различной тяжести.

Эйфория, ухудшение сна, редко – психоз, появление периферического неврита с возникновением атрофии мышц и паралича конечностей.

Очень редко – *лекарственный гепатит, гинекомастия, меноррагии.*

Для уменьшения побочных явлений рекомендуют назначать пиридоксин (витамин В₆), глутаминовую кислоту, тиамин (витамин В₁), седуксен.

Препараты (*фтивазид, салюзид, метаизид, этионамид, протионамид*), производные ГИНК близки изониазиду по своей клинико-фармакологической характеристике. Они отличаются от ГИНК меньшей активностью, но и меньшей токсичностью. Назначают их внутрь (только салюзид можно вводить парентерально).

В настоящее время появился новый отечественный препарат – *феназид*. Это хелатный комплекс двухвалентного железа и ГИНК. При его метаболизме не высвобождается гидразиновый компонент, с которым связывают токсическое действие. Поэтому частота возникновения нежелательных эффектов при использовании феназида в несколько раз меньше, чем при лечении ГИНК. Феназид по эффективности воздействия на микобактериальную популяцию не уступает ГИНК. В случаях неустраняемых побочных реакций на изониазид, прежде всего нейротоксического характера, замена его на феназид позволяет продолжить химиотерапию туберкулеза.

2. ПАСК (натриевая соль парааминосалициловой кислоты).

Фармакодинамика. Препарат конкурирует с ПАБК (парааминобензойной кислотой), необходимой для роста микобактерий.

Фармакологический эффект – бактериостатический.

Фармакокинетика. ПАСК назначают внутрь после еды, запивают молоком, щелочной минеральной водой, 0,5–2% раствором гидрокарбоната натрия. Препарат хорошо всасывается, из крови быстро проникает в ткани внутренних органов, умеренно проникает в цереброспинальную жидкость. Экскреция препарата осуществляется почками (90%) и печенью.

Взаимодействие. ПАСК назначают только в комбинации с другими противотуберкулезными средствами. При микстовой инфекции его нецелесообразно комбинировать с сульфаниламидными препаратами.

Нежелательные эффекты. *Тошнота, рвота, диарея (или запор), анорексия, боли в животе; аллергические реакции (дерматиты типа крапивницы или пурпуры, энантемы, лихорадочная реакция, астматические явления, боли в суставах, эозинофилия); агранулоцитоз; гипотиреоз (зобогенный эффект); сахарный диабет; гепатит.*

3. ЭТАМБУТОЛ

Фармакодинамика. Действие препарата на микобактерии связывают с торможением синтеза РНК и белков, а также с его способностью взаимодействовать с ионами двухвалентных металлов (медь, магний) и нарушением структуры рибосом. Этамбутол подавляет только размножающиеся бактерии.

Фармакологический эффект – бактериостатический.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь после еды. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта; максимальная концентрация в крови возникает через 4 часа. Препарат сравнительно плохо проникает в спинномозговую жидкость. Этамбутол выделяется в основном в неизмененном виде с мочой, в меньшей степени – с калом. Период полуэлиминации из крови составляет 6–8 часов.

Взаимодействие: см. ГИНК.

Нежелательные эффекты. *Тошнота, рвота, анорексия; головокружение, депрессия; аллергические реакции в виде кожной сыпи; расстройства цвето-*

го восприятия (в основном зеленого и красного цветов), уменьшение центральных и периферических полей зрения, возникновение скотом.

4. ЦИКЛОСЕРИН

Фармакодинамика. Препарат является антибиотиком широкого спектра действия. Однако наиболее значимое влияние он оказывает на микобактерии туберкулеза.

Циклосерин нарушает образование клеточной стенки микобактерий.

Фармакологический эффект – бактерицидный.

Фармакокинетика. Циклосерин назначают внутрь непосредственно перед едой. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта; терапевтическую концентрацию обнаруживают в крови через 4–8 часов после его приема. Препарат хорошо проникает в разные ткани и жидкости организма (включая спинномозговую жидкость). Экскреция осуществляется главным образом почками.

Взаимодействие: см. ГИНК.

Нежелательные эффекты. Циклосерин обладает прямым токсическим влиянием на нервную систему: *головная боль, головокружение, бессонница (реже – сонливость), беспокойство, повышенная раздражительность, ухудшение памяти, парестезии, периферические невриты, чувство страха, психоастенические состояния, галлюцинации, эпилептиформные припадки, потеря сознания.*

Для уменьшения токсического действия циклосерина рекомендуют назначать: глутаминовую кислоту, АТФ, пиридоксин (витамин В₆), седативные средства и антидепрессанты.

5. ПИРАЗИНАМИД

Фармакодинамика. Механизм действия не изучен. Препарат оказывает бактерицидное действие на микобактерии туберкулеза.

Фармакокинетика. Изучена плохо. Препарат назначают внутрь. Он хорошо проникает внутрь клеток, в спинномозговую жидкость, а также в очаги туберкулезного поражения. Его активность не снижается в кислой среде казеозных масс, в связи с чем данный препарат часто назначают при казеозных лимфаденитах, туберкуломах и казеозно-пневмонических процессах.

Взаимодействие: см. ГИНК.

Нежелательные эффекты. Нарушение функции печени, тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции, артралгии, гиперурикемия, обострение подагры, редко – фотосенсибилизация, порфирия.

6. ТИОАЦЕТАЗОН (тибон) – синтетическое средство, обладающие бактериостатической активностью в отношении микобактерии туберкулеза и возбудителя лепры.

Механизм действия и фармакокинетика – не изучены.

Препарат назначают внутрь после еды. При лечении туберкулезных эмпием иногда применяют 1% стерильную взвесь тиацетазона (в масле, глицерине, изотоническом растворе натрия хлорида).

Нежелательные эффекты. Тиацетазон высокотоксичный препарат. При его использовании возможны: *головная боль, тошнота, анорексия, дерматиты, альбуминурия, гепатит, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, анемия.*

Тиоацетазон применяют главным образом при туберкулезе слизистых и серозных оболочек, лимфаденитах, скрофулодерме, специфических свищах.

7. ФЛОРИМИЦИН – антибиотик, по химиотерапевтическим свойствам близок к канамицину. Оказывает специфическое бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза; активен в отношении некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Препарат вводят внутримышечно (в кишечнике он не всасывается) медленно и глубоко в верхний наружный квадрант ягодицы.

Нежелательные эффекты. *Ототоксичность, альбуминурия, головная боль, аллергические дерматиты.*

Глава 4

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИТАМИНОПРЕПАРАТОВ

Витамины – экзогенные органические вещества разнообразной химической структуры, необходимые для осуществления нормального обмена веществ. Большинство витаминов входит в состав коферментов, после сочетания которых с апоферментами образуются энзимы, участвующие в углеводном, жировом, белковом и минеральном обменах. Некоторые витамины (например, витамин D) в активной форме являются гормоноподобными веществами.

В качестве витаминных препаратов используют: натуральные экстракты из растений; синтетические препараты, полностью имитирующие структуру естественных витаминов, или их изомеры (витамеры), а также готовые коферменты.

Витаминопрепараты назначают или для возмещения их недостатка в организме, или (реже) в качестве средств регулирующей терапии.

Причины гиповитаминозов:

1. Недостаточное поступление витаминов и/или белков в организм.
2. Отсутствие в кишечнике необходимого количества нормальной микрофлоры, являющейся источником ряда витаминов (К, группы В).
3. Недостаточное поступление желчи в кишечник при механических желтухах, атрезии желчных протоков, холестатическом гепатите, так как нарушается всасывание жирорастворимых витаминов А, К, Е и D.
4. Недостаточное или замедленное всасывание ряда витаминов из желудочно-кишечного тракта при синдроме мальабсорбции, язвенно-некротическом энтероколите и т. п.
5. Недостаточное образование активных метаболитов витаминов при заболеваниях печени и почек.
6. Наследственные нарушения обмена витаминов.
7. Повышенная потребность в витаминах (инфекционные заболевания, асфиксия, периоды полового созревания, беременность, лактация и т. п.).

Витаминопрепараты делятся на две группы:

1. Жирорастворимые (А, D, Е, К*).
2. Водорастворимые (С, Р, В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂, В_С и др.).

* О витамине К — см. главу 15.

4.1. ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

4.1.1. ВИТАМИН А (аксерофтол)

Это группа ретиноидов: 1) ретинол (A_1) и 3-дегидроретинол (A_2); 2) ретиналь; 3) ретиносовая кислота.

Фармакодинамика. В клетках органов-мишеней есть специальные цитозольные рецепторы, распознающие и связывающие комплекс ретиноид + ретинолсвязывающий белок (РСБ). Названный комплекс проникает в ядро, где вызывает дерепрессию генов, регулируя таким образом синтез белков (ферментов) или структурных компонентов тканей.

В организме каждый ретиноид играет свою роль. Так, ретинол обеспечивает рост, дифференцировку тканей, нормальную функцию репродуктивного тракта; ретиносовая кислота нужна для дифференцировки эпителия, регуляции активности рецепторов для кальцитриола; ретиналь важен для нормального функционирования световоспринимающих структур сетчатой оболочки глаз и т. д.

Фармакологические эффекты. 1. Синтез ферментов, необходимых для активирования фосфоаденозинфосфосульфата (ФАФС), входящего в состав:

а) мукополисахаридов: хондроитинсерной кислоты и сульфогликанов – компонентов соединительной ткани, хрящей, костей; гиалуроновой кислоты – основного межклеточного вещества; гепарина;

б) сульфоцереброзидов;

в) таурина (входящего в состав таурохолевой желчной кислоты; стимулирующего синтез соматотропного гормона; участвующего в синаптической передаче нервного импульса; обладающего антикальциевым эффектом);

г) ферментов печени, участвующих в метаболизме эндогенных и экзогенных веществ.

2. Синтез соматомединов A_1 , A_2 , В и С, способствующих синтезу белков мышечной ткани; включению фосфатов и тимидина в ДНК, пролина в коллаген, уридина в РНК; угнетению липолиза.

3. Гликолизирование полипептидных цепей:

а) гликопротеинов крови (альфа₁–макроглобулин и др.);

б) гликопротеинов, являющихся компонентами клеточных и субклеточных (митохондриальных и лизосомальных) мембран, что имеет огромное значение для завершения фагоцитоза;

в) гликопротеина – фибронектина, участвующего в межклеточном взаимодействии, за счет чего происходит торможение роста клеток.

4. Синтез половых гормонов, а также интерферона, иммуноглобулина А, лизоцима.

5. Синтез ферментов эпителиальных тканей, предупреждающих преждевременную кератинацию.

6. Активация рецепторов для кальцитриола (активного метаболита витамина D).

7. Синтез родопсина в палочках сетчатки, необходимого для сумеречного зрения.

Фармакокинетика. Усвоение витамина А из продуктов (яичный желток, сливочное масло и т. д.) и лекарственной формы, где он находится в виде эфи-

ров, происходит с участием специальной гидролазы поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкой кишки. У детей до 6 месяцев гидролазы функционируют еще плохо. Для всасывания препарата важно наличие достаточного количества жирной пищи и желчи. Биосушение витамина А в среднем составляет 12%. Попавший в клетку эпителия кишечника витамин снова превращается в эфир пальмитиновой кислоты и в таком виде поступает в кровь. Из мышцы всасывается только ацетат ретинола.

В крови витамин А соединяется со специальным белком, связывающим ретинол (БСР), синтезируемым в печени. Препарат, не связанный с белком, токсичен. Затем образовавшийся комплекс (витамин А+БСР) соединяется еще с одним белком – транстеригином, препятствующим фильтрации препарата в почках. По мере использования тканями витамина А происходит его отщепление от вышеназванных белков и поступление в ткани.

Поступление ретинола к плоду через плаценту в последнем триместре регулируется специальным механизмом, вероятно с фетальной стороны. Избыток витамина А депонируется в печени в виде эфира с пальмитиновой кислотой. Депо препарата в печени принято считать достаточным, если оно превышает 20 мкг/г ее ткани – у новорожденного и 270 мкг/г ткани – у взрослого. Показателем содержания витамина А в печени служит и его уровень в плазме крови: если он меньше 10 мкг/дл, то у человека гиповитаминоз. У доношенного ребенка запасов витамина А хватает на 2–3 месяца.

В печени он подвергается биотрансформации, превращаясь сначала в активные метаболиты, а затем в неактивные продукты, выводимые почками и кишечником. Попав в кишечник, препарат участвует в энтерогепатической циркуляции. Элиминация осуществляется медленно: за 21 день из организма исчезает всего 34% введенной дозы. Поэтому довольно велика опасность кумуляции препарата при повторных приемах.

Взаимодействие. Синергистом витамина А является витамин Е, который способствует сохранению ретинола в активной форме, всасыванию из кишечника и анаболическим его эффектам. Витамин А нередко назначают вместе с витамином D. При лечении гемералопии его следует назначать вместе с рибофлавином, никотиновой кислотой (о биологической роли названных витаминов – см. ниже).

Нельзя одновременно с витамином А назначать холестирамин, активированный уголь, нарушающие его всасывание.

Нежелательные эффекты. Осложнения обычно связаны с гипервитаминозом. Острая форма отравления проявляется в виде *судорог, паралича*. При хронической форме передозировки повышается *внутричерепное давление*, что сопровождается *головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой*; одновременно возникает *отечность желтого пятна на сетчатой оболочке* и связанные с этим нарушения зрения. У больного появляются *геморрагии*, а также признаки *гепато- и нефротоксического действия* больших доз витамина А; отмечают *сильные боли в животе, ногах, спине, напряжение мышц шеи*; на коже обнаруживаются явления *сухого дерматита*, может быть *блестящая эритематозная эксфолиативная сыпь*; редко – алопеция. Рентгенологически выявляют *костные экзостозы, преждевременное закрытие эпифизов с последующей задержкой роста у детей*.

Для ликвидации гипервитаминоза А отменяют его препарат и назначают маннит, снижающий внутричерепное давление и ликвидирующий симптомы менингизма; глюкокортикоиды, ускоряющие метаболизм данного витамина в печени и стабилизирующие мембраны лизосом в печени и почках. Витамин Е тоже стабилизирует клеточные мембраны. Викасол уменьшает опасность геморрагий.

Необходимо отметить, что большие дозы витамина А нельзя назначать беременным (особенно на ранних стадиях беременности) и даже за полгода до беременности, так как очень велика опасность возникновения *тератогенного эффекта*.

Показания к применению

1. *Профилактика и устранение гиповитаминоза*. Специфических критериев выявления гиповитаминоза А не существует. Врач может ориентироваться на клинику (анорексия, замедление роста, низкая резистентность к инфекции, появление признаков менингизма, возникновение язвенного процесса на слизистых оболочках) и лабораторные данные (содержание витамина А в крови).

2. *Инфекционные заболевания* (вместе с витамином С).

3. *Рахит* (вместе с витамином D).

4. *Гемералопия* (вместе с рибофлавином и никотиновой кислотой).

5. *Кожные заболевания* (псориаз, пустулезный дерматит, чешуйчатоклеточная карцинома, угревая болезнь, особенно при склонности к образованию обезображивающих рубцов и пр.).

Существуют специальные препараты витамина А для лечения заболеваний кожи: *тигазон (этретинат)* и *изотретиноин (роаккутан, аккутан)*. Они во много раз активнее ретинола. Использование этих препаратов может привести к депрессии, суицидным попыткам, психозу.

4.1.2. ВИТАМИН D

В настоящее время обнаружено 7 естественных веществ с витаминной D-активностью (секостероиды). Из них в медицинской практике применяют витамин D₂-*эргокальциферол*. В коже под влиянием ультрафиолетовых лучей (с длиной волны 290–315 нм) на 1–2 за сутки образуется 1–2 МЕ витамина D₃-*холекальциферола*. Синтезированы активные метаболиты витамина D₂: *кальцидиол, кальцитриол* и искусственно их производное *оксидевит (альфикальцидол)*. Провитамин D₃ – *дигидротахистерол*^{*}. К препаратам витамина D относят также *рыбий жир* (в 1 мл – 30 МЕ) и *тресковый рыбий жир* (в 1 мл – 1000 МЕ).

Кроме масляных и спиртовых растворов витамина D, есть водный раствор препарата витамина D₃ – *аквадетрим*.

^{*} Дигидротахистерол (*тахистин*), аналог 1,25 (ОН)₂D, равноэффективен с кальцитриолом (в аптечной сети препарат известен под названием *рокальтрол*), различия обнаружены только во времени наступления эффекта: кальцитриол повышает уровень кальция в плазме в течение 1–2 дней, тогда как дигидротахистеролу, так же как и кальцидиолу, требуется 1–2 недели. Недостатком дигидротахистерола является то, что его содержание в крови измерить невозможно.

Фармакодинамика. Витамины D₂ и D₃ фармакологически не активны. В организме работают их метаболиты, образующиеся в почках (1,25(OH)₂D; 24,25(OH)₂D = кальцифедиол и др.). Метаболиты витамина D являются гормоноподобными веществами, они попадают в клетки органов-мишеней, соединяются с цитоплазматическим рецептором и в виде комплекса с ним проникают в ядро, где дерепрессируют гены, инициируя синтез специфических (белок связывающий кальций – БСК) и неспецифических (щелочная фосфатаза, коллаген, кальбиндины и др.) белков. Таким образом, витамин D через регуляцию белкового обмена вмешивается в фосфорно-кальциевый гомеостаз.

Фармакологические эффекты

А. Под влиянием витамина D в клетках слизистой эпителия тонкой кишки увеличивается:

- синтез БСК и неидентифицированных белков для всасывания кальция, магния и фосфора из желудочно-кишечного тракта в кровь;
- синтез щелочной фосфатазы, осуществляющей захват кальция из просвета кишечника;
- синтез кальбиндинов, осуществляющих связывание избытка кальция и защищающих клетки от его повреждающего действия.

Б. Под влиянием витамина D в костях остеобластах увеличивается:

- синтез остеокальцина, белка, служащего матрицей для оссификации;
- синтез щелочной фосфатазы, обеспечивающей захват кальция из крови и его отложение в зонах роста;
- синтез «незрелого» коллагена, в который происходит отложение фосфорно-кальциевых солей;
- умеренная резорбция кальция в диафизах за счет образования растворимых цитратных солей.

В. Под влиянием витамина D в клетках эпителия канальцев почек увеличивается:

- синтез БСК, обеспечивающего реабсорбцию кальция из просвета проксимальных канальцев;
- синтез щелочной фосфатазы, осуществляющей захват кальция из просвета канальцев;
- синтез неидентифицированных белков, обеспечивающих реабсорбцию натрия, аминокислот, цитратов, карнитина и фосфатов.

Г. Рецепторы для метаболитов витамина D есть и в других тканях, не участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Под влиянием метаболитов витамина D увеличивается секреция тиреотропного гормона и интерлейкина-1; уменьшается образование гамма-иммуноглобулинов и интерлейкина-2; метаболиты витамина вмешиваются в регуляцию иммунитета и т. д.

Фармакокинетика. Всасывание витамина D происходит в дистальном отделе тонкой кишки. Причем его биоусвоение существенно зависит от поступления желчи и жира в кишечник. В среднем биоусвоение составляет 60–90%, но при недостатке желчи и жира оно может снижаться практически до 0%. Следует подчеркнуть, что биоусвоение синтетических препаратов витамина D₂ не зависит от уровня желчи и жира в кишечнике.

В плазме крови витамин D циркулирует в связи с белком α -глобулином, защищающим его от инактивации в печени и от выведения с мочой. Данный белок синтезируется в печени.

Витамин D хорошо проникает во все ткани, но главным образом в печень, где хранится в виде спирта и в связи со специальным белком. По мере необходимости он поступает из печени в кровь.

Известно, что через плаценту витамин D₂ и кальцитриол проникают плохо, кальцидиол – хорошо, его концентрация в крови плода составляет 100% от уровня в крови беременной женщины. Однако неизвестно, превращается ли он в почках плода в кальцитриол.

Витамин D в организме подвергается биотрансформации. В печени под влиянием фермента 25-гидроксилазы образуется 25-гидроксиголекальциферол (кальцидиол). Это в основном «транспортная» форма, она попадает в кровь и соединяется со специальным белком-носителем. В проксимальных канальцах почек под влиянием фермента α_1 -гидроксилазы синтезируется 1,25-дигидроксиголекальциферол (кальцитриол), который в 100–1000 раз активнее кальцидиола. Это «рабочая» форма витамина D, которая в крови связывается со специальным глобулином, транспортирующим данную активную форму в органы-мишени. Этот глобулин образуется в печени. Активность фермента 1-гидроксилазы регулируется: паратгормоном, соматотропным гормоном, витаминами C, E, B₂ и другими веществами. Кроме 1,25-дигидроксиголекальциферола есть и другие активные формы витамина D (24,25 (OH)₂D; 25,26(OH)₂D; 1,24,25 (OH)₃D) и др.), но их биологическая роль пока не совсем ясна.

Необходимо обратить внимание на то, что при недостаточности функции печени и/или почек нарушается образование активных форм витамина D, приводя к его гиповитаминозу. В этом случае назначают синтетические препараты витамина, не требующие соответствующей активации.

Экскреция витамина D осуществляется с желчью в кишечник (30% введенной дозы за 24–48 часов), из которого он частично всасывается (энтерогепатическая циркуляция). С мочой выводится всего 1–2% препарата за 1–2 дня.

Период полуэлиминации витамина D – 18–31 день и больше, у синтетических препаратов значительно меньше (например, t_{1/2} кальцитриола – 10–12 часов).

Взаимодействие. Применяя витамин D, целесообразно одновременно назначать вещества, способствующие его терапевтическому действию и/или препятствующие развитию гипervитаминоза: витамины A, E, аскорбиновую и пантотеновую кислоты, а также тиамин, рибофлавин, пиридоксин, препараты кальция и магния.

У пациентов, долго находящихся на глюкокортикоидной терапии, для уменьшения выраженности остеопороза используют кальцитриол.

Витамин D следует назначать детям, длительно получающим для лечения эпилепсии фенобарбитал или дифенин, так как последние увеличивают скорость элиминации витамина в организме.

Нежелательные эффекты. При приеме чрезмерных доз витамина D может развиваться *гипervитаминоз (отравление)*. У больного происходит *интенсивное*

всасывание кальция из кишечника и рассасывание костей, в результате чего возникает гиперкальциемия и происходит кальцификация мягких тканей, стенок сосудов, клапанов сердца и др. Одновременно возникает избыточное образование свободных радикалов кислорода, которые нарушают нормальную функцию клеточных и субклеточных мембран, в частности транспорт калия и магния, что сопровождается ухудшением сократительной деятельности сердца, развитием очагов микронекроза и появлением аритмий. Из-за повышенной проницаемости мембран лизосом увеличивается выход лизосомальных ферментов, повреждающих внутриклеточные структуры паренхиматозных органов (печени, почек и др.).

Выделяют 3 степени гипервитаминоза D

I. Легкая степень отравления витамином D (без токсикоза): анорексия, потливость, раздражительность, нарушение сна, задержка нарастания массы тела, полидипсия (жажда), полиурия, положительная проба Сулковича (+++). В крови существенных биохимических изменений нет.

II. Средняя степень отравления витамином D (с умеренным токсикозом): анорексия, периодически возникающая рвота, падение массы тела, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, приглушение тонов сердца, нежный систолический шум), в крови — гиперкальциемия ($>2,6$ мм/л = $10,5$ мг%), гиперцитремия, гиперфосфатемия, гипомагниемия, гиперхолестеринемия, гиперпротеинемия, снижение активности щелочной фосфатазы (меньше 400 ЕД/л), резко положительная проба Сулковича (+++++).

III. Тяжелая степень отравления витамином D (с выраженным токсикозом): упорная рвота, значительная потеря массы тела, обезвоживание, гипотрофия, вялость, общая адинамия, мышечная гипотония, сонливость (на фоне которой периодически возникает резкое беспокойство, иногда тонико-клонические судороги), нарушение функции сердечно-сосудистой системы (артериальное давление повышено, тоны сердца приглушены, систолический шум, разлитой сердечный толчок, расширение границ сердца, иногда аритмия, на ЭКГ — расширение комплекса QRS, уменьшение электрической систолы, укорочение интервала ST), кожные покровы бледные, отмечают цианоз и похолодание конечностей, одышка, пульсация сосудов шеи и эпигастрия, резкие сдвиги биохимических показателей (см. выше), присоединение осложнений (пневмония, пиелонефрит, миокардит, панкреатит и пр.), угнетение центральной нервной системы, вплоть до развития комы.

Для ликвидации гипервитаминоза проводят следующее лечение:

1. При легкой степени отравления: вазелиновое масло (уменьшает всасывание остатков витамина из кишечника и прерывает его энтерогепатическую циркуляцию), витамин E (стабилизирует клеточные и субклеточные мембраны), витамин A (увеличивая образование таурина, уменьшает проникновение кальция в ткани), фуросемид (увеличивает выведение кальция с мочой из организма), аспаркам или панагин (возмещают недостаток калия и магния в клетках).

2. При средней степени отравления: те же препараты (иногда отдают предпочтение парентеральному пути их введения), верапамил (снижает кальцификацию тканей), этидронат (угнетает процессы резорбции костной ткани,

уменьшает образование кальцитриола, ингибирует всасывание кальция в кишечнике), фенобарбитал (ускоряет превращение витамина D в печени в неактивные метаболиты).

3. При тяжелой степени отравления все выше- и нижеуказанные препараты вводят только парентерально; изотонический раствор натрия хлорида (с целью проведения регидратации), фуросемид, глюкокортикоиды (уменьшают всасывание кальция из кишечника, стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны, уменьшают образование БСК и белков транспортеров активных метаболитов витамина D, ускоряют превращение витамина D в печени в неактивные метаболиты), кальцитрин (уменьшает резорбцию костной ткани и реабсорбцию кальция и фосфатов в почках), натрия гидрокарбонат и трисамин (ликвидируют ацидоз).

Быстро снизить уровень кальция в крови можно с помощью внутривенного введения солей фосфатов (*ин-фос*, *гипер-фос-К*), но это опасная процедура. Возможно развитие резкой гипокальциемии, эктопической кальцификации, острой почечной недостаточности и артериальной гипотензии. Поэтому фосфаты нужно вводить медленно (50 ммоль или 1,5 г элементарного фосфора в течение 8 часов и более), под контролем уровня кальция и фосфатов в сыворотке крови и, как только симптомы гиперкальциемии исчезнут, пациента необходимо перевести на пероральный прием фосфатов (1–2 г/день элементарного фосфора) в виде следующих препаратов: *кальций глицерофосфат*, *фитин*, *флит фосфо-сод* или *нейтра-фос*.

Показания к применению препаратов витамина D:

1. Профилактику гиповитаминоза D проводят у всех детей до 1 года, назначая 400–500 МЕ/сутки (10–12 мкг/сутки). Целесообразность назначения профилактических доз витамина D, начиная со 2–4 недели жизни объясняют низким содержанием витамина D и кальция в женском и коровьем молоке. Однако необходимо учитывать время года, употребление ребенком детских смесей и т. п. В противном случае велика опасность гипervитаминоза*.

Кроме того, недоношенным новорожденным и новорожденным, родившимся в состоянии тяжелой асфиксии (с незрелой или недостаточно активной ферментной системой печени или почек), детям с заболеваниями печени и/или с первичным или вторичным гипопаратиреоидизмом с целью профилактики гиповитаминоза D назначают только синтетические аналоги активных метаболитов данного витамина.

2. С лечебной целью витамин D дозируют индивидуально, начиная с 5000 МЕ/сутки. Для оценки степени насыщенности организма витамином D используют характеристику клинической и параклинической картины (соматический и нервно-психический статус; рентген лучезапястного сустава, денситометрические исследования и т. д.), а также лабораторных данных (проба Сулковича; активность в крови щелочной фосфатазы; содержание в крови кальция, фосфора, остеокальцина, а также метаболитов витамина D и т. д.). Как правило,

* Оптимальное содержание витамина D в плазме соответствует 30 нг/мл (78,9 нМ/л) оксиголькальциферола (определенного радиоиммунологическим методом).

вместе с витамином D назначают препараты кальция, так как последний интенсивно утилизируется на оссификацию. Выбор конкретного препарата витамина D зависит от причины, вызвавшей гиповитаминоз.

С лечебной целью препараты витамина D назначают при:

а) *рахите* (болит только растущий ребенок; патологический процесс при этом локализуется главным образом в области эпифизов);

б) *синдроме Фанкони, витамин D-резистентном рахите I и II типов* – назначают кальцитриол или оксидевит (в последнем случае – лучше оксидевит); *болезни Прадера* – назначают кальцитриол;

в) *остеомалации, остеопорозе, переломах костей*;

г) *туберкулезе кожи*;

д) *гипокальциемии*, возникшей в результате гипопаратиреоза, хронической почечной недостаточности, синдрома мальабсорбции, введения большого количества цитратной крови; в тех случаях, когда требуется быстрое развитие эффекта, препаратом выбора является кальцитриол (одновременно вводят препараты кальция).

4.1.3. ВИТАМИН E

Витаминной активностью обладают 8 токоферолов, самым эффективным из них является *α-токоферол*.

Фармакодинамика. Витамин E, взаимодействуя с негистоновыми хромосомными протеинами, регулирует экспрессию генов, инициируя синтез белков и гема. Кроме того, он связывает пероксидные радикалы полиненасыщенных жирных кислот, прерывая этим цепь свободнорадикальных реакций, предотвращает перекисное окисление липидов.

Фармакологические эффекты

1. Под влиянием *α-токоферола* происходит синтез следующих белков: коллагена в подкожной клетчатке и костях; сократительных белков в скелетных, гладких мышцах и миокарде; белков слизистых оболочек, плаценты; ферментов печени; крсатинфосфокиназы; вазопрессиназы и гонадотропных гормонов.

2. Под влиянием *α-токоферола* происходит синтез гема, входящего в состав гемоглобина, миоглобина, цитохромов (P-450, цитохром-C-редуктазы), а также синтез коэнзима Q, миозиновой АТФазы (необходимой для сокращения), кальциевой АТФазы (необходимой для захвата кальция в саркоплазматический ретикулум при расслаблении), каталазы и пероксидазы (участвующих в ликвидации различных перекисей, в том числе перекисей липидов мембран). Кроме того, увеличивая синтез гема, витамин E активизирует эритропоэз.

3. *α-Токоферол* обладает антиоксидантными свойствами, предотвращая в клеточных и субклеточных мембранах перекисное окисление липидов, продукты которого повреждают мембраны и вызывают гибель клетки.

Фармакокинетика. Витамин E в виде эфиров с уксусной или янтарной кислотами вводят внутримышечно или назначают внутрь. После их гидролиза в тканях или в кишечнике он усваивается. Всасывание из средней части тонкой кишки происходит при участии активных транспортных механизмов и наличии желчи и жира.

Витамин Е попадает в лимфу, а затем в плазму крови. Сначала он циркулирует в составе хиломикронов, а затем в липопротеинах очень низкой плотности. α -Токоферол поступает во все ткани и внедряется в клеточные мембраны. Наибольшие его количества обнаруживают в жировой ткани, печени, мышцах, сетчатке глаз. Проницаемость плаценты для α -токоферола мала.

В организме токоферол подвергается биотрансформации, превращаясь в ряд метаболитов, имеющих хиноновую структуру; некоторые из них обладают витаминной Е-активностью.

Экскреция происходит в основном с желчью в кишечник, при этом часть его вновь всасывается, участвуя в энтерогепатической циркуляции. Водорастворимые глюкурониды токоферониевой кислоты и ее γ -лактона выводятся с мочой.

Витамин Е элиминируется из организма медленно, особенно у недоношенных новорожденных и новорожденных, у которых возможна его кумуляция.

Взаимодействие. Витамин Е хорошо сочетать со стероидными и нестероидными противовоспалительными средствами, так как, сохраняя целостность клеточных мембран, он ограничивает очаг воспаления. Одновременное назначение α -токоферола с витаминами А, D, а также с сердечными гликозидами, способствует повышению их эффективности и предупреждает от их токсического действия.

Витамин Е можно комбинировать с другими антиоксидантами, механизм действия которых отличается от механизма действия токоферола. При этом возникает синергизм лечебного действия.

Нежелательные эффекты

Осложнения при гипервитаминозе Е связаны:

1) с чрезмерным угнетением свободнорадикальных реакций в нейтрофилах и других фагоцитах (нарушается переваривание захваченных микроорганизмов, что может проявиться сепсисом у недоношенных новорожденных);

2) с прямым токсическим действием на нейтрофилы, тромбоциты, эпителий кишечника, клетки печени и почек;

3) с угнетением активности витамин К-зависимой карбоксилазы.

Клиника отравления α -токоферолом может проявляться: *сепсисом, некротизирующим энтероколитом, гепатомегалией, гипербилирубинемией* (более 20 мг/дл), *азотемией* (более 40 мг/дл), *тромбоцитопенией* (менее 50–60 тыс./мкл), *симптомами почечной недостаточности, кровоизлиянием в сетчатую оболочку глаз или мозг, асцитом*. При внутримышечном введении витамина Е на месте инъекции возможно возникновение *отека, эритемы, кальцификации мягких тканей*.

Для оказания помощи при гипервитаминозе Е применяют глюкокортикоиды.

Показания к применению. Для оценки степени насыщенности организма витамином Е можно определять его концентрацию в плазме крови (в норме 21–22 мкмоль/л). Однако практически невозможно разобраться в какой форме (активной или неактивной) находится α -токоферол. Известно, что в эритроцитарных мембранах витамин встречается только в активной форме, поэтому лучше измерять резистентность мембран эритроцитов к гемолитическому действию 0,12% раствора перекиси водорода (в норме гемолизует меньше 10% эритроцитов). Другой показатель гиповитаминоза — это отношение сывороточного α -

токоферола к общим липидам плазмы крови (в норме больше 0,8 мг/г). И, последнее, для оценки степени насыщенности организма витамином Е важна характеристика клинической картины.

α-Токоферол назначают:

1. *Новорожденным (особенно недоношенным), получающим кислородотерапию или препараты железа.* Последние стимулируют образование свободных радикалов кислорода и уменьшают всасывание витамина Е в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, α-токоферол необходим для включения железа в гем.

Препарат назначают *при внутриутробной гипоксии плода и прочих гипоксических состояниях, а также при воспалительных и аллергических процессах в суставах, легких (в том числе при туберкулезе) и т. д.*

2. *При гипербилирубинемии (с целью активации метаболизма билирубина в печени).*

3. *При гемолитической (с целью сохранения целостности мембран эритроцитов) или гитохромной (с целью активизации синтеза гемоглобина) анемиях.*

4. *При склереме и склередеме (с целью нормализации жирового обмена в подкожной клетчатке и структуры коллагена в ней).*

5. *При гипотрофии, дистрофиях миокарда, рахите, миопатиях (с целью повышения синтеза коллагена, сократительных и других белков).*

6. *При бесплодии (с целью увеличения синтеза гонадотропинов, белков плаценты и т. п.).*

7. *При гипервитаминозах А и D.*

4.2. ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

4.2.1. ВИТАМИН С

Витаминной активностью обладают: 1) аскорбиновая кислота (витамин С₁) и 2) пентаоксифлавонон (витамин С₂). Витамин С₂ содержится только в цитрусовых, экстрактах хвои, шиповника и др. растений. В главе дана характеристика клинико-фармакологических параметров только *аскорбиновой кислоты* (естественной и синтетической).

Фармакодинамика. Аскорбиновая кислота вместе с образующейся из нее дегидроаскорбиновой кислотой составляют окислительно-восстановительную систему, которая переносит водород. За счет этого витамин С участвует во многих биохимических процессах в организме.

Фармакологические эффекты

1. Повышение активности металлоэнзимов, функционирующих при наличии восстановленных металлов, способствует:

а) превращению кальцидиола в кальцитриол;

б) гидроксигированию пролина и лизина в процессе синтеза коллагена, структурного компонента хрящевой, костной и других вариантов соединительной ткани;

в) гидроксигированию метионина в процессе синтеза карнитина, обеспечивающего утилизацию длинноцепочечных (пальмитиновой, стеариновой и пр.) и среднецепочечных (октановой) жирных кислот в качестве источника энергии;

г) синтезу гиалуроновой кислоты (межклеточного вещества, уменьшающего проницаемость сосудистой стенки); норадреналина (из тирозина) и стероидных гормонов (из холестерина); интерферона, лизоцима, иммуноглобулинов и ферментов монооксигеназной системы (цитохромов Р-450 и др.);

д) превращению фолиевой кислоты (витамина В₉) в активную ее форму — фолиновую кислоту.

2. Облегчает биоусвоение железа из желудочно-кишечного тракта, а также его транспортировку и включение в гем.

3. Оказывает антиоксидантный эффект как внутри, так и вне клетки за счет восстановления свободных радикалов кислорода в присутствии глутатиона и α-токоферола.

Фармакокинетика. Назначают препарат внутрь (после еды), внутримышечно (с новокаином) или внутривенно. Всасывание аскорбиновой кислоты в полости рта, через слизистые оболочки щек происходит пассивно, а в тонкой кишке — активно с участием глюкозы. Патология желудочно-кишечного тракта (пептические язвы, запоры, понос, глистная инвазия, лямблиоз) нарушает ее усвоение из кишечника. При использовании витамина С в терапевтической дозе биоусвоение составляет 70%, с увеличением приема оно снижается. Максимальная концентрация в крови — через 4 часа. Из крови аскорбиновая кислота лучше всего проникает в лейкоциты и тромбоциты, происходит ее накопление в задней доле гипофиза, надпочечниках, глазном эпителии и печени.

Биотрансформация аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую и дикетогулоновую с последующим превращением в щавелевую кислоту происходит в печени.

Экскреция всех вышеназванных метаболитов и самой аскорбиновой кислоты в неизменном виде осуществляется главным образом почками.

Взаимодействие. Аскорбиновую кислоту нельзя вводить в одном шприце или в инфузионной среде вместе с мононуклеотидом рибофлавина (витамином В₂), цианокобаламином (витамином В₁₂) и анальгином, так как они вступают с ней в химическое взаимодействие.

Амидопирин и тетрациклины увеличивают выведение витамина С почками. Сама аскорбиновая кислота, подкисляя мочу, способствует диссоциации слабых оснований и этим тормозит их реабсорбцию.

Аскорбиновую кислоту можно комбинировать с нестероидными противовоспалительными средствами, которые при длительном применении тормозят синтез коллагена.

Аскорбиновую кислоту целесообразно назначать вместе с витамином Е. При дефиците последнего аскорбиновая кислота может накапливаться в организме в форме монодегидроаскорбиновой кислоты, являющейся свободным радикалом и обладающей прооксидантными свойствами. В то же время витамин С является мощным восстановителем активной формы — токоферола.

Нежелательные эффекты. Осложнения, как правило, возникают при приеме витамина С в больших дозах, более 1 г/сут.

1. *Гемолиз эритроцитов и появление телец Гейнца в эритроцитах* у недоношенных новорожденных и новорожденных связаны с прооксидантным эффектом дегидроаскорбиновой кислоты, образующейся в больших количествах.

2. *Гипергликемия и глюкозурия* – результат конкурентных отношений дегидроаскорбиновой кислоты и глюкозы за транспортные механизмы, обеспечивающие поступление последней в клетку. Кроме того, дегидроаскорбиновая кислота подавляет секрецию инсулина и увеличивает освобождение глюкагона.

3. *Диспепсические расстройства* (срыгивание, рвота и т. п.).

4. *Геморрагии*, так как снижается агрегация тромбоцитов.

5. *Прерывание беременности* – результат повышенного синтеза эстрогенов.

6. *Мочекаменная болезнь* (из-за оксалурии).

7. *Повышение возбудимости ЦНС*.

8. *Аллергические реакции*.

Показания к применению. Критерии выявления гиповитаминоза С: 1) уровень в крови менее 2 мг/дл; 2) тирозинемия; 3) характеристика клинической картины.

1. С профилактической целью назначают *при беременности, кормлении грудью, вирусной или бактериальной инфекциях, заболеваниях желудочно-кишечного тракта* и т. п.

2. С лечебной целью назначают *при гипоксии, метаболическом и дыхательном ацидозе, возникшими из-за заболеваний сердечно-сосудистой и/или дыхательной систем. При тяжелых инфекционных заболеваниях с геморрагическими явлениями; воспалительных и аллергических реакциях; вместе с витамином D; препаратами железа* и т. п.

Аскорбиновую кислоту применяют при цинге и болезни Меллера–Барлоу.

4.2.2. ВИТАМИН Р

Это группа флавоноидов. Естественными флавоноидами являются *рутин* и *кверцетин*; витамирами — *венорутон* и *троксевазин*.

Фармакодинамика. Витамин Р способствует превращению аскорбиновой кислоты в дегидроаскорбиновую и препятствует дальнейшей трансформации последней в неактивную дикетогулоновую кислоту.

Фармакологические эффекты

1. Большинство эффектов опосредовано через витамин С (см. раньше).

2. Собственные эффекты витамина Р:

а) уменьшение экссудации жидкой части плазмы и диapedеза клеток крови через сосудистую стенку;

б) желчегонный;

в) легкий антигипертензивный.

Фармакокинетика. Естественные флавоноиды из желудочно-кишечного тракта всасываются умеренно, витаминеры гораздо лучше. В печени рутин превращается в гомованилиновую, оксифенилуксусную и диоксифенилуксусную кислоты, выводимые почками. Венорутон и троксевазин можно вводить внутримышечно и внутривенно, а также применять местно.

Взаимодействие. Витамин Р хорошо сочетается с витамином С.

Нежелательные эффекты. Нет.

Показания к применению

1. Ликвидация повышенной проницаемости сосудов, особенно при наличии геморрагий.

2. *Интенсивная трансудация жидкой части плазмы*, приводящая к отечности нижних конечностей (см. гл. 10.20) и пр.

3. *Холестаз*.

4. *Ишемия миокарда и постишемические состояния* (препараты применяют в качестве антиоксидантов).

4.2.3. ВИТАМИН В₁

В практической медицине применяют *витамины В₁ (тиамин)*, его витамеры (*фосфотиамин, бенфотиамин*) и один из кофакторов – *кокарбоксилазу* (тиаминдифосфат).

Фармакодинамика. Витамин В₁ является кофактором следующих ферментативных систем:

1) дегидрогеназы пировиноградной кислоты, необходимой для образования ацетата, который идет на синтез ацетил Ко-А, стероидных гормонов, ацетилхолина и жирных кислот;

2) дегидрогеназы α-кетоглутаровой кислоты, фермента цикла трикарбоновых кислот (Кребса), в котором образуются молекулы АТФ для биосинтетических процессов, работы ионных насосов и пр.;

3) транскетолазы, ключевого фермента пентозного цикла, необходимого для образования никотинамидных нуклеотидов, жирных кислот, ацетилхолина, нуклеиновых кислот, белка и пр.

Фармакологические эффекты. Регуляция углеводного и других видов обмена, ликвидация метаболического ацидоза.

Фармакокинетика. Витамины В₁ можно вводить внутримышечно, внутривенно (только капельно очень медленно, так как существует опасность возникновения синаптоплегии); также его назначают внутрь. Он активно всасывается в тонком отделе кишечника. Причем процесс этот насыщаемый, поэтому бессмысленно назначать большие дозы (максимум 10 мг). При нарушении структуры и функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (воспалительный процесс, язвенная болезнь, ухудшение гемодинамики и пр.) всасывание существенно снижается.

Тиамин хорошо проникает в разные ткани. Он легко проходит через плаценту; уровень его в крови плода выше, чем в крови матери.

В процессе всасывания еще в стенке кишечника, а главным образом в печени, тиамин подвергается фосфорилированию. При этом образуются моно-, ди- и трифосфаты. Главное значение для организма имеют дифосфаты, которые образуются только при достаточном снабжении органов и тканей кислородом. Кокарбоксилаза является одним из дифосфатов. Следовательно, при ликвидации метаболического ацидоза предпочтение следует отдать кокарбоксилазе, а не тиамину, так как она скорее включается в метаболические процессы.

Элиминация фосфорилированного тиамин осуществляется путем деградации в тканях, тоже преимущественно в печени. Экскреция образовавшихся метаболитов тиамин (их более 10) и витамина в неизменном виде происходит почками. Период полуэлиминации – 9,5–18,5 дней.

Другие препараты тиамин: 1) *кокарбоксилаза*, препарат вводят внутримышечно и внутривенно (можно быстро!); 2) *витамеры (фосфотиамин, бенфотиамин)* – назначают внутрь. Витамеры — третичные липидорастворимые соединения, поэтому они лучше всасываются. Кроме того, они не разрушаются тиаминазой кишечника и тиаминазой, содержащейся в морской рыбе и карпе. Эти препараты легче проникают в ткани и дольше в них задерживаются. У них больше период полуэлиминации и меньше токсичность.

Взаимодействие. Тиамин плохо применять вместе с витаминами B₂ (так как увеличивается экскреция последнего с мочой), B₁₂ (так как он усиливает алергизирующие свойства тиамин), никотиновой кислотой (так как последняя увеличивает скорость его разрушения). Со многими препаратами (фуросемидом, аминогликозидами, пенициллинами, АТФ, витамином С и др.) тиамин образует неактивные комплексы.

Нежелательные эффекты. Тиамин – самый токсичный препарат из водорастворимых витаминов.

1. *Синаптоплегия* – способность тиамин (но не кокарбоксилазы) образовывать комплексы с различными медиаторами, что может сопровождаться *падением артериального давления, возникновением аритмий сердечных сокращений, нарушением сокращений скелетных (в том числе дыхательных) мышц, угнетением ЦНС.* Устранить названные эффекты очень трудно, некоторый результат может быть достигнут после введения прозерина и препаратов кальция.

2. *Нарушение активности ферментов печени.*

3. *Аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока.*

Показания к применению. Степень выраженности гиповитаминоза B₁ можно оценить по активности транскетолазы в эритроцитах *ин витро* до и после добавления кокарбоксилазы. Так, *при тяжелом гиповитаминозе* добавление кокарбоксилазы увеличивает активность фермента более, чем на 25%; *при умеренной тяжести* – на 15–25%; *при нормальном содержании тиамин в организме* – менее, чем на 15%.

Кокарбоксилазу применяют при лечении *аритмий сердечной деятельности; метаболическом ацидозе* (в том числе при кетоацидозе у детей с сахарным диабетом и лактатном ацидозе типа Б); *сердечной недостаточности* (в составе комбинированной терапии); *парезах и параличах скелетных мышц.*

Кокарбоксилазу применяют *при синдроме Лея или подострой некротической инфантильной энцефалопатии.* Это наследственное заболевание, связанное с нарушением фосфорилирования тиамин. Вначале у новорожденного появляется анорексия, сонливость, артериальная гипотензия, летаргия, повышенная восприимчивость к инфекциям, затруднения сосания и глотания, плохие прибавки массы тела, арефлексия, спастичность, мышечная слабость, приступы апноэ, нистагм, офтальмоплегия, паралич верхнего века, глухота, исчезновение реакций зрачков на свет. Несколько позже – атрофия зрительного нерва, слепота, утрата приобретенных навыков психомоторного развития (способности держать голову, сидеть, передвигаться и т. п.), судороги, паралич дыхания.

Тиамин и его витамеры назначают при гиповитаминозах B₁:

1. *Синдром бери-бери*, проявляющийся в виде: анорексии, гипотрофии, атонических запоров или диарей, склонности к рвоте и срыгиванию, выбуха-

ния большого родничка, беспокойства, раздражительности, апатии, слабости, периферической нейропатии с низкими сухожильными рефлексам, охриплости голоса, яркости слизистых оболочек, мышечной гипотонии, симптома «болтающейся головы», сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом.

2. *Лейциноз.* Это наследственное заболевание, связанное с нарушением окислительного декарбоксилирования валина, изолейцина и лейцина с накоплением их в мозге и с уменьшением содержания в нем глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот. Клинические проявления болезни: отказ от груди, приступы цианоза, ригидность мышц, мышечная гипертония, остановки дыхания, опистотонус, кома, клонические и тонические судороги, моча с запахом кленового листа.

3. *Тиаминозависимая мегалобластная анемия.*

4. *Перебегающая атаксия.*

5. *Энцефалопатия Вернике* (спутанность сознания, апатия, безразличие, атаксия, офтальмоплегия, нистагм, тремор и часто периферическая нейропатия).

Следует особо подчеркнуть, что при гиповитаминозе тиамина у кормящей женщины в молоке появляется кардиотоксический метаболит γ -окси- α -кетоглутарат, нарушающий у новорожденного деятельность сердца, вплоть до его остановки.

4.2.4. ВИТАМИН В₂

Фармакодинамика. *Витамин В₂ (рибофлавин)* входит в состав двух коферментов: флавинмононуклеотида (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД), являющихся компонентами таких энзимов, как сукцинатдегидрогеназа, цитохромредуктаза, желтый дыхательный фермент, диафораза, оксидазы аминокислот и др. Рибофлавин входит также в состав глутатионредуктазы, ксантиноксидазы, пиридоксалькиназы и др.

Фармакологические эффекты

1. Участвуя в тканевом дыхании, витамин В₂ обеспечивает нормальное функционирование бессосудистых (эпителиальных) тканей, хрусталика и тканей, наиболее чувствительных к недостатку кислорода (например, мозг).

2. Рибофлавин необходим для образования (он входит в состав гидроксилазы фенилаланина) и разрушения (он регулирует активность моноаминоксидаз) моноаминов как в ЦНС, так и в периферических тканях.

3. Витамин В₂ способствует синтезу эритропоэтина, через образование которого нервная и эндокринная системы регулируют кроветворение.

4. Активируемая рибофлавином пиридоксалькиназа превращает пиридоксин (витамин В₆) в его активную форму пиридоксальфосфат.

5. Витамин В₂ обладает свойством трансформировать коротковолновые синие лучи светового спектра в более длинные зеленые, к которым сетчатая оболочка глаза весьма чувствительна.

Фармакокинетика. Рибофлавин назначают внутрь, а его нуклеотиды (мононуклеотид рибофлавина и флавионат) вводят парентерально (внутримышечно

или внутривенно). Причем мононуклеотид рибофлавина на свету очень быстро разрушается, поэтому вводить его надо одномоментно.

Всасывание рибофлавина из желудочно-кишечного тракта происходит быстро, но процесс активный, требующий затраты энергии. Поэтому различные воспалительные процессы в кишечнике, нарушение кровообращения как локальные, так и генерализованные уменьшают усвоение витамина.

Распределение витамина В₂ в организме происходит неравномерно: наибольшие его количества обнаруживают в миокарде, печени, почках, затем в мозге и других органах. Необходимо подчеркнуть, что к плоду через плаценту проникает только сам рибофлавин.

Элиминация в основном осуществляется почками в неизменном виде. При избыточном введении витамина в организм его экскреция возрастает, и моча окрашивается в интенсивно желтый цвет.

Взаимодействие. Рибофлавин целесообразно назначать одновременно с противоанемическими препаратами, антигипоксантами, с противоинфекционными средствами, витамином В₆.

Витамин В₂ не вводят вместе с тиаминем и йодсодержащими гормонами (трийодтиронином и тироксином), так как они увеличивают его экскрецию из организма, а также с некоторыми психотропными средствами (аминазином, имизинем, амитриптилином и пр.), так как последние структурно похожи на него и поэтому нарушают его включение во ФМН и ФАД, увеличивают его выведение с мочой.

Нежелательные эффекты. Редко *аллергические реакции*.

Показания к применению. О наличии гиповитаминоза В₂ отчасти судят по активности глутатионредуктазы в эритроцитах до и после приема рибофлавина.

1. *Арибофлавиноз*, симптомокомплекс, включающий:

а) нарушения функции ЦНС: ипохондрия, депрессия, жгучие боли в ногах, судороги, паралич;

б) себорею, выпадение волос, поражение слизистых оболочек, нарушение сумеречного зрения, катаракту;

в) спру-подобные нарушения (неоформленный, обильный стул со зловонным гнилостным запахом, в фекалиях остатки непереваренной пищи).

2. *Гипотрофия, гипохромная или гиперхромная анемии*.

3. *Острая гипоксия* (острая сердечная недостаточность, пневмонии, обезвоживание, шок).

4. *Дисбактериоз* (витамин В₂ синтезируется нормальной кишечной флорой и сам необходим для ее жизнедеятельности).

5. *Больные с желтухой*, подвергшиеся фототерапии (так как синий свет разрушает рибофлавин).

4.2.5. ВИТАМИН В₃

Фармакодинамика. *Витамин В₃ (витамин РР, никотиновая кислота)* входит в состав никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотида фосфата (НАДФ), которые являются коферментами нескольких сот дегидрогеназ, участвующих в дыхании тканей и метаболических процессах. О

влиянии никотиновой кислоты на обмен липидов см. в гл. 10 «Гиполипидемические средства».

Фармакологические эффекты

1. Регулирует тканевое дыхание; синтез белков, жиров; распад гликогена.
2. Обеспечивает переход транс-формы ретинола в цис-форму, которая идет на синтез родопсина.
3. Повышает активность фибринолитической системы и уменьшает агрегацию тромбоцитов (за счет уменьшения образования тромбоксана A_2).
4. Способствует освобождению гистамина и активации системы кининов.
5. Уменьшает синтез липопротеинов очень низкой плотности и увеличивает включение холестерина в липопротеины высокой плотности.
6. Стимулирует образование ретикулоцитов и нормохромных эритроцитов.

Фармакокинетика. Витамин B_3 и его амид (*никотинамид*) вводят парентерально и назначают внутрь. Они хорошо всасываются в нижней части желудка и в самых верхних отделах двенадцатиперстной кишки. Процесс транспортировки данной кислоты из желудочно-кишечного тракта в кровь может быть нарушен при воспалении слизистой оболочки и другой патологии кишечника.

Биотрансформация осуществляется в печени. При этом образуются следующие метаболиты: N-метилникотинамид, метилпиридонкарбоксамиды, эфир с глюкуроновой кислотой и комплексное соединение с глицином, но в основном элиминация никотиновой кислоты происходит с мочой в неизмененном виде.

Необходимо отметить, что никотиновая кислота может синтезироваться печенью и эритроцитами из аминокислоты триптофан при обязательном участии витаминов B_2 и B_6 . Поэтому ее некоторые специалисты не считают настоящим витамином.

Взаимодействие. Никотиновую кислоту хорошо сочетать со спазмолитическими и фибринолитическими средствами. Существуют даже готовые комбинации таких препаратов: *никошпан*, *никоверин*, *нигосин*, *ксантинола никотинат* и др. Витамин B_3 синергидно комбинируется с другими антигипоксантами, антиатеросклеротическими и анаболическими средствами. Однако его не следует вводить в одном шприце с другими лекарствами, так как, являясь кислотой, он меняет их активность и физико-химические свойства. При одновременном назначении секвестрантов желчных кислот (холестирамина, холестилола и других) с никотиновой кислотой, всасывание последней из кишечника уменьшается, поэтому между их приемами необходим интервал в 1,5–2 часа. Никотиновая кислота потенцирует отрицательное действие этанола на печень (у больных алкоголизмом возможен делирий) и уменьшает сахароснижающий эффект антидиабетических препаратов.

Нежелательные эффекты. Многие осложнения являются результатом освобождения гистамина и активации системы кининов: *падение артериального давления, головокружение, покраснение кожи, крапивница, кожный зуд, увеличение секреции желудочного сока, сильное жжение при мочеиспускании.* Следует подчеркнуть, что никотинамид вышеназванных эффектов не вызывает.

При длительном применении или при передозировке витамина B_3 может быть *диарея, анорексия, рвота, гипергликемия, гиперурикемия, язва*

слизистой оболочки желудка, нарушения функции печени, мерцательная аритмия.

Показания к применению. Выявлению гиповитаминоза В₃ помогает определение отношения его метаболита N-метилникотина мида к креатинину в моче. В норме оно должно быть больше 0,5 мг метаболита на 1 г креатинина.

1. *Пеллагра* — симптомокомплекс, включающий:

а) нарушение функции ЦНС: тоска, лень, онемение, бегание мурашек, слабость, анорексия, дрожание, неврозы, нарушение памяти; через 2–3 года появляются слуховые и обонятельные галлюцинации, эпилептиформные припадки, деменция;

б) диарея или атонические запоры, метеоризм, рвота;

в) дерматит (гиперемия, сухость, шелушение), глоссит («лакированный», со сглаженными сосочками язык, «черный язык»), афтозный или язвенный стоматит.

2. *Атеросклероз* (никотиновую кислоту назначают в очень больших дозах от 3 до 9 г/сутки). Подробно см. гл. 10.

3. *Облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно, мигрень, спазмы желче- и мочевыводящих путей* и т. п. (никотинамид — не применяют).

4. *Тромбозы.*

5. *Болезнь Хартнупа* — наследственное заболевание, связанное с нарушением всасывания и проникновения в ткани триптофана. В результате возникает недостаток данной аминокислоты в организме и нарушается образование из нее никотиновой кислоты.

6. *Профилактика диабета I типа* (с этой целью используют никотинамид).

4.2.6. ВИТАМИН В₅

Фармакодинамика. *Витамин В₅ (пантотеновая кислота)* входит в состав коэнзима-А, который транспортирует ацетат и другие ацильные группы, необходимые для синтеза жирных кислот, фосфолипидов, холестерина, стероидов, ацетилхолина и т. д.

Фармакологические эффекты

1. Регулирует жировой и другие виды обмена.

2. Обеспечивает нормальную структуру клеточных мембран.

3. Способствует передаче нервных импульсов в холинэргических синапсах.

4. Регулирует синтез глюкокортикоидов, половых гормонов и минералокортикоидов.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутримышечно и назначают через рот. Он хорошо всасывается, и попав в кровь, проникает в разные ткани, создавая наибольшие концентрации в печени, надпочечниках, сердце и почках.

Биотрансформации препарат не подвергается. Однако витамин В₅ может синтезироваться в печени из пантотеновой кислоты и бета-аланина в присутствии витамина В₆.

Выводится пантотеновая кислота в неизмененном виде почками (70%) и печенью (30%).

Взаимодействие. Пантотеновая кислота хорошо сочетается с прозеринем и препаратами кальция у больных с атонией кишечника и мочевого пузыря, а также с противовоспалительными и противоаллергическими средствами.

Нежелательные эффекты. *Тошнота, рвота, изжога* возникают редко, быстро исчезают и не требуют отмены препарата.

Показания к применению. С целью выявления гиповитаминоза В₅ определяют его уровень в плазме крови: у новорожденных его нормальное содержание колеблется от 40,5 до 63 нмоль/л; у детей от 1 до 2 лет – 18 нмоль/л; у детей старше двух лет – 12,1–14,4 нмоль/л. Гиповитаминоз пантотеновой кислоты возникает редко.

С лечебной целью пантотеновую кислоту назначают *при жировом перерождении печени, апатии, слабости, нарушении перво-мышечной передачи, ослаблении перистальтики гладкомышечных органов, полиневритах и параличах.*

4.2.7. ВИТАМИН В₆

Это группа из трех взаимопревращающихся друг в друга в печени веществ: пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин.

Фармокодинамика. Витамин В₆ входит в состав многих ферментов, участвующих в регуляции белкового и других видов обмена. Он способствует транспорту аминокислот из кишечника в кровь и из кровеносного русла в ткани; активизирует процессы переаминирования, дезаминирования и декарбоксилирования аминокислот. Это все очень важные процессы. Например, при декарбоксилировании глутаминовой кислоты (стимулирующего фактора в ЦНС) она превращается в гамма-аминомасляную кислоту (тормозный медиатор в ЦНС); обмен аминокислоты триптофан витамином В₆ направляется по серотониновому (тормозной медиатор в ЦНС), а не по кинурениновому пути (многие кинуренины – хинолиновая кислота и другие, являются факторами, повышающими возбудимость ЦНС); аминокислота тирозин превращается в дофамин и норадреналин; глутаминовая и аспарагиновая кислоты трансформируются в янтарную кислоту, активизирующую энергетические процессы в клетках и т. д.

В процессе дезаминирования аминокислот образуются пировиноградная, альфа-кетоглутаровая и щавелевоуксусная кислоты, а из них ацетилкоэнзим А, ключевой продукт в цикле Кребса.

Витамин В₆ стимулирует синтез: сидерофилина, белка транспортирующего железо в крови; пуриновых и пиримидиновых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот; гема; простагландинов и т. п.

Фармакологические эффекты

1. Регулирует белковый и другие виды обмена.
2. Регулирует связывание железа сидерофилином в крови и его доставку в костный мозг и другие ткани.
3. Регулирует возбудимость ЦНС.

Фармакокинетика. Пиридоксин и пиридоксальфосфат вводят подкожно, внутримышечно и внутривенно, или назначают внутрь. Они хорошо всасываются, проникают во все ткани. В печени происходит взаимопревращение трех веществ, входящих в группу витамина В₆: пиридоксин ↔ пиридок-

саль ↔ пиридоксамин. Последние два подвергаются фосфорилированию. Самым активным веществом является пиридоксаль-5-фосфат. В дальнейшем все три вещества превращаются в пиридоксовую кислоту, которая выводится с мочой.

Взаимодействие. При лечении туберкулеза ГИНК и ее производными обязательно надо назначать витамин В₆ для предупреждения нарушений функции ЦНС, так как названные препараты образуют неактивные комплексы с данным витамином. Причем на 1 г введенного в организм ГИНК надо назначать 0,1 г витамина В₆.

Пиридоксин хорошо комбинируется с сердечными гликозидами, так как он способствует синтезу сократительных белков в миокарде, а также с глутаминовой кислотой и аспаркамом, так как повышается устойчивость организма к кислородной недостаточности.

Его нельзя смешивать в одном шприце с растворами тиамин или цианокобаламина, в порошке с аскорбиновой и никотиновой кислотами (физико-химическое взаимодействие).

Пиридоксин несовместим с лекарственными препаратами, которые содержат леводопу, поскольку при одновременном введении усиливается периферическое декарбоксилирование леводопы и таким образом снижается антипаркинсоническое действие этого препарата.

Нежелательные эффекты

1. *Онемение, появление чувства сдавления в конечностях – симптом «чулок» и «перчаток».*

2. *Аллергические реакции: кожный зуд, сыпь.*

3. *Повышение кислотности желудочного сока.*

4. *Снижение лактации (иногда это используют как лечебный эффект).*

5. *Редко судороги (возникают только при быстром внутривенном введении).*

Показания к применению. Критерии выявления гиповитаминоза В₆:

1. Положительная реакция (зеленое окрашивание) мочи с хлорным железом указывает на наличие ксантуреновой кислоты (одного из кинуренинов) после нагрузки триптофаном.

2. Определение активности глутаматоксалацетаттрансаминазы в эритроцитах. При недостаточности витамина активность фермента низка, добавление (в пробирке) пиридоксина повышает ее в 1,7–1,9 раза. При нормальном уровне пиридоксина в организме добавление витамина мало (в 1,2–1,3 раза) увеличивает активность фермента.

Витамин В₆ назначают: 1) беременным с ранним токсикозом; 2) новорожденным, чаще находящимся на искусственном вскармливании (с сухостью и шелушением отечных кожных покровов, гипотрофией, гипохромной микроцитарной анемией и высоким содержанием железа в сыворотке); больным со сниженной резистентностью к инфекциям, повышенной возбудимостью, фебрильными судорогами; 3) больным с сердечной недостаточностью в комбинированной терапии с другими средствами; 4) для стимуляции синтетической и обезвреживающей активности печени (лечение гепатитов, холециститов); 5) больным с гипохромной микроцитарной анемией и с повышенным уровнем железа в плазме; 6) новорожденным с врожденным пиридоксинзависимым судорожным синдромом (нарушено декарбоксилирование глутаминовой кислоты).

в гамма-аминомасляную кислоту); у таких детей тонико-клонические судороги возникают через 2–4 часа после рождения; обычные противосудорожные средства неэффективны (!), лечение витамином В₆ следует проводить в течение нескольких лет; 7) для профилактики возникновения судорог у больных во время приема фтивазида.

4.2.8. ВИТАМИН В₁₂

Фармакодинамика. Витамин В₁₂ (цианокобаламин) в организме превращается в кофактор кобамамид (диметилбензимидазолилдезоксидепозил, ДБК), который входит в состав различных восстанавливающих ферментов (редуктаз). Редуктазы восстанавливают фолиевую кислоту до тетрагидрофолиевой, которая активирует деление клеток. Кобамамид необходим для образования дезоксирибозы, а следовательно, ДНК и нуклеопротеидов. Дефицит витамина В₁₂ приводит к синтезу дефектной ДНК, которая присутствует в каждой клетке. Наиболее выраженные изменения развиваются в пролиферирующих клетках, например, в клетках костного мозга, полости рта, языка и желудочно-кишечного тракта. Восстанавливающие ферменты сохраняют активность сульфгидрильных групп в различных белках и ферментах, например, в коэнзиме А, глутатионе. Вышеназванные механизмы активируют процессы нормобластного кроветворения и генерации тканей, предупреждают гемолиз эритроцитов, нормализуют обмен веществ.

Кобамамид необходим для превращения пропионовой и метилмалоновой кислот^{*} в янтарную, которая входит в состав липидной части миелина; а также для трансформации гомоцистеина в метионин^{**}. Последний является донатором метильных групп, идущих на синтез липотропного фактора (холина), ацетилхолина и т. п.

Фармакологические эффекты

1. Нормализует процессы деления эритроцитов по нормобластическому пути.
2. Предупреждает гемолиз эритроцитов при пернициозной анемии.
3. Обеспечивает миелинизацию нервных волокон.
4. Препятствует жировому перерождению клеток и тканей паренхиматозных органов.

Фармакокинетика. Цианокобаламин и его кофактор – кобамамид (ДБК) вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно). Кобамамид назначают внутрь. Для его усвоения необходим специальный мукопротеин (внутренний фактор Касла), синтезируемый обкладочными клетками слизистой оболочки

^{*} Пропионовая кислота образуется при распаде некоторых жирных кислот; она является предшественником метилмалоновой кислоты.

^{**} Кобамамид является кофактором внутриклеточного фермента метионинсинтетазы (гомоцистин-метионинметилтрансферазы), которая катализирует перемещение метильных групп от N-метилтетрагидрофолата к гомоцистеину с образованием метионина; одновременно обеспечивает поддержание в активном состоянии фолатной системы.

желудка. Этот мукопротеин защищает кобамамид от использования его микроорганизмами кишечника. Всасывание происходит пассивно и активно, при участии специальных белков-транспортёров в тонкой кишке, а также с помощью пиноцитоза. При низком значении рН, что наблюдается при хроническом панкреатите, может нарушаться процесс всасывания.

Максимальное всасывание препарата происходит при приеме внутрь через 8–12 ч, а при внутримышечном введении через 1 ч.

В крови ДБК связывается со специальными белками – транскобаламинами (известно 3 белка – транскобаламины I, II, III), которые транспортируют его в ткани. Эти белки синтезируются в печени. Кобамамид проникает через гематоэнцефалический барьер значительно лучше, чем цианокобаламин. Накапливается витамин В₁₂ преимущественно в печени и с желчью поступает в кишечник и снова всасывается. Процесс энтерогепатической циркуляции препарата нарушается при заболеваниях кишечника, особенно выражено при дифилоботриозе, так как широкий лентец сам является активным потребителем данного витамина и тропической болезни спру.

Период полуэлиминации цианокобаламина в печени составляет около 12 месяцев.

Экскреция витамина В₁₂ преимущественно происходит почками в неизменном виде.

Взаимодействие. Не рекомендуют совместное введение (в одном шприце) растворов витаминов В₁₂ и В₁, В₆, так как содержащийся в молекуле цианокобаламина ион кобальта способствует их разрушению. Следует также учитывать, что витамин В₁₂ может усилить аллергические реакции, вызванные витамином В₁.

Не следует комбинировать витамин В₁₂ с витамином В_с при мегалобластной анемии, так как клинические проявления анемии при этом корректируются, но прогрессируют подострые дегенеративные изменения нервной системы.

Нельзя сочетать цианокобаламин с препаратами, повышающими свертываемость крови.

Нежелательный эффекты

Повышение свертываемости крови, тахикардия, боли в области сердца, аллергические реакции, повышение возбудимости ЦНС.

Показания к применению. Критерии выявления гиповитаминоза В₁₂:

1) снижение уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови ниже 100 пг/мл (в норме 200–280 пг/мл);

2) увеличение выведения с мочой метилмалоновой (более 3 мг/сут) и пропионовой (более 500 мг/сут) кислот*;

3) увеличение количества гиперсегментированных нейтрофилов, которые являются предвестниками нарушения гемограммы (мегалобластная анемия);

* Кобамамид является кофактором фермента митохондрий — метилмалонил-КоА-мутаза которая осуществляет диссимиляцию метионина и др. аминокислот (валина, изолейцина, треонина) на стадии изомеризации метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. При снижении активности фермента происходит нарушение пропионатного пути обмена аминокислот.

количество ретикулоцитов снижено (в норме 2–10‰); длительность жизни эритроцитов снижена в 2–3 раза по сравнению с нормой (100–120 дней);

4) в костно-мозговом пунктате число миелокарицитов повышено, выражена гиперплазия эритроидного ростка, лейкоцитарно-эритроцитарное соотношение равно 1:1, 1:2 (в норме 3–4:1); клетки эритроидного ростка в основном представлены мегалобластами;

5) клинически: *небольшая желтушность кожи и видимых слизистых* (вследствие гемолиза мегалобластов); *атрофия слизистой оболочки ротовой полости, сосочков языка, ощущение жжения и болей в языке, тошнота, снижение аппетита; увеличение селезенки и печени; характерен фуникулярный миелоз* – дистрофические процессы в заднебоковых столбах спинного мозга (результат накопления токсичной метилмалоновой кислоты), которые проявляются парестезией и нарушением чувствительности, ощущением холода, онемением конечностей, позднее появляются вибрационное чувство, спинальная атаксия, повышенные рефлексы, судороги, могут возникнуть нарушения моторной функции желудочно-кишечного тракта (запор, понос) и мочеполовой системы (паралич мочевого пузыря с недержанием мочи, импотенция), а также полинейропатии и психические изменения.

Основные показания: 1) *мегалобластная анемия (Аддисона–Бирмера), глоссит, стоматит, кишечная мальабсорбция*; 2) *гипотрофия*; 3) *радикулиты, дегенеративные изменения в ЦНС* (в последнем случае препарат выбора – кобамамид); 4) *гипохромная макроцитарная и гипопластическая анемии*; 5) *жировая дистрофия печени*; 6) *метилмалоновая ацидурия* – генетически обусловленное нарушение метаболизма витамина В₁₂ у детей (клинические проявления: отставание ребенка в весе, снижение толерантности к белкам с эпизодами кетоацидоза, интермиттирующая гипогликемия, гипераммониемия и гиперглицинемия, высокое содержание метилмалоновой кислоты в моче).

При использовании витамина В₁₂ необходимо систематически проводить анализ крови. В случае появления тенденции к развитию эритро- и лейкоцитоза – дозу препарата уменьшают или временно прекращают лечение.

4.2.9. ВИТАМИН В_с

Витамин В_с (фолиевая кислота), синтезируемый микрофлорой кишечника и содержащийся в растениях, яичном желтке, печени и т. п., состоит из следующих компонентов: ксантоптерина, парааминобензойной кислоты (ПАБК) и нескольких (2–3) остатков глутаминовой кислоты.

Фармакодинамика. Фолиевая кислота в организме (преимущественно в печени) в присутствии витаминов В₁₂, С и Н (биотина) восстанавливается до тетрагидрофолиевой (фолеиновой, фолициновой, фолиновой) кислоты, которая является кофактором ряда ферментов, участвующих в транспорте одноуглеродных остатков (метильной группы, формила, оксиметила, метилена и др.). Последние необходимы для синтеза углеродного скелета пуриновых и пиримидиновых оснований (главных компонентов нуклеиновых кислот), белков, отдельных аминокислот (например, глутаминовой кислоты). В результате активируются деление клеток и регенеративные процессы.

Фармакологические эффекты

1. Стимулирует эритропоэз, лейкопоэз, тромбоцитопоэз.
2. Способствует трофике и регенерации поврежденных тканей.

Фармакокинетика. Синтетическая фолиевая кислота имеет только один остаток глутаминовой кислоты, что обеспечивает ее быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта. Фолиевая кислота, содержащаяся в пище, а также синтезируемая микрофлорой, усваивается только после отщепления «лишних» остатков глутамата под влиянием кишечной конъюгазы.

Активность этого фермента существенно снижена у больных спру, у алкоголиков. Витамин B_c попадает в кровь уже через 30 минут после его приема внутрь и очень быстро уходит в разные ткани, но преимущественно в печень и ликвор. Небольшая часть принятой фолиевой кислоты подвергается биотрансформации.

Элиминация препарата главным образом осуществляется через желчь, частично почками в неизменном виде. Большая часть препарата, поступившая в кишечник, подвергается энтерогепатической циркуляции.

Взаимодействие. Витамин B_c часто комбинирует с витаминами B_{12}^* , С, B_2 , B_6 , а также с препаратами железа для лечения анемий. Однако их нельзя вводить в одном шприце.

Фолиевую кислоту нельзя назначать одновременно с дифенилгидантоином (дифенином) и другими противосудорожными средствами, так как они образуют с ней невсасывающиеся комплексы.

При использовании антифолиевых препаратов (метотрексата, триметоприма, триамтерена, пириметамина и др.) необходимо компенсировать возникший дефицит фолиевой кислоты. При этом препаратом выбора служит кальций фолиат (лейковороин), активная форма витамина B_c .

Нежелательные эффекты

1. *Диспепсические явления.*
2. Высокие дозы могут вызвать *бессонницу*, а у людей с повышенной возбудимостью ЦНС – *даже судороги* (результат большего образования глутаминовой кислоты из гистидина под влиянием фолиевой кислоты; кроме того, фолиевая кислота, подобно пикротоксину, блокирует пресинаптическое торможение передачи возбуждающих импульсов).
3. *Нарушение функции почек за счет возникновения гипертрофии и гиперплазии эпителия канальцев почек.*
4. *Новообразования* (особую осторожность следует соблюдать при назначении витамина B_c пожилым людям и людям, имеющим *предрасположенность к онкологическим заболеваниям*).

Показания к применению. Критерии гиповитаминоза B_c :

- 1) содержание витамина в сыворотке крови менее 3 нг/мл (в норме 6–15 нг/мл) или в эритроцитах менее 40 нг/мл (в норме 150–600 нг/мл);
- 2) положительная гистидиновая проба: гистидин в дозе 200–300 мг/кг (не более 15 г) назначают через рот; в организме он превращается в урокановую, а

* Нельзя комбинировать витамин B_c с витамином B_{12} при пернициозной (мегалобластной) анемии (см. выше).

затем под влиянием тетрагидрофолиевой кислоты в глутаминовую кислоты; при недостатке фолиевой кислоты выведение с мочой урокановой кислоты увеличено, а глутаминовой – снижено;

3) изменение лейкоцитарной формулы: увеличение доли (с 5 до 10%) нейтрофилов с гиперсегментарными ядрами (более 4-х долек), появление мегалобластных изменений и макроцитоза эритроцитов, тромбоцитопения, лейкопения со сдвигом ядерной формулы гранулоцитов вправо; нестабильная ДНК формирует структуры типа колец Кабо, телец Жолли и пылинок Вейденрейха;

4) в пунктате костного мозга повышено число мислокариоцитов, увеличено содержание мегалобластов (крупных клеток с нежной структурой ядра не только на ранних, но и на поздних стадиях созревания);

5) клинические проявления: а) общеанемический синдром (бледность или желтушность кожи и слизистых оболочек, слабость, быстрая утомляемость, одышка, головокружение, тахикардия) и б) поражение желудочно-кишечного тракта (глоссит, хейлоз, диарея).

Основные показания: 1) макроцитарная, мегалобластная*, гипохромная и гипопластическая анемии; 2) лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз; 3) гипотрофия, замедление роста ребенка, нарушение созревания ЦНС; 4) эритриты, дефекты слизистых оболочек (губ, полости рта) и кожи (опрелости); 5) плохо заживающие раны.

* При фолиевой мегалобластной анемии, в отличие от B_{12} -мегалобластной анемии, как правило не наблюдают ретикулоцитоз и повышение гематокрита. Кроме того, при окраске мазков костного мозга ализерином красным окрашиваются мегалобласты, образовавшиеся вследствие дефицита B_{12} , а не фолиевой кислотой.

Глава 5

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВИТАМИННЫХ КОФАКТОРОВ

К препаратам этой группы относят: *карнитин (витамин B_m), липоевую кислоту, рибоксин (инозин), оротат калия, таурин.*

Названные вещества являются эндогенными метаболитами, участвующими в регуляции разнообразных биохимических процессов. Однако отчасти они поступают в организм извне с пищей, поэтому имеют некоторое сходство с витаминами. Если поступление невитаминных кофакторов в организм ограничено, то могут возникнуть явления их недостаточности.

5.1. КАРНИТИН (витамин B₇)

Фармакодинамика. Карнитин образуется в печени и почках из гамма-бутиробетаина под влиянием специальной гидроксилазы; по своей химической структуре – это окситриметиламиномасляная кислота. Активность гидроксилазы у новорожденных всего 12% от уровня взрослых, последний достигается лишь к 15 годам. У детей первых лет жизни основным источником карнитина является пища – молоко и мясные продукты.

Для медицинских целей карнитина хлорид получают синтетическим путем.

С помощью карнитина длинноцепочечные (пальмитиновая, стеариновая и пр.) и среднецепочечные (октановая и пр.) жирные кислоты проникают в митохондрии, где происходит отщепление последних и их соединение с КоА, что приводит к образованию ацетил-КоА. Карнитин возвращается в цитозоль клетки за следующей молекулой жирной кислоты. При недостатке карнитина в организме происходит отложение липидов в мышечной ткани (скелетных мышцах, миокарде), что нарушает их сократительную способность.

Оказавшись в митохондриях жирные кислоты подвергаются бета-окислению, освобождая энергию, накапливающуюся в виде АТФ, который необходим для деятельности всех клеток и тканей организма. При этом сами жирные кислоты превращаются в кетоновые тела (ацетон, бета-оксимасляную и ацетоуксусную кислоты) и ацетат, которые легко проникают из клетки в плазму крови, а затем используются в различных метаболических процессах, в частности для энергообразования в мозговой ткани.

Ацетил-КоА регулирует активность пируваткарбоксилазы – ключевого фермента глюконеогенеза. При дефиците ацетил-КоА возникает гипогликемия (которая усугубляется нарушением продукции нейромедиаторов и увеличением использования глюкозы всеми тканями), снижается скорость синтеза холина и его эфиров, в частности ацетилхолина и фосфатидилхолина (основного компонента сурфактанта в легких).

Карнитин способствует утилизации аминокислот, аммония, возникновению положительного азотистого баланса, синтезу белков, делению клеток, росту, прибавке массы тела ребенка, аппетиту и потреблению пищи, нарастанию акти-

визации сосательного рефлекса и возрастанию количества высосанного молока. Кроме того, препарат ограничивает окисление липидов, тормозит образование гидропероксидов жирных кислот и этим сохраняет целостность клеточных мембран.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь после еды в виде раствора, который можно разводить в 5 % растворе глюкозы или добавлять к сокам, компоту, киселю. Кратность назначения — 2–4 раза в сутки. курс — 3–4 месяца. Карнитин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта.

В медицинской практике есть левовращающий изомер карнитина — *левокарнитин* (*элькар*). Этот препарат существует в виде раствора для приема внутрь и раствора для инъекций (в/м и в/в). Перед в/в введением содержимое ампулы разводят в 100-200 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы. Суточную дозу препарата (3-5 г) делят на 2-3 введения.

Из плазмы крови он проникает в печень, миокард, скелетные мышцы. Выводится карнитин почками, преимущественно в виде ацильных эфиров; свободный же карнитин реабсорбируется.

Взаимодействие. Глюкокортикоиды увеличивают уровень карнитина во многих тканях (кроме печени). Чрезмерные дозы холина тормозят синтез и активность карнитина.

Карнитин можно сочетать с различными анаболическими средствами; с препаратами, обладающими антиоксидантной или/и антигипоксантами активностью.

Нежелательные эффекты. Иногда возникают боли в подложечной области или диарея; в этом случае дозу уменьшают. Возможны аллергические реакции, мышечная слабость (у пациентов с уремией).

Показания к применению.

– Недостаточность карнитина, которая может быть у недоношенных детей, находящихся на полном парентеральном питании. Введение питательных веществ в вену исключает первоначальное их прохождение через стенку кишечника и печень. В результате в плазме крови возникает избыток липидов, что угнетает скорость всех биохимических реакций (в частности, нарушается утилизация метильных групп метионина).

– Недостаточность карнитина может возникать у больных хронической почечной недостаточностью, а также находящихся на гемодиализе, так как происходит удаление из организма свободного карнитина (обычно реабсорбируемого в почках) и накопление ацильных эфиров (выделяемых здоровыми почками).

– Недостаток карнитина в организме можно также наблюдать у пациентов с резко повышенным его расходом (например, при гипоксии, лифтерии, приеме препаратов вальпроевой кислоты, после хирургических операций и т. п.).

– Анорексия, плохая прибавка массы тела и задержка роста у детей.

– Кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца. острый коронарный синдром (в миокарде утилизация жирных кислот в качестве источника энергии происходит очень интенсивно, поэтому он особенно нуждается в карнитине, после его введения отмечают увеличение силы сокращений, предотвращение дальнейшей дегенерации мышц, нормализацию ЭКГ).

- Нарушения мозгового кровообращения (острый, подострый и восстановительный периоды).
- Дистресс — синдром у недоношенных новорожденных.
- Органическая ацидемия. Эта патология является следствием врожденных или генетических нарушений нормального обмена органических кислот. У таких больных ацильные метаболиты КоА, например, пропионил-КоА, накапливаются в клетках, превращаются в ацильные эфиры карнитина и вместе с ним удаляются из клеток, приводя к внутриклеточному его дефициту. Остаток пропионовой кислоты в печени угнетает окислительное фосфорилирование, нарушая этим ее функцию.
- В комплексной терапии острых гипоксических состояний и заболеваний, при которых показано применение анаболических (нестероидных) средств.

5.2. ЛИПОЕВАЯ КИСЛОТА

Фармакодинамика. *Липоевая (дитиооктановая или тиоктовая) кислота* синтезируется в организме и может превращаться в дигидролипоевую кислоту. Образуется окислительно-восстановительная система, участвующая в транспорте водорода в митохондриях. Кроме того, липоевая кислота, содержащая тиоловые группы, обладает антиоксидантной активностью, за счет чего тормозит перекисное окисление липидов и превращение оксигемоглобина в метгемоглобин.

Липоевая кислота является кофактором многих энзимов, участвующих в углеводном и жировом обменах. Под ее влиянием активируются ферменты цикла трикарбоновых кислот, скорее исчезает молочная кислота и внутриклеточный ацидоз. Она стимулирует образование КоА, участвующего в транспорте уксусной и некоторых других кислот, в том числе жирных.

Липоевая кислота ограничивает отложение жира в печени и обладает гепато-защитным действием. Кроме того, она активирует процессы синтеза белка, способствует увеличению массы тела ребенка.

Для применения в качестве лекарственного средства липоевую кислоту получают синтетическим путем.

К препаратам липоевой кислоты относят: *тиогамму* (таблетки, концентрат для приготовления раствора для инфузий, раствор для инфузий), *берлитон* (таблетки, концентрат для приготовления раствора для инфузий), *тиоктацид БВ* (таблетки), *тиоктацид 600т* (раствор трометамоловой кислоты для в/в введения) и др.

Фармакокинетика. Препараты назначают внутрь после еды или вводят парентерально (в/м, в/в). Липоевая кислота обладает неприятным специфическим запахом и горьковатым вкусом. Кратность назначения 1 раз в сутки, курс колеблется от 2 до 4 недель.

После приема внутрь липоевая кислота быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. При одновременном приеме с пищей ее всасывание снижается. Биодоступность составляет 20-30%, при прохождении через печень в результате окисления боковой цепи и конъюгирования образуются неактивные метаболиты. Объем распределения около 0,5 л/кг.

Липоевая кислота и ее метаболиты на 80-90% выводятся почками. Период полуэлиминации колеблется от 20 до 50 минут.

Взаимодействие. Липоевую кислоту можно назначать вместе с инсулином и другими анаболическими средствами.

Нежелательные эффекты.

Диспепсические явления; повышение секреции желудочного сока; аллергические реакции.

При быстром в/в введении могут возникнуть (редко): судороги; диплопия; повышение внутричерепного давления (возникновение чувства тяжести в голове); точечные кровоизлияния в слизистые оболочки, кожу; тромбоцитопения; геморрагическая сыпь (пурпура); тромбоз; затруднение дыхания. Перечисленные побочные явления, как правило, проходят самостоятельно.

Показания к применению.

- Сахарный диабет (диабетическая полиневропатия).
- При легких формах диабета липоевая кислота и без инсулина (но с обязательным соблюдением диеты) может поддерживать углеводный обмен на нормальном уровне.
- Гепатиты различного происхождения (острые и хронические), алкогольная полиневропатия.
- Острые отравления.
- Гипотрофия у детей.
- Профилактика атеросклероза.

5.3. РИБОКСИН (инозин)

Фармакодинамика. Рибоксин является нуклеозидом, производным пурина. Его можно рассматривать в качестве предшественника АТФ. По типу действия препарат относят к анаболическим веществам. Он активизирует процессы синтеза нуклеиновых кислот, регенерацию тканей, особенно миокарда и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Рибоксин ликвидирует гипосистолию и гиподиастолию (последнее – результат более полного связывания ионов кальция саркоплазматической сетью и митохондриями из цитоплазмы во время расслабления сердечной мышцы).

Фармакокинетика. Изучена плохо.

Рибоксин назначают внутрь до еды или вводят внутривенно медленно струйно или капельно. Для капельного введения раствор рибоксина разводят в изотоническом растворе натрия хлорида или в 5% растворе глюкозы по 250 мл.

Взаимодействие. Рибоксин можно сочетать с другими анаболическими средствами, а также с сердечными гликозидами.

Нежелательные эффекты. Зуд, гиперемия кожи, редко – повышение концентрации мочевой кислоты в крови, возможно обострение подагры.

Показания к применению

1. Ишемическая болезнь сердца; нарушения ритма сердечных сокращений, связанных с применением сердечных гликозидов.
2. Гепатиты, цирроз печени.
3. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

4. Урокопироторферила.
5. Остролистные кислоты (см. гл. 12).

5.4. ОРОТАТ КАЛИЯ

Фармакодинамика. *Оротовая кислота* является одним из предшественников пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот. Препарат обладает анаболическим действием, т. е. способствует синтезу белков, делению клеток, росту ребенка, прибавке массы тела, регенерации тканей, кроветворению и т. п.

Фармакокинетика. Изучено плохо.

Оротат калия (кальциевая соль оротовой кислоты) назначают внутрь за 1 и до еды или через 4 ч после еды. Препарат мало (около 10% от введенной дозы) всасывается из желудочно-кишечного тракта.

Взаимодействие. Оротовую кислоту можно назначать вместе с другими анаболическими, а также с кардиотоническими и антиангинальными средствами. Целесообразно комбинировать оротат калия с препаратами магния.

Нежелательные эффекты

Дистрофические явления; кожные аллергические реакции; при применении в высоких дозах на фоне малобелковой диеты возможно развитие дистрофии печени.

Показания и применение

1. Головокружения у детей.
2. Хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, иногда при аритмиях (экстрасистолия, мерцательная аритмия).
3. Токсический гепатит (кроме широза с асцитом).
4. Лейкопения, гипохромная анемия.
5. Язва, язва желудка и двенадцатиперстной кишки.
6. Прогрессирующая мышечная дистрофия.

5.5. ТАУРИН

Фармакодинамика. *Таурин* является необходимым элементом питания. Он содержится в морепродуктах и продуктах животного происхождения, в растительном мире это вещество не встречается.

Таурин — аминосульфоновая кислота, которая образуется в организме при ферментативном окислении серосодержащих аминокислот — цистеина, цистонина, метионина. В организме человека таурин присутствует в больших количествах в мозге, сетчатке, лейкоцитах, миокарде и других органах и тканях. Содержание его в теле здорового человека составляет 0,1 г на 1 кг массы тела.

Таурин является нейромедиаторной аминокислотой, тормозящей синаптическую передачу, обладает противосудорожной и антистрессорной активностью, стимулирует респираторные процессы при дистрофических заболеваниях сетчатки, обладает кардиотропным эффектом.

Таурин участвует в образовании таурохолевой желчной кислоты, элиминации холестерина; влияет на внутриклеточное осмотическое давление и регуляцию

клеточного объема; ингибирует фосфорилирование белков; регулирует нитрат-кальциевый обмен.

Кроме того, таурин оказывает антиоксидантное действие за счет удаления свободных радикалов, а противовоспалительный эффект за счет образования проинфламаторного тауринмонохлорида, под влиянием которого значительно снижается продукция цитокинов.

Таурин ингибирует апоптоз эндотелия, альфа и бета клеток поджелудочной железы и других клеток.

К препаратам таурина относят, например, *дибикор*.

Фармакокинетика изучена плохо. Дибикор назначают внутрь, 2 раза в сутки.

Нежелательные эффекты: диспепсические явления, аллергические реакции.

Показания к применению. Дибикор применяют только в комбинированной терапии с другими лекарственными средствами.

- Сахарный диабет 1 и 2 типов
- Гиперхолестеринемия
- Сердечно-сосудистая недостаточность различной этиологии
- Итонксемия, вызванная сердечными гликозидами
- Неалкогольная и алкогольная жировая дистрофия печени
- Ретинопатия
- Пострадиационные поражения
- Болезнь Альцгеймера, эпилепсия

Глава 6

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ

Во всем мире растет число инфекционных заболеваний ЛОР-органов, дыхательной и мочевыделительной систем. Эти инфекции все чаще и чаще приобретают хроническое, вялотекущее и рецидивирующее течение.

Инфекционно-воспалительный процесс в ЛОР-органах, дыхательных и мочевыделительных путях трудно поддающийся лечению антибактериальными, противовирусными и антимикозными средствами является, как правило, следствием **вторичного приобретенного (индуцированного, а чаще спонтанного) иммунодефицита.**

ИНФЕКЦИЯ И ИММУНИТЕТ

Между инфекцией и иммунитетом существует динамическое противостояние. Нарушение между ними равновесия в пользу микроорганизмов приводит к инфекционному заболеванию.

Цель микроорганизмов: обеспечить себя «свежей» средой обитания, за счет молекулярной мимикрии, изменчивости патогенна и приобретения ими факторов вирулентности (бактериальной иммуносупрессии).

Микроорганизмы (главным образом патогенные или болезнетворные) имеют так называемые «островки вирулентности», состоящие из многих тысяч нуклеотидных пар, на которых располагаются гены факторов вирулентности. К ним относят:

1. Поверхностные белки (фимбрии), которые обеспечивают адгезию бактерий, необходимую для их размножения. Фимбрии представляют собой отростки, состоящие из повторяющихся белковых молекул. В настоящее время подробно описаны два типа фимбрий: Д-маннозочувствительные (I тип фимбрий) и Д-маннозорезистентные (Р-фимбрии). Кроме фимбрий адгезивными свойствами обладают: Х-адгезии, О-антиген, бактериальный гликокаликс и другие факторы.

2. Белок А, К-антиген – способствуют резистентности микроорганизма к фагоцитозу.

3. Микрокапсулу, которая защищает микроорганизм от комплемент – опосредованного поглощения полиморфноядерными фагоцитами и способствует адгезии.

4. Каталазу, каротеноиды, обеспечивающие выживание бактерий внутри фагоцитов.

5. Гиалуронидазу, лейкоцидин, липазы, киназы, эксфолиатины А и В, способствующие инвазии тканей.

6. Гемолизин, лейкотоксин, представляющие собой экстрацеллюлярные протеины, вызывающие лизис эритроцитов, лейкоцитов и этим помогающие росту микроорганизмов.

7. Экзотоксины, энтеротоксины А-Р, вызывающие общую интоксикацию макроорганизма.

8. Компоненты клеточной стенки, стимулирующие воспалительные реакции.

9. Бета-лактамазы, трансферазы и другие ферменты, разрушающие антибиотики.

В свою очередь, **цель макроорганизма**: не допустить вторжение патогенных микроорганизмов; эффективно защищаться от инфекции (в случае ее вторжения); избавиться от болезнетворных бактерий, вирусов и грибов.

Слизистые оболочки ЛОР-органов, дыхательных и мочевыделительных путей, а также желудочно-кишечного тракта являются основными входными «воротами» для инфекционных агентов. **Для борьбы с инфекцией макроорганизм обладает мощной системой местного (мукозального) иммунитета. После включения названной системы и параллельно с ней, происходит запуск более общих механизмов иммунной системы.**

Мукозальная иммунная система – это лимфоидные скопления в слизистых оболочках кишечника (70–80 % !!), воздухоносных и мочеполовых путях.

Кишечник – самый большой иммунный орган человека. Так, в слизистой оболочке кишечника локализовано около 80 % иммунокомпетентных клеток, каждая 4-ая клетка является иммунологически активной, один кубический миллиметр кишечника содержит 100 млн. лимфоцитов (для сравнения – один кубический миллиметр кожи содержит всего лишь 7 тыс. лимфоцитов).

В обычных условиях мукозальный иммунитет стимулирует индигенная микрофлора и продукты ее жизнедеятельности. В случае возникновения инфекции – активирующее влияние на иммунитет оказывает индигенная микрофлора плюс патогенная микрофлора. К сожалению, живая патогенная микрофлора обладает не только стимулирующим влиянием, но и одновременно достаточно выраженным угнетающим действием (см. выше – факторы бактериальной иммуносупрессии).

В состав лимфоидных скоплений входят иммунокомпетентные клетки: макрофаги (или профессиональные антиген-презентирующие клетки – АПК), Т-лимфоциты и В-лимфоциты.

АПК: подвижные (моноциты, нейтрофилы, гранулоциты и др.) и фиксированные макрофаги (альвеолярные, париетальные, макрофаги селезенки и лимфатических узлов, купферовские клетки и др.).

Главная черта АПК – способность к узнаванию (с помощью TLR и NOD-рецепторов) и поглощению антигена (путем фагоцитоза, пиноцитоза или макропиноцитоза), его переработке (дегрануляция, киллинг, разрушение чужеродного объекта) и элиминации (см. рис. 1).

Параллельно АПК синтезируют эндогенные антибиотики (лизозим, лактоферрин, катионные белки, дефенсины, кателицидины, гистатины, миелопероксидазу, оксид азота и т.д.), интерфероны, белки системы комплемента, а также интерлейкины, стимулирующие натуральные киллеры (NK). NK-клетки, контролирующие поверхность всех соматических клеток на наличие МНС –белков (МНС – major histocompatibility complex – главный комплекс гистосовместимости), оказывают противовирусное и противоопухолевое действие.

Вышеприведенных, так называемых, неспецифических факторов защиты (НФЗ) может оказаться вполне достаточно, чтобы победить инфекцию. Эти НФЗ еще называют врожденным (естественным) иммунитетом (см. рис.1).

Неспецифические факторы защиты (НФЗ)

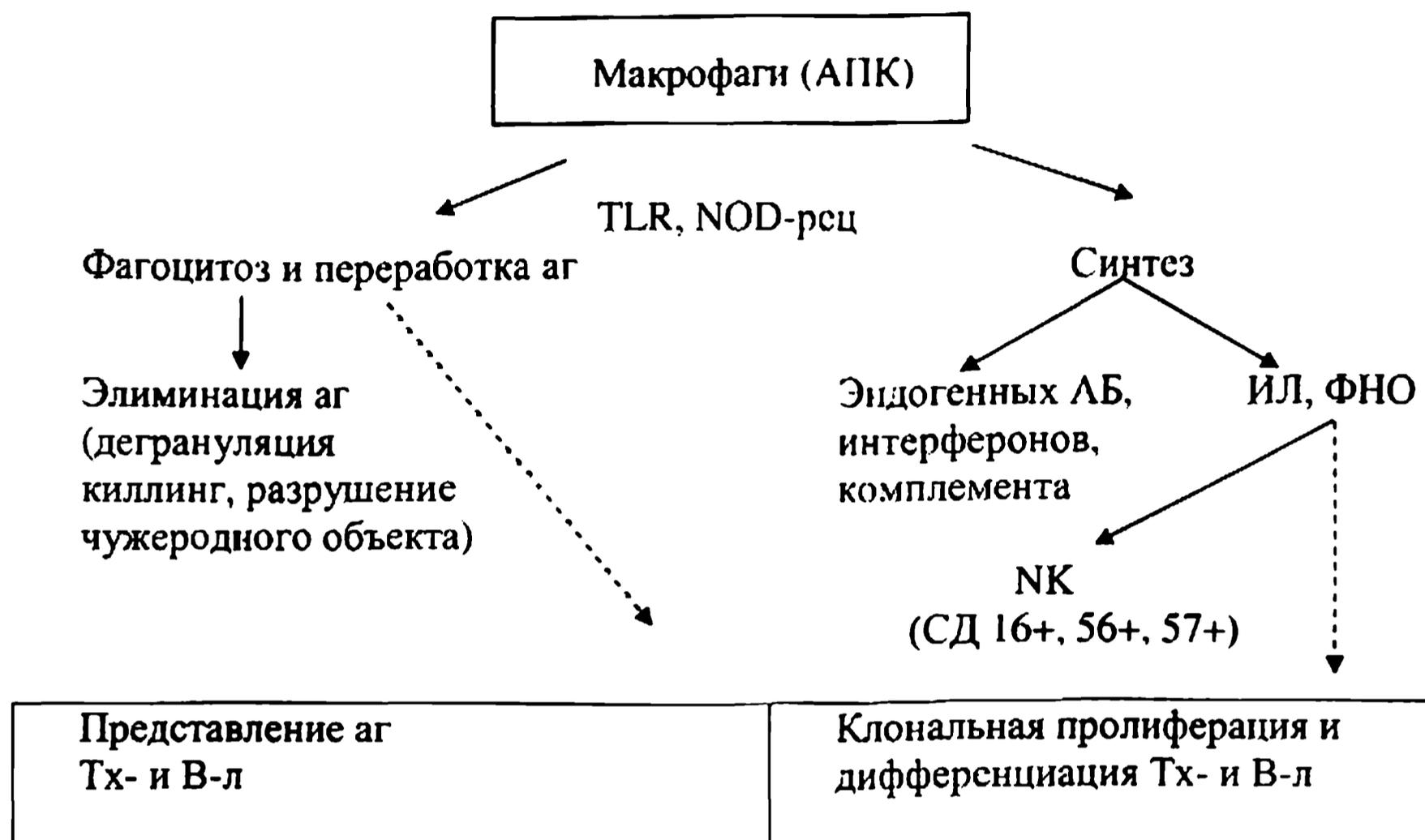


Рис. 1. Схема иммунного ответа на антиген

Примечание: АПК – антигенпрезентирующие клетки; TLR и NOD-рецепторы, узнающие антигены; аг – антиген; АБ – антибиотик; ИЛ – интерлейкины; ФНО – фактор некроза опухоли (кахектин); NK – натуральные киллеры; Тх – Т-лимфоциты (хелперы); В-л – В-лимфоциты; СД – кластеры дифференциации.

Таким образом, АПК – основа неспецифических реакций защиты организма от чужеродного субстрата.

К тестам для оценки фагоцитоза можно отнести: определение абсолютно-го числа нейтрофилов и моноцитов; интенсивности хемотаксиса фагоцитов; экспрессии молекул адгезии (СД IIa, СД IIb, СД IIc, СД 18) на поверхностной мембране нейтрофилов; интенсивности поглощения микробов фагоцитами.

Главным итогом работы нейтрофила и моноцита является внутриклеточный киллинг и разрушение микроба. Для оценки киллинга, например, определяют образование активных форм кислорода в процессе фагоцитоза с помощью хе-молюминисценции (НСТ-тест – восстановление нитросинего тетразолия).

Нарушения разных этапов фагоцитоза проявляются в повышенной инфекци-онной заболеваемости и прежде всего – в поражениях кожи и слизистых обо-лочек, вызываемых пиогенными бактериями.

Если НФЗ не справляются, то включаются специфические факторы защиты (СФЗ) или приобретенный (адаптивный) иммунитет. Последний представлен Т-

и В-лимфоцитами. Отличия врожденного и приобретенного иммунитетов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Отличия врожденного и приобретенного иммунитетов

Параметры	Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет
Клетки	Разные (АПК)	Т- и В-лимфоциты
Рецепторы	Фиксированные в геноме (tlr, nod)	Закодированные в генных сегментах
Перегруппировка генов	Нет необходимости	Необходима (в костном мозге и тимусе)
Распределение клеток	– неклональные – кл. идентичны по классу	Клональные – кл. неидентичны по классу
Распознавание	Консервативные молекулы (ЛПС, флагеллин, маннаны, гликаны и др.)	Детали молекулярных структур (белки, пептиды, углеводы)
Узнавание «своего» и «несвоего»	Относительное	Обязательное
Иммунная память	Отсутствует	Формирует
Продукты клеточной секреции	ИЛ1, ИЛ12, ИЛ6, ИЛ8, белки системы комплемента, эндогенные антибиотики, интерфероны, ФНО	ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ10, ФНО, TGF, Ig
Специфичность	Низкая	Высокая
Скорость развития	Высокая	Низкая

АПК запускают СФЗ путем обработки (процессирования антигена, экспрессии дополнительных молекул активации Т-лимфоцитов и т.п.) и предъявления (презентации) антигена нативным Т-лимфоцитам (ThxO) в ассоциации с молекулами МНС.

Кроме того, АПК синтезируют целый ряд интерлейкинов (ИЛ 1, 6, 8, 12), которые влияют на нативные Т-лимфоциты.

Далее под влиянием специально обработанного антигена, а также ИЛ 1 и 12 происходит специализация (прайминг) ThxO. Образуются Т-хелперы (CD4 + Thx) 1-го и 2-го типов (см. рис.2).

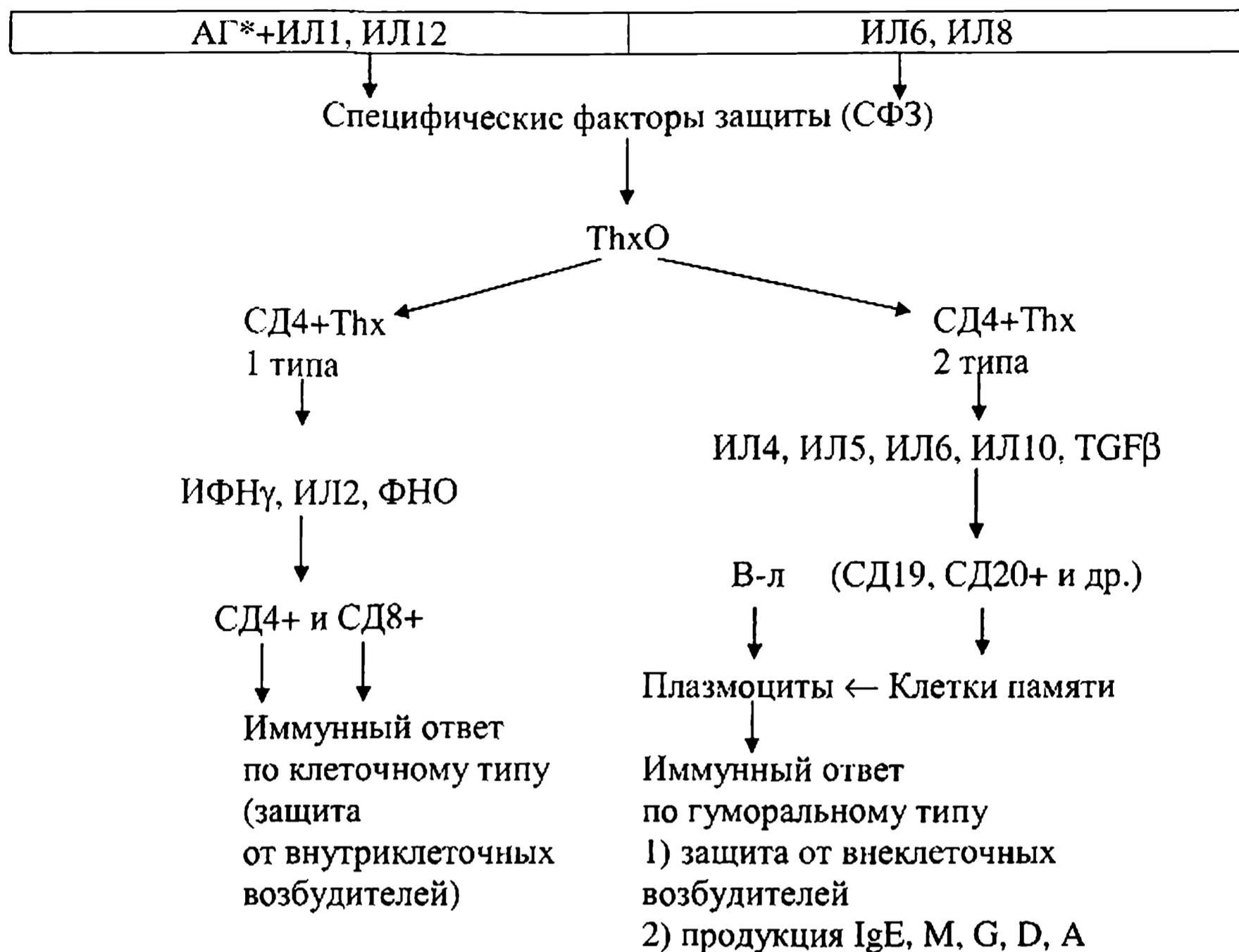


Рис. 2. Схема иммунного ответа на антиген (продолжение рис.1).

Примечание: АГ – антиген; ИЛ – интерлейкины; ФНО – фактор некроза опухоли (кахектин); Тх (Thx) – Т-лимфоциты-хелперы; Вл – В-лимфоциты; СД – кластеры дифференциации; TGF β -трансформирующий ростовой фактор бета; ИФН γ -интерферон гамма.

Т-хелперы 1-го типа в результате клональной пролиферации и дифференциации превращаются в зрелые клетки, обеспечивающие иммунный ответ по клеточному типу, защищая макроорганизм от внутриклеточных возбудителей болезней (вирусов, хламидий, микоплазм, грибов, микобактерий и т.п.).

Т-хелперы 2-го типа активируют В-лимфоциты, которые в конечном счете трансформируются в плазматические клетки. Последние синтезируют иммуноглобулины E, M, G, D, A, обеспечивающие иммунный ответ по гуморальному типу, защищая макроорганизм от внеклеточных возбудителей болезней. Для создания местного (мукозального) иммунитета главная роль отводится иммуноглобулину A.

Оценку Т-системы иммунитета (клеточного иммунитета) осуществляют с помощью следующих тестов: подсчет общего числа лимфоцитов; определение процента и абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов (СД 3) и двух основных их субпопуляций (хелперов/индукторов = СД 4 и киллеров/супрессоров = СД 8); изучение пролиферативного ответа на основные Т-митогены (фитогемагглютинины и конканавалин А), а также на специфические антигены, чаще всего — на дифтерийный и столбнячный анатоксины; выполнение кожных

проб с рядом микробных антигенов; определение продукции цитокинов (интерлейкинов 2, 4, 5, 6 и др., гамма-интерферона, фактора некроза опухоли и т. д.).

Для нарушений клеточного иммунитета характерны СПИД, пневмонии (вызванные *Pneumocystis carinii*), хронический кандидоз, хроническая диарея (вызванная криптоспоридиями), токсоплазмоз, атипические микобактериальные инфекции, цитомегаловирусная инфекция Эпштейн–Барра и т. п., т. е. заболевания, где этиологическими факторами являются факультативно- и облигатно-внутриклеточные паразиты. Кроме того, клеточный иммунитет страдает практически при всех хронических инфекционно-воспалительных процессах, злокачественных заболеваниях (особенно кроветворной системы) и при всех видах иммунодепрессивной терапии.

К тестам для оценки В-системы иммунитета (гуморального иммунитета) можно отнести определение: иммуноглобулинов G, A, M, E в сыворотке крови; процента и абсолютного количества В-лимфоцитов (СД 19, СД 20) в периферической крови; субклассов иммуноглобулинов.

Нарушение гуморального иммунитета проявляется главным образом в виде длительно протекающих рецидивирующих инфекций респираторного тракта, хронических синуситов, отитов и т. д. В зависимости от формы иммунодефицита у таких больных также могут наблюдаться лямблиоз, злокачественные заболевания. Дефицит иммуноглобулина А часто ассоциируется с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями. В последнем случае нередко повышен уровень иммуноглобулина Е.

К сожалению, далеко не все методы оценки фагоцитоза, гуморального и клеточного иммунитета доступны практическим иммунологическим лабораториям.

Секреторный иммуноглобулин А выполняет следующие функции:

1. Связывает антигены вирусов и бактерий.
2. Ингибирует способность вирусов и бактерий к адгезии (тормозит репликацию патогенов).
3. Усиливает фагоцитоз.
4. Активирует систему комплемента.
5. Потенцирует антибактериальный эффект лактоферрина и миелопероксидазы.
6. Нейтрализует токсины, а также пищевые антигены, способные провоцировать аллергические реакции.
7. Повышает активность лимфоцитов в отношении патогенных бактерий.
8. Препятствует развитию воспаления.

Важно отметить, что синтезированные в кишечнике иммуноглобулины А распространяются по всему организму, защищая слизистые оболочки самого желудочно-кишечного тракта, а также дыхательных и мочевыделительных путей, носоглотки, глаз и т. д., образуя единую мукозальную иммунную систему организма. Важнейшую роль в синтезе иммуноглобулина А отводят «Хоминг-эффекту» (см. рис. 3).

Иммунная система слизистых оболочек является особым самостоятельным компонентом иммунной системы организма человека и отличается от лимфоидной ткани периферических отделов (селезенка, лимфатические узлы) тем, что способствует синтезу и проникновению в циркуляторное русло различных изотипов антител.

Микробиота и иммуноглобулин А формируют и во многом определяют степень активности мукозального иммунитета человека!

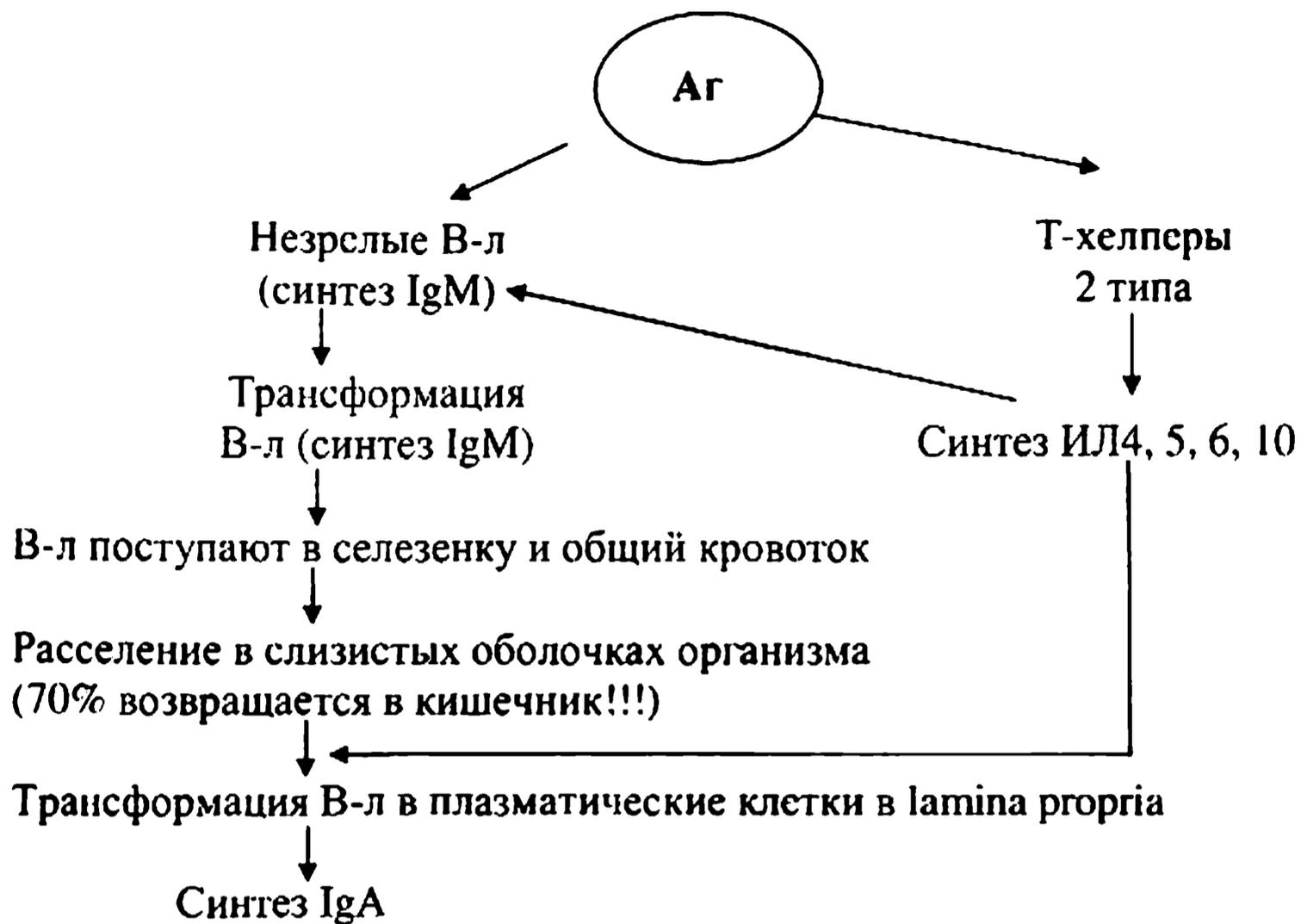


Рис. 3. Хоминг-эффект

Примечание: АГ – антиген; В-л – В-лимфоциты; ИЛ – интерлейкины; Ig – иммуноглобулины.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

- а) Снижена переваривающая способность нейтрофилов.
- б) Киллинг резко угнетен у травмированных и инфицированных новорожденных.
- в) Моноциты новорожденных обладают низкой бактерицидной и миграционной способностью.
- г) Низкая активность комплемента (С 1) по классическому пути.
- д) Естественный иммунитет формируется под влиянием микрофлоры матери.
- е) Первые 2 недели жизни иммуноглобулина М у ребенка нет.
- ж) Продукция иммуноглобулинов М и G у детей достигает уровней взрослых только к 5 годам, а иммуноглобулина А – к 7-8 годам.

Иммунная система детей созревает в определенной онтогенетической последовательности: в начале – естественный иммунитет, затем – приобретенный иммунитет. Завершение формирования иммунитета происходит лишь в 15 лет. Следует отметить наличие критических периодов в формировании иммунного ответа у детей: 0–28 дней жизни, 4–6 месяцев жизни, 2 года, 4–6 лет и 12–15 лет.

ПУТИ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИММУНИТЕТА

Если в системе инфекция – иммунитет равновесие нарушается в пользу инфекции, тогда возникает инфекционное заболевание.

Восстановить равновесие в названной системе можно с помощью: антибактериальных, противовирусных, антимикозных средств и/или иммуностимулирующих препаратов.

Антибактериальные, противовирусные и антимикозные средства — очень важные, высокоактивные препараты, эффект которых развивается, как правило, быстро. Однако при их использовании могут возникнуть следующие проблемы:

1. Возможна низкая эффективность препаратов из-за отсутствия анализа возбудителя (препараты выбирают эмпирически).

2. Возникновение вторичной резистентности микроорганизмов.

3. Существует опасность развития осложнений со стороны различных органов (нефро-, гепато-, гемато-, ототоксичность и т.п.).

4. Снижение, и без того низкой, активности иммунных реакций макроорганизма из-за прямого неблагоприятного влияния препаратов на иммунитет и микробиоценоз.

Другой подход, направленный на восстановление равновесия в системе инфекция – иммунитет – это повышение иммунных реакций макроорганизма с помощью иммуностимулирующих средств.

Выбор иммуностимулирующего средства большому это крайне трудная и очень ответственная задача! О необходимости применения и выборе иммуностимулирующего препарата принимает решение только врач (!) в каждом конкретном случае!

МАРКЕРЫ ИММУНОДЕФИЦИТА

По каким показателям врач может заподозрить у больного наличие иммунодефицита?

Во-первых, это анамнестические сведения. Важно выяснить, как протекала беременность, периоды новорожденности и пубертатный; экологические условия жизни; страдают ли ближайшие родственники онкологическими заболеваниями; какие лекарства принимал больной в последнее время; характер питания и т. д. и т. п.

Во-вторых, клинические данные:

- статус тимиколимфатикус, лимфаденопатия, тимэктомия, аппендэктомия, спленэктомия;

- наличие заболеваний – маркеров иммунодефицита (дисбиоз, герпес, опоясывающий герпес, микозы, стрепто-и стафилодермии, экзема, контагиозный моллюск, бородавки, остроконечные кандиломы и другие виды опухолевых заболеваний, аутоиммунные и аллергические заболевания, длительный субфебрилитет, частое обострение хронических заболеваний, рецидивирующие инфекции – часто и длительно болеющие люди и т. п.);

- отсутствие эффекта от лекарственных средств.

В-третьих, лабораторные показатели: гемограмма и иммунограмма.

Гемограмма позволяет получить самые первые представления о состоянии иммунитета. Врач ориентируется на абсолютные показатели числа форменных элементов лейкоцитарной формулы. Так, лейкопению – определяют при многих иммунодефицитных состояниях; нейтропения, моноцитопения, гранулоцитопения – свидетельствует о недостаточности фагоцитоза; лимфоцитопения – указывает на дефект клеточного звена иммунитета (чаще на Т-клеточный иммунодефицит); выраженная лимфоцитопения + гипогаммаглобулинемия + низкая СОЭ – характерны для В-клеточного иммунодефицитного состояния.

Иммунограмма позволяет более точно оценить функциональное состояние и характер патологических изменений со стороны иммунной системы. Анализ осуществляется при одновременном исследовании гемограммы, так как расчет производится по общему числу периферических лимфоцитов. Необходимо подчеркнуть, что также, как и гемограмма, «процентная» характеристика «клеточной части» иммунограммы неинформативна. Каждая иммунологическая лаборатория указывает в анализах «свою» норму. Анализ иммунограммы позволяет установить вид и тип иммунодефицита. К сожалению, большинство тестов для выявления дефектов фагоцитоза, Т-клеточной и В-клеточной системы иммунитета мало доступны и достаточно дороги. Обычно определяют только «грубые» дефекты иммунитета: фагоцитарную активность макрофагов, абсолютные значения и соотношения Т- и В-лимфоцитов и их основных субпопуляций, концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (А, G, М, Е); реже регистрируют другие показатели.

При интерпретации иммунограммы следует помнить, что ее анализ проводится в динамике и комплексно. Наличие изменений только в иммунограмме – не требует назначения иммуностимулирующей терапии. Полноценный анализ иммунограммы возможен лишь вместе с оценкой клинической картины у данного пациента. Несоответствие изменений в иммунограмме клиническим признакам процесса – симптом неблагоприятный, указывающий на неадекватность работы иммунной системы. При наличии только клинических признаков нарушения иммунной системы необходимо применение иммуностимулирующих средств.

ВЫБОР ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ

Имуностимулирующих средств известно огромное количество. Для подавляющего большинства из них эффективность не доказана; при их использовании велика опасность возникновения нежелательных эффектов; у них низкий комплаенс и высокая стоимость.

Кроме того, надо помнить, что применение некоторых иммуностимуляторов может привести к ряду проблем:

1. Возможно депрессивное влияние иммуностимуляторов на иммунитет (феномен «маятника»).

2. Влияние препаратов на иммунитет может зависеть от дозы, времени и схемы введения, предшествующего иммунологического анамнеза, генетических особенностей организма и других факторов.

3. В некоторых случаях (аутоиммунные процессы, онкологические заболевания) необходимо использовать комбинированную иммунокоррекцию, с сочетанным применением иммуностимуляторов и иммунодепрессантов.

4. Препаратов с абсолютной специфичностью действия направленного на конкретный компонент иммунной системы (фагоцитоз, клеточный или гуморальный иммунитет) – нет.

5. Выбор иммуностимулятора отчасти обусловлен местом поломки иммунной системы. Идентификацию нарушенного звена иммунитета предварительно осуществляют по клинической картине*, а окончательно — с помощью иммунодиагностики.

Все вещества, обладающие способностью прямо воздействовать на иммунную систему, можно разделить на следующие группы.

1. Иммуностимуляторы микробного и грибкового происхождения (бронхомунал, рибомунил, ИРС-19, имудон, уроваксом, нуклеинат натрия, продигозан, пирогенал и др.). Главной мишенью для действия названных препаратов являются клетки моноцитарно-макрофагальной системы, естественной функцией которых является элиминация микробов из организма. В основном их применяют при хронических инфекциях и длительно незаживающих ранах.

Эти препараты являются лиофилизированной смесью сухих бактерий, наиболее часто вызывающих патогенные процессы в дыхательных и мочевыделительных путях, а также в полости рта и ЛОР-органах. Препараты не содержат иммуносупрессивных компонентов бактериальных антигенов. Они являются активаторами неспецифических и специфических факторов защиты, с преимущественным влиянием на первые. Последнее обстоятельство очень важно, так как при инфекции часто снижена активность именно фагоцитоза; у детей в наибольшей степени страдает врожденный иммунитет; при назначении препаратов, влияющих преимущественно на неспецифические факторы защиты, не требуется обязательного изучения иммунограммы. Наконец, иммуностимуляторы влияющие преимущественно на фагоцитоз можно применять при острых инфекциях.

Механизм действия иммуностимуляторов бактериального происхождения связывают, главным образом, с хоминг-эффектом.

2. Иммуностимуляторы животного происхождения:

– препараты тимусного генеза (*тактивин, тималин, тимоптин, тимактид, вилозен*) назначают при заболеваниях с поражением Т-системы иммунитета;

– препараты костно-мозгового генеза (*миелопид = В-активин* и др.) используют при заболеваниях с поражением В-системы иммунитета.

3. **Цитомедины** — пептидные биорегуляторы с иммуотропными свойствами: *берлопентин* и *спленин* (из клеток селезенки) — применяют при СПИДе; *кортексин* (из коры головного мозга) — при последствиях черепно-мозговой травмы, нарушении функциональной активности мозга; *эпиталамин* (из клеток эпифиза) — при эндокринных нарушениях, воздействиях стрессорных факторов; *простатилен* (из клеток предстательной железы) — при хроническом простатите, осложнениях после операции на предстательной железе.

4. Ферментные препараты (*вобэнзим, флогэнзим, вобэ-мугос Е*).

Системная энзимотерапия (СЭТ) – метод, основанный на применении специально подобранных комбинаций энзимов растительного и животного происхождения, оказывающий лечебное воздействие на ключевые физиологические и патофизиологические процессы в организме. Из лекарственных препаратов

СЭТ в РФ зарегистрированы *Вобэнзим*, *Флогэнзим* и *Вобэ-Мугос Е*, в состав которых входят различные комбинации энзимов (табл. 2).

Препараты СЭТ по своему составу, механизму действия, показаниям, способу применения отличаются от полиэнзимных препаратов, используемых с заместительной целью.

Препараты СЭТ представляют собой кишечнорастворимые таблетки, в которых высокочистые стабилизированные энзимы растительного и животного происхождения заключены в ядро, покрытое оболочкой, резистентной к желудочному соку и растворимой только в кишечнике. Благодаря этому таблетки защищены от разрушения и инактивации энзимов под действием желудочного сока, и их всасывание осуществляется в кишечнике.

После попадания в системный кровоток энзимные препараты транспортируются по организму в связанном с антипротеазами состоянии, но при этом сохраняется их исходная структура и активность. В комплексе с $\alpha 2$ -макроглобулином протеолитические ферменты транспортируются в органы и ткани, где оказывают лечебный эффект за счет иммуностимулирующего, а также противовоспалительного, фибринолитического, антиагрегантного и вторичного анальгетического действия.

Таблица 2

Состав препаратов Вобэнзим, Флогэнзим и Вобэ-Мугос Е

Вещество	Содержание		
	Вобэнзим	Флогэнзим	Вобэ-Мугос Е
Бромелаин	225 F.I.P.-Ед.	450 F.I.P.-Ед.	—
Папаин	90 F.I.P.-Ед.	—	100 мг
Трипсин	360 F.I.P.-Ед.	1440 F.I.P.-Ед.	40 мг
Химотрипсин	300 F.I.P.-Ед.	—	40 мг
Панкреатин	345 Р.Е.Р.-Ед.	—	—
Амилаза	50 F.I.P.-Ед.	—	—
Липаза	34 F.I.P.-Ед.	—	—
Рутозид	50 мг	100 мг	—

Примечание.: F.I.P.-Ед. — единицы Federation International Pharmaceutical;
Р.Е.Р.-Ед. — протеолитические единицы Европейской Фармакопеи.

Ферменты, входящие в состав препаратов СЭТ, повышают фагоцитарную и цитотоксическую активность иммуноцитов (моноцитов/макрофагов, НК-клеток, Т-лимфоцитов), регулируют продукцию цитокинов. Наряду с этим, протеиназы подавляют экспрессию цитокиновых рецепторов, осуществляют их «отцепление» от клеток (шединг), снижают уровень циркулирующих и адсорбированных в тканях иммунных комплексов.

Ферменты, входящие в состав препаратов СЭТ, повышают эффективность антибиотиков, как за счет улучшения микроциркуляции в очаге воспаления, всасывания и транспорта антибактериальных препаратов, так и за счет влияния на микробную биопленку. Они не только угнетают образование биопленок, усиливают действие на них антибиотиков, но и способствуют изменению

свойств биопленок, что проявляется их сравнительно быстрым исчезновением. Значимым эффектом ферментов является также снижение нежелательных эффектов антибактериальной терапии.

Следует отметить, что ферменты, входящие в состав препаратов системной энзимотерапии в разной степени влияют на вышеописанные процессы (табл.3).

Приведенные данные, с одной стороны, указывают на полиферментность и, следовательно, поливалентность комбинированного действия препаратов, а с другой стороны, свидетельствуют о необходимости их использования в соответствии с показаниями каждого композита.

Таблица 3

Особенности действия отдельных энзимов в композитах

Фермент	Уменьшение отека	Тромболиз	Фибринолиз	Расщепление ЦИК	Модуляция рецепторов	Клеточная активность
Броме-лаин	+++	+	+	+	+	+
Папаин	+	+	-	+++	+	+
Трипсин	+	+	+++	-	+	+
Химотрипсин	-	+	+++	+	+	+

В связи с этим, полиферментный препарат Вобэнзим применяют в составе комбинированной терапии острых и хронических воспалительных процессов в различных отраслях медицины (инфекционная патология, пульмонология, гинекология, урология, кардиология и т.д.). Флогэнзим чаще применяют в хирургической практике, травматологии, а Вобэ-Мугос Е – в лечении герпетической инфекции.

Суточная и курсовая дозировка препаратов СЭТ зависит от выраженности активности заболевания. Следует помнить о схеме приема препаратов СЭТ: за 30-40 минут до еды с рекомендациями не разжевывать и запивать 150-200 мл воды. Рекомендуется курсовое применение препаратов.

5. Рекомбинантные иммуностимуляторы (филграстим = нейпоген, молграмостин = лейкомакс, реаферон, виферон, ронколейкин, беталейкин и др.).

Молграмостин и филграстим назначают при лейкопении; реаферон, виферон или другие интерфероны — при вирусных инфекциях и злокачественных новообразованиях; ронколейкин — при хламидиозе, бактериальных, вирусных и грибковых инфекциях, а также при злокачественных новообразованиях и гнойно-воспалительных заболеваниях; и наконец беталейкин — при лейкопении, тромбоцитопении и лимфопении у онкологических больных после интенсивной химио- и радиотерапии. Препараты регулируют клеточный и гуморальный иммунитет.

6. Синтетические иммуностимуляторы: левализол, диуцифон, тимоген (используют при нарушении клеточного иммунитета); ликопид (активирует моноцитарно-макрофагальную систему); полиоксидоний (активирует функции макрофагов и лимфоцитов, а также гуморальный иммунитет); метилурацил и

дибазол (стимулируют синтез антител, а также компонентов системы комплемента, лизоцима, интерферонов и других ферментных белков).

7. **Иммуноглобулины** применяют в качестве иммуномодулирующих препаратов и как средства заместительной терапии при первичных и вторичных иммунодефицитах.

8. **Иммуностимуляторы растительного происхождения** (*иммунал* и др.).

9. **Антидисбиотические иммуностимулирующие средства** (*бион 3, линекс* и др.).

Следует отметить, что пациентов со вторичными приобретенными иммунодефицитами, как правило, не бывает без дисбиоза кишечника. Все факторы, оказывающие неблагоприятное влияние на микробиоценоз кишечника, обязательно приводят к ослаблению иммунной защиты организма. К числу таких факторов относят: нсрациональное питание, гиповитаминозы, стресс, экологические проблемы, хронические заболевания кишечника, лекарственные средства и т.д. и т.п.

Терапия, направленная на коррекцию дисбиоза кишечника, обладает выраженным иммуотропным действием. Основной механизм действия нормальной микрофлоры на иммунную систему – хоминг-эффект, в результате которого в слизистых оболочках организма, главным образом в желудочно-кишечном тракте, увеличивается количество плазматических клеток, синтезирующих иммуноглобулин А. Кроме того следует отметить, что индигенная микрофлора вырабатывает целый ряд низкомолекулярных веществ (например, формиат, мурамил дипептид, пропионат, ацетат и др.), способных повышать иммунный ответ макроорганизма.

В заключении необходимо подчеркнуть, что наибольшую эффективность от назначения любых иммуностимуляторов следует ожидать при приобретенных первичных и вторичных иммунодефицитах, которые в 80–90 % случаев проявляются в виде инфекционного синдрома. Иммунодефицитные состояния могут быть связаны с повреждением разных защитных механизмов организма: фагоцитоза, гуморального или клеточного иммунитета. Кстати, следует отметить, что развитие приобретенного иммунодефицита, как правило, является результатом воздействия на организм какого-то повреждающего фактора, поэтому врач должен попытаться установить и, если возможно, устранить причину заболевания.

Выбор иммуностимуляторов, как уже было сказано, основан на результатах клинико-иммунологического обследования, а также анамнестических данных и направлен на конкретное звено в системе иммунитета. Однако препаратов с абсолютной специфичностью действия пока нет (!). Кроме того, все компоненты иммунной системы теснейшим образом связаны между собой, и поэтому влияние на один из ее компонентов обязательно приведет к тем или иным изменениям в других компонентах данной системы. По этой причине даже высокоспецифический препарат вызывает в этой системе комплекс сложных последовательных изменений.

Характеристика отдельных иммуностимуляторов

РИБОМУНИЛ – содержит бактериальные рибосомы и компоненты клеточной стенки (протеогликаны).

Рибосомы являются хранителями антигенной информации о микробе. В препарат взяты рибосомы 4-х микробов наиболее часто вызывающих бронхолегочные заболевания: клебсиелл, пневмококков, гемофильной палочки и пиогенного стрептококка группы А. Это – медленнодействующая фракция препарата, она обеспечивает специфическую защиту макроорганизма. Причем выработка собственных антител начинается уже в Пейеровых бляшках кишечника.

Компоненты клеточной стенки клебсиелл – это быстродействующая фракция препарата, обеспечивающая выработку неспецифических факторов защиты (увеличивается синтез интерферонов, иммуноглобулина А; повышается активность нейтрофилов и макрофагов: повышается их хемотаксис и т. п.).

Препарат чаще назначают внутрь, хотя есть и инъекционная форма, и лекарство в виде аэрозоля.

Обычная дозировка – 3 таблетки в день, однократно, утром натощак. Таблетки можно глотать, разжевывать, сосать или толочь. В первый месяц больной принимает 4 дня в неделю в течение 3 недель; следующие 5 месяцев – 4 дня в месяц.

Показания к применению

1. *Часто болеющие дети.*
2. *Хроническая пневмония.*
3. *Предупреждение случаев рецидивирующих инфекций уха, горла, носа и бронхолегочного аппарата (ринофарингит, ларингит, синусит, ангина, отит, трахеобронхит).*

По этим же показаниям назначают **бронхомунал**, являющийся лиофилизированным лизатом бактерий, которые чаще всего вызывают вышеназванную патологию: стрептококков, пневмококков, гемофильных палочек, клебсиелл, стафилококков, бранхамелл. Препарат повышает гуморальный и клеточный иммунитет. Он стимулирует перитонеальные макрофаги, повышает количество циркулирующих лимфоцитов Т и антител (Ig А, Ig G и Ig М).

Следует подчеркнуть, что в случае, если причиной инфекционного заболевания являются стафилококки или маракселлы, то бронхомунал более эффективен, чем рибомунил.

Бронхомунал принимают утром натощак. В острый период заболевания – по 1 капсуле в день (курс от 10 до 30 дней), с профилактической целью – по 1 капсуле 10 дней каждого месяца, 3 месяца подряд. В случае необходимости лечения антибиотиками бронхомунал принимают одновременно с ними.

Нежелательные эффекты рибомунилы и бронхомунала: 1) *преходящая гиперсаливация в начале лечения;* 2) *аллергические кожные реакции.*

НАТРИЯ НУКЛЕИНАТ – натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемая из дрожжей. Препарат обладает широким спектром биологической активности: стимулирует лейкопоз, способствует ускорению процессов регенерации, повышает фагоцитоз, усиливает миграцию и кооперацию Т- и В-лимфоцитов, активизирует факторы неспецифической резистентности организма.

Показания к применению. *В комплексной терапии лейкопении, агранулоцитоза, хронических инфекций и воспалительных реакций.* Назначают его внутрь или внутримышечно, курсом 10 и более дней.

ПРОДИГИОЗАН – высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Bac. prodigiosum*. Препарат приводит к мобилизации лейкоцитарных и макрофагальных фагоцитов. Продигиозан активизирует функцию В-лимфоцитов, увеличивая продукцию ими антител. Это повышает специфическую и неспецифическую резистентность организма к инфекции.

Назначают данный препарат внутримышечно, интраназально и в форме аэрозоля. При его использовании может на несколько часов повыситься температура тела до 38°C, реже до более высоких цифр; появиться болезненность и краснота на месте инъекции; головная боль; боли в суставах, животе, сердце. Нельзя назначать этот препарат людям с поражениями ЦНС, острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

Показания к применению. *При лечении острых и хронических инфекционных заболеваний, в том числе пневмоний, пиелонефритов, туберкулеза, дизентерии (Зонне и Флекснера) и пр. Его часто назначают вместе с антибиотиками, он способствует ликвидации инфекции и удалению продуктов некротического распада, рассасыванию воспалительного экссудата и заживлению ран.*

ПИРОГЕНАЛ – липополисахарид, образующийся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов *Ps. aeruginosa* и др. По характеру действия данный препарат близок к продигиозану.

Показания к применению. *Для стимулирования восстановительных процессов после повреждений и заболеваний центральной и периферической нервной системы; в комплексной терапии больных инфекционными заболеваниями, особенно при затяжном, рецидивирующем течении; для рассасывания патологических рубцов, спаек после ожогов и травм; при некоторых аллергических заболеваниях (бронхиальная астма), псориазе, упорных дерматозах (нейродермит, крапивница и др.).*

Вводят препарат внутримышечно 1 раз в 2–3 дня. Дозы необходимо подбирать индивидуально.

Нежелательные эффекты: *озноб, повышение температуры тела, головная боль, рвота, боль в пояснице.* Эти реакции продолжаются обычно 6–8 часов.

ИМУДОН – лиофилизированная смесь сухих бактерий и грибков (лактобацилл, стрептококков, энтерококков, стафилококков, клебсиелл, коринебактерий, кандид).

Препарат представляет собой поливалентный антигенный комплекс, состав которого соответствует возбудителям, наиболее часто вызывающим патогенные процессы в полости рта. Он активизирует фагоцитоз, увеличивает содержание лизоцима слюны, способствует увеличению иммунокомпетентных клеток, повышает секрецию иммуноглобулина А слюны.

Показания к применению. *При пародонтозе, альвеолярной пиореи, стоматите (в том числе афтозном), глоссите, гингивите (в том числе язвенном).*

Имудон назначают через рот в виде таблеток, которые следует полностью рассасывать в ротовой полости.

Нежелательные эффекты: не обнаружено. Однако больным, соблюдающим бессолевую диету, необходимо учитывать, что 1 таблетка имудона содержит 15 мг натрия.

ИРС-19 – гидролизат бактерий (стрептококки, стафилококки, нейссерии, клебсиеллы, моракселлы, гемофильные палочки).

Препарат увеличивает содержание лизоцима, стимулирует фагоцитоз, увеличивает активность секроторных иммуноглобулинов типа А.

Показания к применению. Для профилактики и лечения воспалительных и/или инфекционных заболеваний ЛОР-органов и органов дыхания (ринит, фарингит, ларингит, инфекционно-аллергическая бронхиальная астма, острый тонзиллит, острый и хронический бронхит, отит, осложнения гриппа или других вирусных инфекций, вазомоторный ринит и т. п.).

ИРС-19 предназначен для интраназального применения. Препарат находится во флаконе — спрее. Его действие начинается через 1–2 минуты после введения и продолжается в течение 1,5–2 часов.

Нежелательные эффекты: ринорея, чиханье.

ТИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ (тактивин, тималин, тимоптин, тимактид, вилозен). Эти препараты представляют собой комплексы полипептидных фракций, выделенных из вилочковой железы крупного рогатого скота и имитирующих эффекты тимопоэтинов (гормонов тимуса). Тимоген является синтетически полученным дипептидом, состоящим из остатков аминокислот – глутамина и триптофана. Главное в их действии – дифференцировка и стимуляция Т-лимфоцитов.

Показания к применению. В качестве возмещающей терапии их назначают всю жизнь – при первичных состояниях с угнетением тимуса: синдромы мадам Луи Бар, Вискотта–Олдрича и др.; в качестве регулирующей терапии – при вторичных угнетениях тимуса (при рентгенологическом облучении, химиотерапии, у онкологических больных и т. п.), а также для профилактики и лечения инфекционных осложнений.

Тималин и тимоген вводят глубоко в мышцу: тактивин – подкожно; тимоген и вилозен выпускают в виде капель, назначаемых интраназально; тимактид в виде таблеток назначают под язык.

Нежелательные эффекты: аллергические реакции; молниеносный сепсис (парадоксальная реакция); трудноконтролируемые аутоиммунные процессы.

МИЕЛОПИД – пептиды, синтезируемые культурой клеток костного мозга млекопитающих (свиней или телят).

Препарат стимулирует продукцию антител и функциональную активность иммунокомпетентных клеток, т. е. способствует восстановлению показателей гуморального звена иммунитета.

Показания к применению. Для предупреждения инфекционных осложнений после хирургических вмешательств, травм и других патологических процессов, сопровождающихся воспалительными осложнениями, а также для лечения осложнений при неспецифических легочных заболеваниях, хронических птодермиях и др. Применение миелопида является частью комплексной терапии указанных заболеваний.

Миелопид вводят под кожу ежедневно или через день.

Нежелательные эффекты: головокружение, слабость, тошнота, гиперемия и болезненность в месте введения, повышение температуры тела.

ФИЛГРАСТИМ – человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор*, который получают генно-инженерным методом с помощью *Escherichia coli*. Филграстим является полипептидом или гемоцитокином, миелоцитокином. Он специфически изменяет выживание, пролиферацию или дифференцировку клеток-предшественников гемопоэза. Эффект гемоцитокинов определяют по их способности стимулировать образование колоний клеток-предшественников гемопоэза. Поэтому полипептиды, вызывающие рост соответствующих колоний, стали называть колониестимулирующими факторами.

Гемоцитокины находятся в плазме крови, входят в состав микроокружения стволовых клеток кроветворения, передаются при непосредственном контакте клеток предшественников гемопоэза друг с другом. Под их влиянием из плюрипотентной стволовой клетки могут образовываться различные клетки крови.

Филграстим ускоряет созревание** нейтрофильных лейкоцитов и выход активных нейтрофилов. Причем интенсивный выход лейкоцитов в периферическую кровь начинается очень быстро, уже в конце первых суток после начала лечения. Это очень важно, поскольку циркулирующие нейтрофилы живут, в среднем, лишь 6–9 часов.

Филграстим вводят подкожно или внутривенно в течение 30 минут. После подкожной инъекции концентрация препарата на уровне терапевтической сохраняется 8–16 часов. Объем распределения в крови составляет приблизительно 150 мл/кг. Среднее значение периода полувыведения – около 3,5 часов.

Показания к применению. Данный препарат используют для лечения *идиопатической циклической или врожденной нейтропении, а также для лечения инфекций у больных со сниженным числом нейтрофилов, в комбинации с антибактериальной терапией.*

Отменяют миелоцитокин обычно после достижения и поддержания числа лейкоцитов на уровне 10 000 клеток/мкл в течение 3 дней. Этот порог, несколько превышающий нормальное содержание лейкоцитов в периферической крови, выбран потому, что после прекращения введения гемопоэтического фактора часть нейтрофилов возвращается из крови в депо костного мозга, после чего число лейкоцитов в крови несколько снижается. Однако уровень тканевых нейтрофилов, которые играют главную роль в борьбе с инфекцией, восстанавливается быстрее числа циркулирующих клеток и меньше подвержен колебаниям. Таким образом, прекращение введения гемоцитокинов уже при числе лейкоцитов 3000–5000 клеток/мкл представляется достаточно эффективным и безопасным. Безусловно, при сохранении признаков тяжелой инфекции терапию миелоцитокином нужно продолжать.

* В медицинской практике известны и другие гранулоцитарные колониестимулирующие факторы: *ленограстим=граноцит, нартограстим* и т. п.

** Зрелые нейтрофилы отличаются от незрелых клеток следующими особенностями: они больше по размеру; имеют повышенную складчатость клеточных мембран; в них выше продукция гидроперекисей и супероксиданион-радикала; зрелые клетки также отличаются высоким уровнем экспрессии рецепторов, вовлеченных в процессы адгезии, диапедеза, хемотаксиса и фагоцитоза.

Филграстим используют и в онкологической практике для первичной профилактики нейтропении после химиотерапии. Если уже первый курс химиотерапии сопровождается нейтропенией и повышением температуры тела («фебрильной нейтропенией») или «нейтропенической лихорадкой», то вероятность инфекционных осложнений во время второго курса химиотерапии очень велика. В таких случаях назначение препарата после повторной химиотерапии называют вторичной профилактикой.

Введение филграстима начинают через 24–48 часов после окончания химиотерапии и прекращают не менее чем за 24 часа до начала следующего курса химиотерапии. Применение гемоцитокина одновременно с химиотерапией может усилить миелотоксичность за счет того, что стимулированные клетки-предшественники гемопоэза, находящиеся в цикле деления, более подвержены химиотерапевтическому повреждению.

Одним из самых опасных инфекционных осложнений у онкологических больных является системная грибковая инфекция. Поэтому важно, что филграстим повышает и фунгицидную активность нейтрофилов.

Следует отметить, что гемоцитокины позволяют увеличить дозы противоопухолевых препаратов в 1,5–3 раза. При увеличении же дозы химиопрепаратов выше определенной границы выработка клеток крови костным мозгом может прекратиться на очень длительное время (месяцы). В этой ситуации гемоцитокины дают лишь частичный эффект. Для преодоления подобного осложнения разработана методика трансплантации кроветворных клеток из костного мозга донора или самого пациента. Эти клетки способны полностью восстановить нормальное кроветворение.

Нежелательные эффекты. *Боль в мышцах и костях, повышение температуры и небольшая болезненность в месте инъекций, дизурия (преимущественно слабая или умеренная), преходящая артериальная гипотензия.*

МОЛГРАМОСТИН – рекомбинантный (полученный методом генной инженерии) человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор*. Это высокоочищенный водорастворимый белок, состоящий из 127 остатков аминокислот. Препарат стимулирует рост и созревание Т-лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов. Молграмостин более существенно, чем предыдущий препарат, повышает фагоцитоз.

Показания к применению. *Для лечения в первую очередь сепсиса, а также при лейкопении и у больных СПИДом. Препарат способствует профилактике инфекционных осложнений.*

Молграмостин вводят подкожно или внутривенно. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 3–4 часа. Он быстро биотрансформируется, период полуэлиминации составляет 1–2 часа.

Нежелательные эффекты. *Болезненность в месте инъекции, боль в мышцах и костях, судороги, возможны парезы, диспепсические расстройства, одышка, артериальная гипотензия, нарушение ритма сердца, перикардит, сердечная*

* В медицине используют и другие гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы (например, *сарграмостим*).

недостаточность, аллергические реакции (сыпь, зуд). Переносимость молграмостина ниже, чем филграстима.

РЕАФЕРОН – рекомбинантный α_2 -интерферон, продуцируемый бактериальным штаммом псевдомонады. Препарат идентичен человеческому лейкоцитарному α_2 -интерферону и обладает противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью.

Показания к применению. *При вирусном гепатите* (препарат наиболее эффективен в начале желтушного периода до 5-го дня болезни); *вирусном конъюнктивите, кератите, увеите; волосатоклетчатом лейкозе; хроническом миелолейкозе; раке почки.*

Назначают реаферон внутримышечно, субконъюнктивально и местно. Для инъекций препарат растворяют непосредственно перед применением в изотоническом растворе натрия хлорида. Главный путь экскреции — почки. Кратность назначения 2–3 раза в сутки.

Нежелательные эффекты. *Озноб, общее недомогание, повышение температуры тела, кожные аллергические реакции (сыпь, зуд), лейко- и тромбоцитопения.* При местном применении возможны раздражения конъюнктивы, единичные фолликулы, отек конъюнктивы.

РОНКОЛЕЙКИН — рекомбинантный интерлейкин-2, продуцируемый штаммом непатогенных пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроен ген интерлейкина-2 (ИЛ-2) человека.

ИЛ-2 является ключевым звеном, определяющим развитие гуморального и клеточного иммунитета. ИЛ-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез эндогенного ИЛ-2. Препарат направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса. ИЛ-2 способствует развитию цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, вызывает образование лимфокин-активированных киллеров и активирует опухоль-инфильтрующие клетки.

Показания к применению. *В комплексной терапии септических состояний различной этиологии, хронических вирусных и бактериальных инфекций (гепатита С, герпеса, туберкулеза и др.), а также микозов и хламидиоза.*

Ронколейкин применяют у взрослых *при лечении гнойно-воспалительных заболеваний* (перитониты различной этиологии, панкреатита, эндометриты, абсцессы разной локализации, менингиты, остеомиелиты, паранефриты, пиелонефриты, пневмонии, плевриты, сальпингиты, флегмоны мягких тканей) и *злокачественных новообразований (рака почки и мочевого пузыря, колоректального рака III–IV стадий, опухолей головного мозга, злокачественной диссеминированной меланомы, злокачественных новообразований молочных желез, рака предстательной железы, яичников).*

Препарат представляет собой лиофилизированный порошок в ампулах. Перед применением его растворяют в нескольких миллилитрах изотонического раствора натрия хлорида для инъекций*, затем разводят тем же раствором и

* Разрабатывается новая жидкая форма препарата, содержащая ИЛ-2 в растворенном виде.

вводят подкожно, эндолимфатически (капельно со скоростью 10 мл в час), внутривенно (при раке мочевого пузыря), внутривенно и ингаляционно (при раке легких), а также назначают внутрь. В случае внутривенного капельного введения раствор ронколейкина разбавляют в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида, в который предварительно добавляют человеческий сывороточный альбумин до конечной концентрации 0,1–0,2% (т. е. 4–8 мл 10% альбумина) для стабилизации белка рекомбинантного ИЛ-2.

Нежелательные эффекты. Возможно появление кратковременного озноба и повышение температуры тела (эти явления купируют обычными средствами десенсибилизирующей терапии и они не являются основанием для прерывания лечения); редко возникают — артралгии (от умеренных до сильных), миалгии; тревога, беспокойство, головокружение, парестезии, паралич, галлюцинации, судороги; артериальная гипо- или гипертензия, аритмии, приступы стенокардии; одышка, кашель, отек легких; анемия, тромбоцитопения; диспепсические расстройства; кожная сыпь; флебит.

По своей клинико-фармакологической характеристике к ронколейкину близок алдеслейкин (пролейкин).

БЕТАЛЕЙКИН – рекомбинантный интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β) человека.

ИЛ-1 стимулирует функции лейкоцитов и лимфоцитов многих типов в процессе развития воспаления и иммунного ответа. Кроме того, ИЛ-1 активизирует нейроэндокринную систему, кроветворение в костном мозге, фибробласты и эндотелиальные клетки, а также обладает ранозаживляющим действием.

Гемостимулирующие свойства беталейкина отличаются от таковых у выше-названных колониестимулирующих факторов (филграстима, молграмостина). Так, беталейкин индуцирует выработку сразу нескольких эндогенных колониестимулирующих факторов, поэтому приводит к возрастанию не только количества гранулоцитов, но также тромбоцитов и лимфоцитов. Причем беталейкин не только увеличивает количество лейкоцитов, но и усиливает их функциональную активность (активация хемотаксиса, повышение продукции кислородных радикалов и т. п.). Важно отметить, что беталейкин, в отличие от колониестимулирующих препаратов, можно использовать одновременно с курсом химиотерапии как средство лечения и профилактики токсической лейкопении, обусловленной полихимиотерапией. Это позволяет не допустить падение числа лейкоцитов до критического уровня.

Показания к применению. Препарат используют в онкологии и гнойной хирургии.

У онкологических больных беталейкин способен быстро восстановить кроветворение, подавленное вследствие применения цитостатиков или лучевой терапии, а также обеспечить проведение курсов химиотерапии в режиме и дозах, способствующих достижению желаемого противоопухолевого эффекта. Препарат уменьшает частоту развития суперинфекций и увеличивает выживаемость.

У пациентов с гнойно-септическими заболеваниями беталейкин стимулирует процессы очищения гнойных ран и ускоряет рост грануляционной ткани. Использование препарата позволяет сократить продолжительность введения и дозы антибиотиков, назначаемых названной категории больных.

Беталейкин вводят внутривенно капельно в физиологическом растворе или назначают в виде раствора местно (например, в полость деструкции у больных с абсцессами легких и эмпиемами плевры) или в виде мазевой формы для нанесения на раневую поверхность при ожогах, трофических язвах, пролежнях, гнойных инфекциях в хирургии.

Нежелательные эффекты. Гриппоподобный синдром возникает только при системном введении препарата.

ЛЕВАМИЗОЛ (декарис) – производное имидазола; используют также в качестве противоглистного средства.

В организме работает и сам левамизол, и образующийся из него метаболит (последний намного активнее). Оба активируют Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и нейтрофилы.

Левамизол стимулирует клеточно-опосредованные иммунные реакции. Он потенцирует деление и дифференцировку Т-лимфоцитов, их реакцию на антигены, но только при наличии в организме пока неидентифицированного (сывороточного) фактора, иммунологически похожего на тимопоэтин гормон вилочковой железы (хотя и не образуется в ней). Кроме того, обнаружена способность препарата имитировать активность тимопоэтина, т. е. он является тимопоэтиномиметиком. Наконец, левамизол обладает противовоспалительными свойствами и способностью тормозить образование и активность свободных радикалов кислорода.

Назначают препарат внутрь; он хорошо всасывается; максимальная концентрация в крови возникает через 2 часа. Половина принятой дозы выводится из организма через 4 часа, а полностью – за 48 часов, однако стимулирующее влияние левамизола сохраняется на протяжении недели. Поэтому его назначают 1 раз в неделю.

При использовании левамизола появляются серьезные осложнения: 1) *лейкопения*, может быть даже агранулоцитоз (препарат нельзя сочетать с противовоспалительными средствами и антибиотиками, особенно с левомицетином, тетрациклинами, ко-тримоксазолом и др.); 2) *ослабление и даже прекращение сокращений дыхательных мышц*, так как препарат уменьшает освобождение ацетилхолина из пресинаптических окончаний в нервно-мышечных синапсах (левамизол нельзя назначать вместе с миорелаксантами, препаратами магния, а также больным с миастенией); 3) *гипертензия в малом круге кровообращения*, приводящая к правожелудочковой недостаточности и артериальной гипотензии в большом круге кровообращения — это результат способности левамизола нарушать нейрональный захват катехоламинов; 4) *протеинурия* и др. Поэтому в настоящее время ВОЗ этот препарат рекомендован только у больных раком толстой кишки IV стадии.

ДИУЦИФОН – производное диаминодифенилсульфона и метилурацила; используют также в качестве противолепрозного средства.

Препарат обладает выраженным стимулирующим влиянием на клеточный иммунитет.

Применяют в комплексной терапии ряда заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитным состоянием организма, в том числе дерматозов (псориаз, склеродермия и др.), ревматоидного артрита, туберкулеза, хронических неспецифических легочных заболеваний и т. п.

Диуцифон назначают внутрь или вводят внутримышечно.

ПОЛИОКСИДОНИЙ – новый отечественный высокомолекулярный иммуностимулятор. Он активирует функции макрофагов и лимфоцитов посредством повышения проницаемости плазматической мембраны для ионов кальция. Препарат в широком диапазоне доз оказывает выраженно стимулирующее действие на гуморальный иммунологический ответ, усиливает кооперацию Т- и В-лимфоцитов.

Полиоксидоний вводят парентерально. Действие препарата пролонгированное – до 1–2 недель после однократного введения.

Показания к применению. *Тяжелая инфекционная патология (сепсис, перитонит), токсический шок, онкологические заболевания, вялотекущие хронические воспалительные процессы (хламидийные и трихомонадные уретиты, простатиты, генитальный герпес и др.).*

Достоинством препарата является возможность его использования в терапии аллергии и бронхиальной астмы, поскольку он не усиливает аллергические реакции, не провоцирует возникновение бронхоспазма и даже уменьшает их выраженность.

ЛИКОПИД является лекарственной формой глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) основного повторяющегося фрагмента клеточной стенки практически всех известных бактерий. ГМДП – получен синтетическим путем. Фрагмент ГМДП – часть широко известного адьюванта Фрейнда, классического иммуностимулятора.

Главная мишень липоида в организме клетки – моноцитарно-макрофагальной системы. Липоид, активируя макрофаги и моноциты, повышает: активность лизосомальных ферментов, образование активных форм кислорода, поглощение и киллинг микробов, цитотоксические свойства по отношению к вирусинфицированным и опухолевым клеткам, экспрессию антигенов гистосовместимости, синтез цитокинов (интерлейкина 1), фактора некроза опухоли, колониестимулирующего фактора, гамма-интерферона). Вторично липоид стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет.

Липоид в виде таблеток назначают под язык 1 раз в день.

Показания к применению. *Хронические неспецифические заболевания легких; при туберкулезе легких; в лечении герпетических кератитов и дерматозов, цитомегаловирусной инфекции и у женщин с поражением шейки матки вирусом папилломы человека и вагинозами; у больных с гнойно-воспалительными процессами кожи и мягких тканей, а также при псориазе.*

Нежелательные эффекты. *Кратковременное повышение температуры тела до субфебрильной.*

МЕТИЛУРАЦИЛ – производное пиримидинов; стимулирует синтез нуклеиновых кислот, а также структурных и ферментных белков (в частности ряда компонентов системы комплемента (включая пропердин), лизоцима, интерферонов и др.), облегчает переваривание микроорганизмов, захваченных макрофагами. В В-лимфоцитах повышается активность ферментов (α-глюкозофосфатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы), способствующих их превращению в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины разного типа. Под влиянием метилурацила ускоряется регенерация тканей, по-

вышается специфическая и неспецифическая резистентность организма к инфекции, что способствует более быстрой ликвидации инфекционного процесса.

Самостоятельно метилурацил можно применять лишь для профилактики инфекционного процесса; но во время уже возникшего заболевания, особенно в острый период, его следует назначать только в сочетании с противoinфекционными средствами, так как иначе препарат будет утилизирован микробными клетками, и может произойти активация инфекционного процесса.

Нежелательные эффекты. *Аллергические реакции в виде кожной сыпи; головная боль, головокружение.*

ДИБАЗОЛ – в основном используют в качестве спазмолитического и антигипертензивного средства, однако у него обнаружено и иммуностимулирующее действие. Усиливая синтез нуклеиновых кислот и белков, он способствует образованию антител, повышая тем самым поствакцинальный иммунитет. Дибазол также активирует неспецифическую резистентность организма, повышая фагоцитарную активность макрофагов и лейкоцитов, увеличивая синтез интерферона. Но все эти эффекты развиваются медленно, поэтому дибазол используют для профилактики (но не для лечения) инфекционных заболеваний. Как иммуностимулятор дибазол в основном применяют для профилактики гриппа и других ОРВИ во время эпидемий или в весенние и осенние месяцы, когда вероятность этих заболеваний повышается.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ. В особых случаях (например, при синдроме Кавасаки, идиопатической аутоиммунной тромбоцитопении или гемолитической анемии, гемофилии, миастении Грависа, рассеянном склерозе, болезни Стилла, дерматомиозите и т. п.) в качестве иммуномодулирующих препаратов могут быть использованы иммуноглобулины для внутривенного введения. Их же используют как средства заместительной терапии при первичных (врожденная гаммаглобулинемия или гипогаммаглобулинемия – болезнь Брутона, комбинированный или переменный иммунодефицит, синдром Вискотта–Олдриджа) и вторичных (ВИЧ-инфекция, хронические лимфо-пролиферативные заболевания, множественная миелома, трансплантация костного мозга, предупреждение инфекций у пациентов с высоким риском их развития, ожидающих операций на сердце и лечение тяжелых инфекций) иммунодефицитах.

Имуноглобулины делят на: 1) препараты, содержащие преимущественно иммуноглобулин G (*интраглобин, иммуноглобулин, сандоглобулин, биавен В.И., октагам* и др.) и 2) препараты, содержащие иммуноглобулины G, M и A (*пентаглобин*), комплексный иммуноглобулиновый препарат = КИП).

Помимо перечисленных, существуют препараты с повышенным содержанием специфических антител к цитомегаловирусу (*цитотект*), к вирусу гепатита В (*гепатотект*) и т. д.

Возможные механизмы иммуномодулирующей терапии: блокада F_c -рецепторов на мононуклеарных фагоцитах; модуляция экспрессии и аффинности F_c -рецепторов; стимуляция супрессорной активности Т-лимфоцитов; угнетение функциональной активности В-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток; модификация комплементзависимого повреждения тканей и клеток; нейтрализация суперантигенов; модуляция высвобождения цитокинов (подав-

ление продукции фактора некроза опухоли, гамма-интерферона, интерлейкинов 1, 2 и 6; стимуляция продукции интерлейкинов 8 и 10, антагониста рецептора к интерлейкину 1, растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли и интерлейкину 2) и т. д.

С целью иммуномодулирующей терапии препараты вводят в дозе 400–1000 мг/кг/сутки в течение 2–5 дней.

При *заместительной терапии* положительный эффект связан с агглютинирующим, преципитирующим, опсонизирующим, нейтрализующим токсины и бактериолитическим эффектами иммуноглобулинов. Показано, что иммуноглобулины могут нейтрализовать или связывать различные аутоантитела: анти-тиреоглобулиновые, анти-нуклеарные, против ацетилхолинового рецептора и др. Известно, что пентамер иммуноглобулина М по сравнению с иммуноглобулином G обладает более выраженной агглютинирующей, преципитирующей и опсонизирующей активностью, сильнее индуцирует фагоцитоз и комплементзависимый цитолиз бактерий*, но плохо проникает через гистогематические барьеры.

В качестве заместительной терапии при иммунодефицитных состояниях препараты вводят в дозе 100–400–800 мг/кг с интервалом 2–4 недели, что позволяет поддерживать уровень иммуноглобулина G сыворотки 4–6 г/л. Период полуэлиминации иммуноглобулина для внутривенного введения составляет 18–32 дня. Иммуноглобулин G достаточно легко проникает через гематоэнцефалический барьер; через 48 часов его уровень в цереброспинальной жидкости повышается в 2 раза и в дальнейшем нормализуется в течение недели.

Нежелательные эффекты

Индивидуальная непереносимость препаратов проявляется следующими клиническими симптомами: *головной болью, тошнотой, головокружением, рвотой, диареей, тахикардией, цианозом, одышкой, гипертермией, ознобом, повышенным потоотделением, болями в спине, миалгиями и т. д.* Перечисленные симптомы могут появиться уже через 30 минут после начала инфузии и сохраняться в течение первых суток.

Тяжелая анафилактическая реакция может наблюдаться у больных с отсутствием или выраженным дефицитом иммуноглобулина А, что примерно в 30% случаев связано с наличием у них антител против названного иммуноглобулина. Когда такие больные получают иммуноглобулиновый препарат, у них образуются макромолекулярные комплексы иммуноглобулин А-антииммуноглобулин А, приводящие к анафилаксии. Поэтому целесообразно у всех больных определять уровень иммуноглобулина А сыворотки крови перед введением всех вышеназванных препаратов.

Острая почечная недостаточность возникает, как правило, при использовании иммуноглобулиновых препаратов, содержащих сахарозу. Последнюю используют в некоторых препаратах в качестве стабилизатора.

Асептический менингит развивается примерно у 10% больных, а для его профилактики применяют внутривенное введение стероидов.

* Известно, что для уничтожения 1 бактерии требуется всего 1 молекула иммуноглобулина М или 2000 молекул иммуноглобулина G.

При превышении рекомендуемой дозы возможны: *гемолитическая анемия, ДВС-синдром, тромбоэмболии.*

Кожные реакции (*крапивница, зуд ладоней, петехии*) могут развиваться через 2 дня после начала терапии и наблюдаться в течение 30 дней.

При нарушении технологии производства иммуноглобулинов, получаемых из крови многих тысяч доноров, возможно *инфицирование пациента.*

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (*экстракт эхинацеи пурпурной – иммунал, настойка элеутерококка, настойка женьшеня, экстракт родиолы розовой*). Эти препараты оказывают общетонизирующий (адаптогенный) и антистрессорный эффекты. Они способны косвенно усиливать лизоцимную активность сыворотки крови, стимулировать систему комплемента, способствовать выработке антител.

В настоящее время названные препараты нашли применение в качестве средств профилактики гриппозной и другой вирусной инфекции во время эпидемий, а также для адаптации к суровым условиям жизни (на севере, в пустынях и т. п.), стрессам.

Нежелательные эффекты: *бессонница, тахикардия, повышение артериального давления.*

Назначают их внутрь по 10–20 капель до еды. Курс лечения 10–20 дней.

ПРОБИОТИКИ ИЛИ ЭУБИОТИКИ (*бион 3, линекс, бифидумбактерин, бификол, лактобактерин и др.*) – лиофильно высушенные живые бактерии, которые после приема внутрь оживают и заселяют кишечник. Восстановление нормальной микрофлоры в кишечнике способствует иммунизации организма, повышает его сопротивляемость к инфекции. Подробнее о пробиотиках см. гл. 9.

В конце данной главы необходимо отметить, что косвенным иммуностимулирующим действием обладают и витаминопрепараты.

ВИТАМИНЫ (*аскорбиновая кислота, ретинол, α-токоферол, пиридоксин, рибофлавин, тиамин и др.*) – см. гл. 4.

Назначение витаминов при острых и хронических инфекционных и воспалительных процессах преследует несколько целей. *Во-первых*, во время этих заболеваний витамины интенсивно расходуются. *Во-вторых*, назначаемые таким больным противoinфекционные средства нередко угнетают микрофлору кишечника и продукцию ею витаминов. Оба эти фактора могут вызвать состояние гиповитаминоза. *В-третьих*, такие витамины, как аскорбиновая кислота и ретинол, оказывают некоторое иммуностимулирующее действие, усиливая образование антител и активируя неспецифическую резистентность организма (фагоцитоз, лизосомальные ферменты и пр.). Во время инфекционных заболеваний аскорбиновую кислоту можно назначать в дозах, несколько превышающих суточную потребность. Однако следует с осторожностью относиться к рекомендациям некоторых авторов использовать аскорбиновую кислоту в дозах, превышающих 1 грамм в сутки, для профилактики вирусных заболеваний.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

7.1. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

К этой группе относят:

1. Производные салициловой кислоты (*ацетилсалициловая кислота=аспирин*) и неацетилированные салицилаты (*натрия салицилат, салициламид, долобид*).

2. Производные пиразолона (*амидопирин**, *метамизол=анальгин**, *фенилбутазон=бутадион, азапропазон=реймокс, клофезон=перклюзон*).

3. Производные индолуксусной кислоты (*метиндол=индометацин, сулиндак=клинорил, кеторолак=кеторол, толметин=толектин, этодолак=лодин и др.*).

4. Производные фенилуксусной кислоты (*диклофенак натрий=вольтарен=ортофен, диклофенак калий=рантен, фенклофенак, алклофенак, фентиазак и др.*).

5. Производные фенилпропионовой кислоты (*ибупрофен=бруфен=нурофен, напроксен=напросин, набуметон=релафен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота=сургам и др.*).

6. Производные антраниловой кислоты (*ме-, флу-, мекло-, толфенамовая кислоты, нифлумовая кислота=клониксин и др.*).

7. Производные анилина (*ацетаминофен=парацетамол=эффералган=панадол* и др.*)**.

8. Производные оксикамов или сноловые кислоты (*пироксикам=фелден, теноксикам, изоксикам, мелоксикам=мовалис и др.*).

9. Производные сульфонанилидов (*нимесулид=найз, целекоксиб=целебрекс, эторикоксиб*).

Фармакодинамика. Большинство названных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) ингибируют циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типов. В последнее время получены НПВС, избирательно блокирующие только ЦОГ-2. К этим препаратам относят: мелоксикам, набуметон, нимесулид и целекоксиб. Их называют НПВС второго поколения.

* Данные препараты не относят к нестероидным противовоспалительным средствам, это — анальгетики=антипиретики. Однако провести строгое разграничение между ними не представляется возможным. Поэтому они будут рассмотрены в этой главе.

** В эту группу также входит фенацетин. В настоящее время его применение крайне ограничено из-за способности данного препарата вызывать умеренную эйфорию, а также из-за опасности возникновения нефротоксичности, метгемоглобинемии, анемии и провоцирования образования опухолей в мочевых путях.

ЦОГ – это ферменты, участвующие в образовании из арахидоновой кислоты простагландинов (ПГ).

ЦОГ-1 (копститутивная или конституционная) – структурный фермент, постоянно присутствующий в клетках различных органов и регулирующий продукцию ПГ, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток, а именно в синтезе тромбоксана A_2 тромбоцитами, простагландинов эндотелиальными клетками и клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, ПГ E_2 и простагландинов клетками почек и др.

Напротив, ЦОГ-2 (индуцибельная или индуцированная) в норме присутствует в тканях в крайне низкой концентрации, но на фоне воспаления ее уровень резко возрастает. Считают, что именно ЦОГ-2 принимает участие в продукции провоспалительных ПГ, потенцирующих активность медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина), раздражающих болевые рецепторы в очаге воспаления, участвующих в регуляции активности центра тепловой регуляции, способствующих клеточной пролиферации, мутагенезу и деструкции. Высокая активность ЦОГ-2 обнаружена и в эпителиальных раковых клетках, и в атеросклеротических бляшках, а это значит, что данный фермент препятствует естественному апоптозу и способствует развитию атеросклеротического процесса.

Подавление ЦОГ приводит к усилению утилизации арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути и к повышенному образованию лейкотриенов, некоторые из которых вызывают сужение сосудов и ограничивают экссудацию.

Весьма важную роль в противовоспалительном действии средств этой группы играет их способность тормозить свободнорадикальные реакции, подавлять этим активность свободных радикалов кислорода, которые, повреждая клеточные мембраны в очаге воспаления, способствуют его распространению и прогрессированию.

Кроме того, воспаление весьма чувствительно к недостатку энергии, а НПВС тормозят выработку макроэргических фосфатов (прежде всего АТФ) в процессах окислительного и гликолитического фосфорилирования. Наконец, НПВС оказывают цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления и к уменьшению противовоспалительного склеротического процесса, поскольку коллаген – основной белок склеротических тканей – имеет клеточное (фибробластическое) происхождение.

Одним из возможных механизмов противовоспалительного действия НПВС в *высоких концентрациях* является прерывание активации нейтрофилов на уровне гуанозинтрифосфат-связывающего белка (или G-белка). Полагают, что анионные свойства этих препаратов позволяют им проникать в бислои фосфолипидных мембран иммунокомпетентных клеток и непосредственно влиять на взаимодействие белков, предотвращая клеточную активацию на ранних стадиях воспаления.

Важно отметить, что чувствительность ЦОГ разных тканей к одному и тому же препарату неодинакова. Показано также, что НПВС разных химических групп в неодинаковой степени ингибируют эти ферменты у разных людей.

Фармакологические эффекты

1. *Противовоспалительный эффект.* Препараты ограничивают развитие экссудативной и пролиферативной фаз воспаления. На фазу альтерации они

вливают мало. Противовоспалительный эффект возникает через несколько дней (10–14 и более).

Максимальная выраженность противовоспалительного эффекта у пиразолонов (кроме анальгина и амидопирина) > салицилатов (в больших дозах – более 50 мг/кг) > производных индолуксусной кислоты > производных фенилуксусной кислоты > производных фенилпропионовой кислоты. Именно этим препаратам отдают предпочтение у больных с острым воспалением.

2. *Анальгетический эффект.* Этот эффект возникает через несколько часов, а в некоторых случаях и раньше. Препараты влияют преимущественно на боль, опосредованную воспалением. Поэтому НПВС с наибольшей противовоспалительной активностью будут обладать максимальным анальгетическим эффектом. Если же боль связана со слабой воспалительной реакцией, то можно использовать препараты, не обладающие существенным противовоспалительным действием (например, анальгин, парацетамол).

3. *Жаропонижающий эффект.* Снижение температуры тела до нормы. Эффект появляется спустя несколько часов.

Субфебрильная температура – это защитная реакция организма (повышается активность фагоцитов и продукция интерферона, увеличивается освобождение лизосомальных ферментов и т. п.), которая может не требовать назначения лекарств. Однако если больной плохо переносит такую температуру, то надо назначить производные анилина, салициловой или фенилуксусной кислот.

В случае гектической температуры главным критерием выбора будет эффективность, поэтому вводят производные индолуксусной кислоты или пиразолоны (анальгин, амидопирин).

4. *Десенсибилизирующий эффект.* Возникает через месяцы постоянного приема НПВС, поэтому в практической медицине не используется.

5. *Антиагрегантный эффект.* Его появление объясняется способностью НПВС угнетать ЦОГ в тромбоцитах, нарушая образование тромбоксана А₂. Препараты дают для профилактики повторных тромбозов. Наибольшая активность у ацетилсалициловой кислоты, необратимо ацетилирующей ЦОГ-1 тромбоцитов, на всю продолжительность их жизни (7 дней), и являющейся антагонистом витамина К (см. гл. 14 «Антитромботические препараты»).

6. *Ослабление сокращений гладкой мускулатуры беременной и небеременной матки.* Этот эффект (наиболее отчетливый у индометацина) используют для сохранения беременности или как антидисменорейный.

7. *Сокращение гладкой мускулатуры открытого артериального протока.* Недоношенным новорожденным детям, у которых эта патология встречается наиболее часто, через рот или внутривенно вводят индометацин. Применяют только в случае, если у новорожденного лево-правый шунт (т. е. ток крови происходит из аорты в легочную артерию) и нет других пороков сердца.

8. *Антиканцерогенный эффект* в отношении эпителиальных злокачественных новообразований (рак легких, молочных желез, желудочно-кишечного тракта и др.), а также *антиатеросклеротический и лечебный эффекты при болезни Альцгеймера* выявлены только при использовании селективных НПВС, угнетающих ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб).

Фармакокинетика. Главный путь введения для НПВС – через рот, после еды. Есть препараты и для парентерального введения: например, анальгин, кеторолак; специальный препарат ацетилсалициловой кислоты – ацелизин (в/м, в/в); мелоксикам (в/в); диклофенак натрий и кетопрофен (в/м). **У всех препаратов высокая биоусвояемость, особенно в кислой среде желудка, так как большинство из них являются производными органических кислот.** К парентеральному пути введения обращаются только в особых случаях: при рвоте, у бессознательного больного, для оказания срочной помощи и т. п.

Время возникновения максимальной концентрации НПВС в крови при приеме внутрь – 0,5–2 часа.

Связывание с белками плазмы крови составляет 80–99%. При этом НПВС, имея очень высокое сродство к белкам, являются классическими вытеснителями других лекарственных средств и продуктов обмена из связи с белками.

Препараты хорошо проникают в разные ткани и жидкости организма, причем особенно интенсивно это происходит при ацидозе, наблюдаемом в условиях гипертермии, обезвоживании и т. п. **В синовиальную жидкость лучше других попадают производные индолуксусной кислоты и оксикамы.**

Время сохранения терапевтической концентрации в крови для большинства НПВС 6–8 часов, поэтому кратность их назначения 3–4 раза в день. Однако есть препараты пролонгированного действия (оксикамы, сулидак), которые надо принимать 1 раз в сутки.

Все НПВС на 90–97% подвергаются биотрансформации в печени. При ее патологии происходит их накопление в организме в неизменном виде, что способствует возникновению нежелательных эффектов. Однако существует и другая опасность — слишком быстрое (например, при одновременном назначении НПВС с фенобарбиталом, дифенином и др.) и в большом количестве образование их токсичных метаболитов (меркаптопуровой кислоты и т. п.). Так, продукты глюкуронидации *парацетамола* (реактивные метаболиты) обладают гепато- и нефротоксичностью. Причем токсические эффекты развиваются очень быстро (через 1–2 дня). При передозировке препарата больного необходимо срочно госпитализировать и начать введение (внутривенно капельно) ацетилцистеина (140 мг/кг и далее по 70 мг/кг каждые 4 часа – всего 17 доз), который свяжет метаболиты парацетамола и выведет их в неактивной форме из организма. К счастью, у детей до 12 лет парацетамол в печени подвергается преимущественно процессу сульфатации с образованием нетоксичных продуктов. Другой пример – *ацетилсалициловая кислота* тоже превращается в токсичные метаболиты, которые на фоне вирусной инфекции (грипп типа В, ОРВИ, ветряная оспа, корь), чаще у детей могут через 3–7 дней от начала приема вызвать синдром Рейе (токсическая энцефалопатия, острая жировая дистрофия печени, мозга, почек). Наконец, при использовании *индометацина* в печени могут образоваться метаболиты, похожие по своему химическому строению на серотонин, что приводит к головокружению, нарушению сна и даже к галлюцинациям.

Экскреция большинства НПВС осуществляется на 90% почками главным образом за счет канальцевой секреции, поэтому при длительном использовании этих препаратов (кроме сулидака) возможно повреждение эпителия, возникновение тубулоинтерстициального нефрита. При подщелачивании мочи реаб-

сорбция метаболитов уменьшается, а скорость их выведения существенно увеличивается (в 4 раза и больше).

С желчью выводится очень небольшой процент препаратов. Однако некоторые из них (оксикамы, сулиндак, индометацин) подвергаются энтерогепатической циркуляции, что способствует их задержке в организме.

Взаимодействие НПВС с препаратами из других групп. НПВС первого поколения нельзя комбинировать с петлевыми мочегонными средствами (фуросемидом, этакриновой кислотой и др.), так как уменьшаются эффекты последних.

Противовоспалительные средства вытесняют многие лекарства из связи с белками плазмы крови, тем самым увеличивая их свободную фракцию, что сопровождается осложнениями. Например, вытеснение **непрямых антикоагулянтов приводит к геморрагиям; синтетических антидиабетических средств к гипогликемии; дигитоксина** — к аритмиям и другим проявлениям его токсичности и т. п.

НПВС уменьшают почечный клиренс дигитоксина и аминогликозидов, приводя к их кумуляции и к отравлению этими препаратами.

Одновременное назначение антацидов уменьшает всасывание НПВС из кишечника и увеличивает их выведение почками. Поэтому дозу НПВС надо увеличивать.

При комбинации НПВС с глюкокортикоидами происходит усиление противовоспалительного эффекта, а с наркотическими анальгетиками — обезболивающего действия.

Нежелательные эффекты

1. *Повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта* (эритемы слизистой оболочки, кровоизлияния, эрозии, «немые» язвы и т. п.). Необходимо подчеркнуть, что при гастропатии, вызванной НПВС, нередко отсутствуют клинические проявления язвы желудка, поэтому диагноз можно поставить только при фиброгастроскопии. Иногда первым проявлением гастропатии может быть желудочно-кишечное кровотечение, угрожающее жизни больного. У больных, входящих в группу риска (исходный патологический фон гастрит, кишечные инфекции; одновременное назначение глюкокортикоидов и т. п.), назначение НПВС должно сопровождаться противоязвенной терапией — мизопростол, риопростил, ранитидин, омепразол и др. Наиболее перспективными оказались *мизопростол (сайтотек) и риопростил*. Они являются синтетическими аналогами простагландинов и их в данном случае можно рассматривать как средства заместительной терапии. В настоящее время даже создан комбинированный препарат *артротек*, в состав которого входит диклофенак и мизопростол. Наибольшую опасность представляют: ацетилсалициловая кислота, индометацин, бутадион, пироксикам.

2. *«Аспириновая» астма или синдром Виденя* (удушье, полиноз слизистой носа, ринит, крапивница) — результат преимущественного образования лейкотриенов и тромбоксана A_2 из арахидоновой кислоты. Наименьшую опасность представляет парацетамол. В случае появления данного осложнения назначают *зулестон*, ингибитор 5-липоксигеназы, или *зафирлукаст (аколат), монтелукаст (сингуляр)*, блокаторы лейкотриеновых рецепторов.

3. *Отеки. Задержка жидкости и электролитов* (результат блокирования ЦОГ в канальцах почек) возникает уже через 4–5 дней после начала приема препаратов. Особенно опасны бугадион и индометацин.

НПВС (чаще фенацетин) могут оказать и прямое токсическое воздействие на паренхиму почек, вызывая *интерстициальный нефрит*, так называемую «анальгетическую нефропатию»).

4. *Метгемоглобинемия, гемолиз эритроцитов* возникают при использовании парацетамола у детей младшего возраста (до 1 года) или у людей, имеющих к этому генетическую предрасположенность.

5. *Лейкопения, агранулоцитоз*. Особенно опасна группа пиразолона.

6. *Тромбоцитопения, анемия*.

7. *Геморрагический синдром*. Чаще возникает при применении ацетилсалициловой кислоты, так как последняя обладает не только антиагрегантными, но и антикоагулянтными свойствами. Она нарушает активацию в печени II, VII, IX и X факторов свертывания крови (см. гл. 15.2).

8. *Ретинопатии и кератопатии* (результат отложения индометацина в сетчатке и роговице).

9. *Аллергические реакции* (кожные проявления, иммуноаллергический гепатит).

10. *Токсический гепатит* (возникает при длительном приеме НПВС и, как правило, сопровождается желтухой).

11. *Синдром Рейе; гепато- и нефротоксичность; головокружение, головная боль, бессонница и даже депрессия, судороги, галлюцинации* (см. выше).

12. *Преждевременное закрытие артериального протока у плода* (при назначении НПВС беременным женщинам), повышение артериального давления.

13. *Абузусные головные боли*

Следует отметить, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикама, нимесулида, целекоксиба и т.п.) значительно менее опасно, чем других НПВС.

Критерии оценки эффективности и безопасности применения НПВС

1. *Лабораторные*: определение СОЭ, ревматоидного фактора, С-реактивного белка, серомукоида, иммуноглобулинов, общего титра комплемента; клинический анализ крови и мочи; анализ кала на скрытую кровь; определение почечного клиренса креатинина и функциональных проб печени и почек; определение кислотности желудочного сока (фракционное зондирование, рН-метрия).

2. *Параклинические*: фиброгастроскопия, спирометрия.

3. *Клинические*: измерение индекса отечности области суставов; определение силы сжатия кисти с помощью специального прибора или манжеты тонометра, наполненной воздухом до давления 50 мм рт. ст. (пациент производит каждой рукой по 3 сжатия, при этом учитывают среднее значение); регистрация времени, за которое пациент проходит определенное расстояние (тест применяют при поражении суставов ног); определение теста Кейтеля (функциональный тест, оценивающий объем движений в суставах); оценка больным общей выраженно-

сти болей в суставах (определяют по четырехбалльной системе); продолжительность утренней скованности (определяют в часах с момента пробуждения); суставной счет – количество суставов, в которых выявлена болезненность при пальпации; следить за появлением отеков, возникших в результате повреждения почек; измерение артериального давления.

Показания к применению

1. *Эксудативные формы воспаления, ревматизм.*
2. *Болевой синдром различной этиологии.*
3. *Повышенная температура тела.*
4. *Диссеминированные заболевания соединительной ткани (красная волчанка, склеродермия, узелковый периартериит, дерматомиозит), деформирующий остеоартроз, спориагическая артропатия, воспалительные заболевания почек разного происхождения и т. п. НПВС используют в качестве дополнительных средств к основной терапии.*
5. *Профилактика артериальных тромбозов (применяют ацетилсалициловую кислоту); сохранение беременности, дисменорея, открытый артериальный проток (применяют индометацин).*
6. *Профилактика и лечение эпителиальных злокачественных новообразований, атеросклероза и болезни Альцгеймера (применяют только селективные ингибиторы ЦОГ-2).*

В конце рассказа о НПВС следует остановиться на особом препарате фенспириде (эреспале). Он занимает промежуточное положение между нестероидными и стероидными (см. следующий раздел данной главы) противовоспалительными средствами*.

ФЕНСПИРИД представляет собой диазоспиродеканон. Это соединение не относится ни к одному из вышперечисленных химических классов, и не имеет сходства с каким-либо из них.

Фармакодинамика фенспирида. Точкой приложения действия препарата на метаболизм арахидоновой кислоты является фосфолипаза A_2 , а не циклооксигеназы, что, на первый взгляд, сближает его с кортикостероидами. Однако кортикостероиды снижают активность фермента, стимулируя синтез белка-ингибитора (липокортин), фенспирид же влияет непосредственно на поступление в клетку кальция, регулирующего активность фосфолипазы A_2 .

Кроме того, фенспирид является антагонистом гистаминовых $_1$ -рецепторов и альфа $_1$ -адренорецепторов, а также ингибитором синтеза альфа-фактора некроза опухоли и некоторых других факторов хемотаксиса, что уменьшает миграцию клеток (макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов и лимфоцитов) в очаг воспаления.

Фенспирид *обладает противовоспалительным эффектом* (его терапевтическое действие эквивалентно действию индометацина) и препятствует развитию бронхоконстрикции, но *не оказывает болеутоляющего и жаропонижающего действия.*

* Особое место среди противовоспалительных средств занимают и некоторые антиоксиданты, например, димефосфон, диметилсульфоксид, пеницилламин и др.

Фармакокинетика фенспирида. Препарат назначают внутрь в виде таблеток или сиропа. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6 ч. Период полуэлиминации – 12 ч. Кратность назначения 2–3 раза в сутки (утром, днем и вечером) до еды. Фенспирид элиминирует из организма главным образом почками (90%).

Лекарственное взаимодействие фенспирида не описано.

Нежелательные эффекты. *Диспепсические явления* (тошнота, боли в эпигастриальной области); *сонливость*; редко – *снижение артериального давления и появления рефлекторной тахикардии*.

Показания к применению. *Воспалительные заболевания респираторного тракта* (пневмонии, протекающие на фоне бронхиальной астмы или хронического бронхита), *хронические синуситы и отиты*.

7.2. СТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (глюкокортикоиды)*

К данной группе препаратов относят: 1) естественные глюкокортикоиды (*гидрокортизон=кортизол, кортизон*) и 2) синтетические аналоги глюкокортикоидов (*преднизолон, метилпреднизолон = медрол=урбазон=метипред, триамцинолон=кенакорт=полькортолон=кеналог, дексаметазон= кортадекс = дексазон, бетаметазон=целестон=дипроспан* и др.).

Фармакодинамика. Глюкокортикоиды взаимодействуют главным образом с цитозольными рецепторами в клетках органов мишеней. Образуется комплекс (гормон+рецептор), который проникает в ядро и вызывает экспрессию или депрессию матричной РНК, что влияет соответствующим образом на синтез белков (ферментов) на рибосомах.

Фармакологические эффекты

1. **Противовоспалительный эффект**, в первую очередь, связан со способностью глюкокортикоидов ингибировать с помощью белка липокортина (липомодулина) активность фермента фосфолипазы А₂. Этот фермент участвует в гидролизе мембранных фосфолипидов, освобождая арахидоновую кислоту, являющуюся субстратом для синтеза провоспалительных медиаторов простагландинов и лейкотриенов. Этот эффект развивается медленно. Скорее глюкокортикоиды вызывают угнетение гена, кодирующего синтез ЦОГ-2, функционирующей в очаге воспаления, прекращая и этим образование провоспалительных простагландинов.

Таким образом, глюкокортикоиды предупреждают выработку основных медиаторов, обеспечивающих экссудативную фазу воспаления.

Кроме того, **они улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления и стабилизируют клеточные и субклеточные (лизосомальные) мембраны**, что препятствует альтерации и распространению воспалительного процесса.

Антипролиферативный эффект глюкокортикоидов связан с ограничением миграции моноцитов в очаг воспаления и торможением деления фибробластов.

* Ингаляционные глюкокортикоиды для местного применения – см. гл. 12.2.2.

Они также подавляют синтез мукополисахаридов и этим ограничивают связывание тканями воды и белков плазмы, попавших вместе с экссудатом в очаг ревматического воспаления. В результате снижается интенсивность фибриноидной фазы ревматического воспаления, а затем и гиалиноза. Глюкокортикоиды угнетают активность коллагеназы – протеолитического фермента, разрушающего интерстициальный коллаген и вызывающего деструкцию хрящей и костей при ревматоидном артрите.

Итак, глюкокортикоиды подавляют все три фазы воспаления: альтерацию, экссудацию и пролиферацию.

2. *Иммунодепрессивный эффект* связан главным образом со способностью глюкокортикоидов уменьшать количество Т-лимфоцитов (хелперов) в крови, что снижает их влияние на В-лимфоциты и выработку иммуноглобулинов. Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают синтез и увеличивают катаболизм компонентов комплементарной системы; блокируют F_c -рецепторы для иммуноглобулинов; подавляют функции лейкоцитов и тканевых макрофагов; способность этих клеток реагировать на антигены и митогены снижается и т. п.

3. *Пермиссивный эффект*: под влиянием глюкокортикоидов увеличивается количество рецепторов и их чувствительность к физиологически активным веществам (катехоламинам и др.).

4. *Метаболические эффекты*. Глюкокортикоиды влияют на все виды обмена: углеводный, белковый, жировой и минеральный. **Они снижают поступление глюкозы в клетки, стимулируют процессы нео-глюкогенеза и гликогенолиза**, а также повышают катаболизм мышечных белков, белков слизистых оболочек, уменьшают образование белка, связывающего кальций, соматомединов; вызывают атрофию тимуса и т. д. В то же время глюкокортикоиды способствуют синтезу ферментов печени: фибриногена, эритропоэтина, липомодулина, сурфактанта и т. п. По-разному влияют эти препараты и на жировой обмен: повышают липолиз жира на конечностях и, наоборот, способствуют его откладыванию в верхней части туловища и на лице. Наконец, под влиянием глюкокортикоидов за счет минералокортикоидной активности в эпителиальных клетках дистальных канальцев почек синтезируется пермеаза, фермент, задерживающий натрий и воду в организме. В ответ на это вторично усиливается выведение калия. Эти минералокортикоидные эффекты в большей степени присущи природным глюкокортикоидам (кортизону и гидрокортизону), в меньшей – их синтетическим аналогам (у фторированных препаратов – триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона – минералокортикоидная активность практически отсутствует). Кроме того, глюкокортикоиды угнетают всасывание кальция в кишечнике, способствуют выходу кальция из костной ткани (т. е. остеопорозу) и усиливают его почечную экскрецию.

5. *Изменение количества форменных элементов крови*. После приема даже одной дозы глюкокортикоидов отмечают **снижение уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов** с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза и, возможно, небольшим сдвигом формулы влево. **Число нейтрофилов в среднем повышается на $4000/\text{мм}^3$ ($1700-7500/\text{мм}^3$)**. В крови увеличивается количество эритроцитов и тромбоцитов. Это – результат повышенного образования некоторых клеток в костном мозге и подавления выхода нейтрофи-

лов из кровеносного русла, так как происходит торможение их прилипания к поверхности эндотелия и угнетение трансэндотелиальной миграции. Кстати, это тоже очень важный механизм противовоспалительного действия глюкокортикоидов. Максимум изменений в крови отмечают через 4–6 часов, восстановление исходного состояния через – 24 часа. После завершения длительного курса глюкокортикоидной терапии изменения картины крови сохраняются на протяжении 1–4 недель.

Фармакокинетика. Глюкокортикоиды хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта и проходят через любые слизистые оболочки и гистогематические барьеры, в том числе гематоэнцефалический барьер и плаценту (хуже проникают через гистогематические барьеры специальные фторированные препараты – триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона, поэтому их применяют только местно; эти препараты имеют особые названия, например, «фторокорт», «дексокорт», «випсогал» и др.). Максимальную концентрацию в крови отмечают через 0,5–1,5 часа. Пища несколько замедляет скорость всасывания глюкокортикоидов, но не уменьшает его степень. Есть препараты и для парентерального введения (в/м и в/в). Причем фармакокинетика инъекционных форм глюкокортикоидов зависит от эфира, с которым связан данный препарат. Если это *сукцинаты, гемисукцинаты или фосфаты*, то они водорастворимы и при парентеральном введении обладают быстрым и относительно кратковременным действием. В неотложных ситуациях они являются препаратами выбора, и их вводят внутривенно. При внутримышечном введении названные эфиры быстро всасываются с развитием максимального эффекта через 1–2 часа. Среди водорастворимых существуют эфиры, которые представляют собой пролекарства, например, метилпреднизолона *сулептанат*. После внутривенного введения они быстро гидрализуются с высвобождением активного вещества.

Ацетаты или ацетониды представляют собой мелкокристаллические суспензии, не растворимые в воде. Эти препараты вводят в суставы, суставные сумки, синовиальные влагалища, рубцы и, реже, внутримышечно. При внутримышечном введении эффект водонерастворимых эфиров глюкокортикоидов появляется лишь через 24–48 часов, достигая своего максимума через 4–8 дней, при общей продолжительности действия до 4 недель. Вводить данные препараты внутривенно нельзя!*

Естественные глюкокортикоиды, попав в кровь, на 90–97% связываются с белками. Причем на 80% они взаимодействуют со специальным транспортным белком – транскортином (альфа₂-глобулином), обладающим высоким сродством, но малой емкостью, а на 10% — с альбуминами, которые, наоборот, обла-

* При локализации патологического процесса в дистальном отделе кишечника глюкокортикоиды вводят и через прямую кишку в виде *свечей или клизм*. При моно- или олигоартрите у больных ревматоидным артритом используют *интра-* или *периа-рттикулярное введение* водонерастворимых глюкокортикоидов (необходимо строжайшее соблюдение асептики (!), поскольку стероиды подавляют воспалительную реакцию, в связи с чем любая инфекция может быстро развиться и вызвать деструкцию тканей). При хронической бронхиальной астме назначают *ингаляционные* препараты глюкокортикоидов (*беклометазон, будесонид, флутиказон* и др.).

дают низким эффинитетом, но большой емкостью. И только 10% – это свободная, биологически активная фракция препаратов.

Когда концентрация кортизола в плазме превышает 20–30 мкг/дл, происходит насыщение транскортина, и концентрация свободного кортизола быстро повышается. Следует отметить, что содержание транскортина увеличивается при беременности и приеме эстрогенов, которые активизируют его синтез в печени, а также при гипертиреозе. И, наоборот, его концентрация снижается при гипотиреозе, генетических нарушениях синтеза и при дефиците белков.

Синтетические глюкокортикоиды связываются с белками плазмы крови лишь на 60%. Причем этими белками являются практически только альбумины. Свободная фракция – 40%! Это одна из причин более высокой биологической активности и скорости возникновения эффектов синтетических препаратов. В то же время это одна из причин большей опасности возникновения и нежелательных эффектов (у синтетических глюкокортикоидов выше диабетогенность и меньше пороговая доза, вызывающая кушингоидный синдром – см. ниже).

Ранее было сказано о высокой способности глюкокортикоидов проникать через гистогематические барьеры, в частности через плаценту. В связи с этим следует подчеркнуть существенные различия между препаратами. В плаценте функционирует фермент 11 β -дегидрогеназа, который превращает активную форму стероидного гормона в неактивную (11-кетоформу). При этом доля превращенного гидрокортизона составляет 67%, преднизолона – 51%, а дексаметазона и бетаметазона – всего лишь 2–3%. Поэтому если беременной женщине по жизненным показаниям приходится вводить глюкокортикоиды, то предпочтение надо отдать первым двум, для того чтобы уменьшить влияние на плод до минимума. И, наоборот, если глюкокортикоиды назначают для предотвращения легочного дистресса у недоношенного ребенка, то беременной женщине за 24–48 часов до ожидаемых родов надо ввести дексаметазон или бетаметазон. Кстати сказать, если преждевременные роды не произошли в течение 7 дней после введения названных препаратов, то допустимо проведение повторного курса.

Глюкокортикоиды подвергаются биотрансформации в печени и в некоторых других органах. Образуются эфиры с глюкуроновой и серной кислотами, которые выводятся почками. Необходимо отметить, что биотрансформация некоторых синтетических глюкокортикоидов происходит значительно медленнее, чем естественных, поэтому период их полуэлиминации больше. Например, период полуэлиминации из плазмы крови и тканей составляет: для гидрокортизона – 90 минут и 8–12 часов; для преднизолона, метилпреднизолона – 200 минут и 18–36 часов; и для триамцинолона, дексаметазона, бетаметазона – более 200–300 минут и 36–72 часа соответственно. Скорость метаболизма глюкокортикоидов оценивают по экскреции с мочой нейтральных 17-кортикостероидов. Кратность назначения: гидрокортизона – 4 раза в день; преднизолона и метилпреднизолона – 2–3 раза в день; триамцинолона, дексаметазона, бетаметазона – 1 раз в сутки. В то же время синтетические глюкокортикоиды, находясь дольше в крови и тканях, сильнее угнетают по принципу отрицательной обратной связи систему гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Стоит напомнить, что гипоталамус реагирует на два стимула: уровень гидрокортизона в плазме крови и стрессовое воздействие (травма, инфекция, физическое напряжение и т. п.). В

обычных условиях у взрослого человека в сутки вырабатывается 10–30 мг гидрокортизона, а при стрессе может возрастать до 300 мг. У детей суточная выработка гидрокортизона составляет около 12 мг/м² поверхности тела. Выход глюкокортикоидов из надпочечников в кровь в течение суток происходит не равномерно, а в виде 8–12 импульсов, которые подчиняются циркадианному ритму, особенность которого в том, что максимальная секреция гидрокортизона происходит в ранние утренние часы (6–8 часов) с резким ее снижением в вечерние и ночные часы.

Особо необходимо отметить наличие топических глюкокортикоидов, в частности ингаляционных и интраназальных форм, обладающих принципиально другой фармакокинетикой. Выбор именно этих препаратов является наиболее правильным при лечении бронхиальной астмы или аллергического ринита на современном этапе.

Взаимодействие глюкокортикоидов с препаратами из других групп. Глюкокортикоиды ускоряют элиминацию многих лекарственных средств, подвергающихся биотрансформации в печени, так как стимулируют этот процесс. Так, они укорачивают период полужизни барбитуратов, дигитоксина, некоторых антибиотиков, в частности левомицетина, изоксазолпенициллинов и др. В то же время фенобарбитал, дифенилгидантоин (дифенин), индуцирующие ферменты печени, ускоряют элиминацию самих кортикостероидов. Наоборот, при сопутствующем назначении эритромицина, тетрациклинов (доксциклина или миноциклина), индометацина, циметидина, аминазина и некоторых других препаратов с глюкокортикоидами активность последних повышается, так как их биотрансформация в печени замедляется.

Концентрация циркулирующих в крови естественных глюкокортикоидов повышается при одновременном назначении с ними эстрогенов, так как последние увеличивают продукцию транскортина в печени.

Глюкокортикоиды, обладающие минералокортикоидной активностью, увеличивают выведение калия, поэтому при одновременном назначении стероидов с сердечными гликозидами необходимо дополнительное введение препаратов калия, чтобы уменьшить риск возникновения интоксикации гликозидами.

Глюкокортикоиды повышают реакцию на катехоламины, поэтому могут спровоцировать развитие гипертонического криза, ослабить действие антигипертензивных лекарственных средств.

Если больной получает холиномиметические препараты (прозерин и т. п.), то при одновременном назначении с кортикостероидами дозу первых часто приходится уменьшать, так как глюкокортикоиды обладают перmissiveм эффектом.

При сочетании глюкокортикоидов с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) увеличивается свободная фракция стероидов в крови, а также возникает синергизм их противовоспалительного эффекта. Глюкокортикоиды усиливают также действие иммунодепрессантов.

Глюкокортикоиды нельзя вводить в одном шприце с гепарином, так как образуется осадок.

Нежелательные эффекты

Длительное назначение глюкокортикоидов сопровождается возникновением осложнений у 50–80% больных.

1. *Экзогенный синдром Иценко–Кушинга*: особый габитус, увеличение массы тела, атрофия кожи, стрии, акне, гирсутизм, отеки, признаки геморрагического васкулита, артериальная гипертензия, снижение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, миопатии, остеопороз*, задержка роста и полового созревания у детей, нейтрофильный лейкоцитоз, эозинопения, лимфопения.

Одними из первых появляются симптомы нарушения функции ЦНС: *плаксивость, агрессивность, неустойчивое настроение, иногда психоз, судороги или синдром псевдоопухоли мозга.*

II. *Торможение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы* за счет отрицательной обратной связи. В тяжелых случаях может развиваться полная *надпочечниковая недостаточность* (синдром Уотерха–Фридериксена).

Важно отметить факторы риска угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы:

1. *Доза и длительность курса.* При приеме глюкокортикоидов в физиологических дозах (у взрослого до 5 мг/сутки преднизолон или 10–30 мг/сутки гидрокортизон) угнетение данной системы практически не происходит. В более высоких дозах глюкокортикоиды угнетают кору надпочечников уже через 1–2 недели постоянного приема. Причем полное восстановление функции коры надпочечников при курсе глюкокортикоидов 2–3 недели наблюдают только через 6–12 месяцев.

2. *Время приема.* Необходимо учитывать циркадианный ритм выработки глюкокортикоидов, поэтому опаснее давать 5 мг преднизолон вечером, чем 20 мг утром.

3. *Вид препарата.* В наибольшей степени угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы отмечают при приеме фторированных глюкокортикоидов (особенно дексаметазона, бетаметазона), обладающих наиболее продолжительным действием.

Развившаяся недостаточность коры надпочечников после полной или частичной отмены глюкокортикоидов может стать причиной смерти в случае возникновения стрессовой ситуации (травмы, операции и т. п.). Поэтому даже при умеренной дополнительной нагрузке на надпочечники больному целесообразно временно назначить или повысить суточную дозу глюкокортикоида (см. ниже).

При острой надпочечниковой недостаточности глюкокортикоиды вводят внутривенно вместе с ДОКСА и гипертоническим (или изотоническим) раствором натрия хлорида.

III. *Снижение резистентности к инфекционным заболеваниям в результате угнетения иммунитета* возникает, как правило, не ранее чем через 2 недели постоянного приема.

Наиболее часто возникают *бактериальные инфекции*. Они проявляются, как правило, в форме пневмонии или септицемии. Основными возбудителями являются стафилококки и грамотрицательные бактерии кишечной группы. Это надо иметь в виду при выборе эмпирической антибактериальной терапии.

* Профилактику стероидного остеопороза осуществляют препаратами кальция и витамина D с момента назначения глюкокортикоидов.

Появляется опасность *обострения хронических инфекций* (туберкулеза, грибковых и вирусных заболеваний и т. п.). Больному нельзя вводить живые вакцины (БЦЖ, полиомиелит, оспа и др.), необходимо ограничить его контакт с источниками возможной инфекции (нельзя посещать детский сад, школу и т. п.).

IV. *«Немые язвы»*. Особенно велика опасность их возникновения при одновременном назначении глюкокортикоидов с НПВС. Чаще язвы развиваются в двенадцатиперстной кишке, реже – в желудке и гораздо реже – в тонком или толстом отделах кишечника.

V. *Нарушение процессов регенерации ран, асептический некроз костей, патологические переломы* (в том числе компрессионные переломы позвонков).

VI. *Склонность к тромбозам*.

VII. *Глаукома, задняя субкапсулярная катаракта, экзофтальм*.

VIII. *Клиническая картина гиповитаминозов*, так как глюкокортикоиды ускоряют биотрансформацию витаминов D, A, E, B₆ и других.

IX. *Тератогенный эффект*.

Следует отметить, что большинство осложнений поддаются лечению, проходят после отмены препаратов. Однако к числу необратимых эффектов применения глюкокортикоидов относят:

– задержку роста у детей (возникает при применении глюкокортикоидов более 1,5 лет);

– субкапсулярную катаракту (возникает при наличии семейной предрасположенности);

– стероидный диабет (возникает при длительном назначении глюкокортикоидов людям с предиабетом).

Показания к применению

Глюкокортикоидная терапия – патогенетическая.

Главная задача – достигнуть максимального эффекта при минимальных дозах.

Заранее выбрать эффективный режим дозирования нельзя, его приходится подбирать индивидуально, учитывая тяжесть заболевания.

Обычно глюкокортикоиды рассчитывают по преднизолону, поэтому ниже приводятся данные об эквивалентных дозах: 5 мг преднизолона соответствует 25 мг кортизона, 20 мг гидрокортизона, 4 мг метилпреднизолона, 4 мг триамцинолона, 0,75 мг дексаметазона, 0,75 мг бетаметазона.

Различают 3 вида глюкокортикоидной терапии: возмещающая, супрессорная, фармакодинамическая.

Длительного применения глюкокортикоидов без осложнений не бывает, поэтому перед и в процессе лечения необходимо проводить следующие обследования:

– изучение психического статуса больного;

– определение массы тела;

– изучение клинического анализа крови и мочи; определение времени свертывания крови (например, по Ли–Уайту), уровня остеокальцина (биохимического маркера костеобразования), глюкозы и электролитов в крови, активности щелочной фосфатазы в крови;

- определение уровня глюкозы, а также уровня дезоксипиридинолина и пиридонолина в моче (биохимических маркеров костной деструкции);
- проведение фиброгастроскопии, рентгенографии легких и поясничного отдела позвоночника;
- определение минеральной плотности костной ткани (одним из денситометрических методов, основанных на принципах количественной компьютерной томографии, фотонной абсорбциометрии или ультразвуковой диагностики см. ниже) поясничного отдела позвоночника (L₁–L₄), шейки бедренной кости и большого вертела;
- измерение артериального давления; оценивают ЭКГ;
- измерение внутриглазного давления; проводят исследование с помощью щелевой лампы для выявления катаракты.

Эти исследования позволяют вовремя обнаружить и предупредить нежелательные эффекты глюкокортикоидов, то есть являются критериями, оценивающими безопасность применения этих препаратов.

1. Возмещающая терапия глюкокортикоидами

Необходимость в такой терапии возникает при надпочечниковой недостаточности. Хроническая недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона) характеризуется: гиперпигментацией кожных покровов, слабостью, усталостью, снижением массы тела, артериальной гипотензией и неспособностью поддерживать нормальную концентрацию глюкозы в крови во время голодания. У таких больных минимальный стресс (травма, инфекция и т. д.) может вызвать острую надпочечниковую недостаточность – шок.

Надпочечниковая недостаточность может быть первичной (при сепсисе, кровоизлиянии в надпочечники, туберкулезном поражении надпочечников и т. п.). В этом случае назначают естественные глюкокортикоиды, обладающие глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью. Иногда дополнительно вводят минералокортикоид (см. ниже).

Если у больного вторичная надпочечниковая недостаточность (например, при гипопитуитаризме), назначают синтетические глюкокортикоиды без минералокортикоидной активности.

После выведения больного из острого состояния по индивидуальному режиму дозирования глюкокортикоиды вводят с учетом их суточного ритма образования (2/3 дозы — в 7–8 часов утра и 1/3 — в 14–15 часов). При надпочечниковой недостаточности используют физиологические дозы гормонопрепаратов, а при стрессе их дозу увеличивают в 2–5 раз.

2. Супрессорная терапия глюкокортикоидами

Этот вид терапии применяют у детей при врожденной дисфункции коры надпочечников — адреногенитальном синдроме (дефицит фермента 21 β-гидроксилазы). Цель данной терапии — уменьшить секрецию АКТГ гипофизом и уменьшить секрецию андрогенов надпочечниками. Обычно используют препараты с минералокортикоидной активностью — гидрокортизон. Назначают внутрь в 3–4 приема, причем большую часть препарата дают на ночь, чтобы по принципу отрицательной обратной связи предотвратить пик выброса АКТГ.

Режим дозирования подбирают индивидуально таким образом, чтобы уровень 17-гидрокортикостероидов в моче оставался нормальным. Глюкокортикоиды вводят в фармакологических (супрафизиологических) дозах.

3. Фармакодинамическая терапия глюкокортикоидами

Этот вид терапии используют при лечении воспалительных и аллергических процессов.

Существует несколько разновидностей фармакодинамической терапии: интенсивная; лимитирующая и долговременная.

Интенсивную фармакодинамическую терапию применяют при тяжелых состояниях, грозящих жизни больному. Например: шок (травматический, геморрагический, кардиогенный), астматический статус, ожоговая болезнь, отек легкого, вазогенный отек мозга и т. п.

В этих случаях препараты вводят внутривенно, начиная с больших доз (5 мг/кг · сутки); при отсутствии эффекта дозу увеличивают каждые 2–4 часа на 25–50%. Лучше использовать препараты с мощным противовоспалительным влиянием и без минералокортикоидной активности (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон). После того как острое состояние снято (через 1–2 дня), глюкокортикоиды отменяют сразу, одномоментно.

Лимитирующую фармакодинамическую терапию используют при подострых и хронических воспалительных и других процессах. Например: системная красная волчанка, системная склеродермия, системные васкулиты, ревматическая полимиалгия, тромбоцитопеническая пурпура, нефротический синдром, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, тяжелое течение бронхиальной астмы, рассеянный склероз, миастения и т. п. Кроме того, глюкокортикоиды применяют для лечения острого лейкоза, лимфом, миеломы и других гематологических видов рака, а также прогрессирующего рака молочной железы и как вспомогательные средства в лечении гиперкальциемии, появляющейся при многих видах злокачественных новообразований.

Данная терапия, как правило, длится месяцами, при этом применяют дозы, больше физиологических (2–5 мг/кг сутки), с учетом циркадианного ритма. После того, как получена клиническая и лабораторная положительная динамика глюкокортикоид (преднизолон, метилпреднизолон) начинают постепенно отменять. Можно попробовать это делать быстро – по 2.5–5 мг в 3–7 дней, снизив дозу препарата до 10 мг по преднизолону в сутки*. Однако осуществить отмену препарата таким образом удастся далеко не всегда. Клиника – главный критерий, на который ориентируется врач при отмене. При слишком быстром уходе от препарата возможны *обострение основного заболевания и/или развитие надпочечниковой недостаточности (синдром отмены)*. Вначале синдром отмены проявляется слабостью, утомляемостью, снижением аппетита, нестабильной гемодинамикой. Если на это не обратить внимание, то у больного проявляются признаки «псевдоревматизма» (миалгия, утомляемость, потеря аппетита), а в более тяжелых случаях – генерализация воспалительных процессов (панме-

* Преднизолон в дозе 10 мг/сутки полностью удовлетворяет потребности организма в эндогенных глюкокортикоидах.

зенихимальная реакция) с появлением лихорадки, серозитов, легочных инфильтратов, панартериитов, а также синдрома, подобного красной волчанке. Больной может умереть от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Заметим, что в случае возникновения стрессовой ситуации (например, операция, острое заболевание, травма и т. п.) дозу назначаемого глюкокортикоида необходимо увеличить в 2–3 раза. Что касается дополнительной секреции собственных кортикостероидов, то после отмены препарата в среднем еще в течение 1 года она у больного отсутствует. Потому при плановом хирургическом вмешательстве накануне операции, а также за 1 час до операции необходимо назначить преднизолон в дозе 25–30 мг, а затем продолжать введение преднизолона в указанной дозе каждые 6 часов на протяжении первых суток. На вторые сутки дозу можно уменьшить наполовину; в последующем режим дозирования зависит от состояния пациента.

Для уменьшения угнетающей способности глюкокортикоидов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему предложены разные схемы их прерывистого назначения. К сожалению, не всегда клиническая ситуация позволяет ими воспользоваться. Вот некоторые из этих схем:

– *Альтернирующая схема* (больной утром получает сразу 2 суточных дозы, а на следующий день препарат не назначают).

Для альтернирующей терапии пригодны только глюкокортикоиды средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон), после приема одной дозы которых гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система подавляется на 12–36 часов. Нельзя использовать препараты длительного действия (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон), так как при их назначении через день риск угнетения названной системы не уменьшается.

– *Интермитирующая схема* (больному 3–4 дня дают препарат, затем на 3–4 дня делают перерыв).

Для интермитирующей терапии пригодны глюкокортикоиды длительного действия (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон).

Следует подчеркнуть, что и альтернирующая, и интермитирующая терапии недостаточно эффективны при лечении гематологических заболеваний, язвенного колита, злокачественных опухолей, при тяжелых состояниях.

– *Пульс-терапия* (больному 1 раз в неделю вводят большую дозу препарата – не менее 1 г, а последующие дни назначают очень малые дозы).

Препаратом выбора при пульс-терапии считают метилпреднизолон, который лучше других препаратов поступает в воспаленные ткани, реже вызывает нежелательные эффекты.

Показаниями к пульс-терапии являются тяжелые и опасные для жизни заболевания: анкилозирующий спондилит, васкулиты, волчаночный нефрит, ревматоидный артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка без поражения почек, острый неврит зрительного нерва, рассеянный склероз, тромбоцитопеническая пурпура, реакция отторжения трансплантата.

Долговременная фармакодинамическая терапия. Иногда ее используют для лечения заболеваний с хроническим течением. Продолжаться такая терапия может годами. При этом используют дозы, немного превышающие физиологические (2,5–10 мг/сутки). Назначают глюкокортикоиды внутрь, учитывая цир-

кадианный ритм освобождения глюкокортикоидов из надпочечников. Темпы отмены глюкокортикоидов при этом виде терапии очень медленные.

Следует подчеркнуть, что дексаметазон и бетаметазон не пригодны для длительной терапии, поскольку, как уже было сказано, при самом сильном и длительном по сравнению с другими глюкокортикоидами противовоспалительном эффекте они оказывают и самое выраженное угнетающее действие на лимфоидную ткань и кортикотропную функцию гипофиза (последнее в 9 раз сильнее аналогичного действия преднизолона), обладают наиболее существенным диабетогенным влиянием (оно в 7 раз сильнее, чем у преднизолона) и имеют наименьшие пороговые дозы, вызывающие кушингоидный синдром (они в 5 раз меньше, чем у преднизолона).

Во время лечения возможен переход от одного вида фармакодинамической терапии к другому.

7.3. ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА МЕДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Эта группа средств для лечения воспаления аутоиммунного (или аутоаллергического) характера. Их делят на две подгруппы:

I подгруппа (основные препараты):

- хингамин (*делагил, хлорохин*);
- гидроксихлорохин (*плаквенил*);
- препараты золота (*ауранофин, кризанола, ауртиоглюкоза, ауртиомалат* и др.);
- пеницилламин (*купренил*).

II подгруппа (резервные препараты):

- цитостатики (*азатиоприн = имуран, циклофосфан = циклофосфамид = эндоксан, метотрексат = аметоптерин*);
- глюкокортикоиды (см. выше);
- диафенилсульфон;
- сульфасалазин (см. гл. 8.7);
- лефлуномид = *арава*;
- генно-инженерные моноклональные антитела.

Отличительная черта данной группы препаратов – эффект от начала их применения возникает лишь спустя 10–12 недель, а для закрепления полученного эффекта необходим постоянный прием еще в течение 1,5–2 лет. Кроме того, противоревматические средства медленного действия неспособны подавить обычное воспаление. Эти препараты угнетают воспалительные реакции, в которых участвует гиперчувствительность замедленного типа; их используют при лечении системных заболеваний соединительной ткани. Причем существует определенная очередность в их назначении. Начинают с хингамина (или гидроксихлорохина); если он не вызывает эффект, переходят к препаратам золота, пеницилламину, а затем к резервным (глюкокортикоидам и цитостатикам). Основные препараты (I подгруппа) нельзя сочетать друг с другом, так как происходит усиление токсических эффектов. Зато их часто сочетают с нестероидными или стероидными противовоспалительными средствами, чтобы оказать

влияние на экссудативную фазу воспаления. Резервные препараты (II подгруппа) обычно назначают в тяжелых случаях, не поддающихся лечению другими средствами. Дозы препаратов подбирают индивидуально по клиническим и лабораторным показателям. Первые 10–12 недель лекарства назначают в дозах насыщения, а затем переходят на поддерживающие дозы, составляющие 1/2–1/3 от доз насыщения. В случае рецидива заболевания дозу увеличивают.

Осложнения, как правило, возникают в первые 3–4 месяца приема препаратов. После 12 месяцев нежелательные эффекты появляются редко.

При высокой активности ревматоидного артрита у больных с наличием признаков плохого прогноза применяют двойные и даже тройные комбинации базисных противовоспалительных препаратов.

I ПОДГРУППА – ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ХИНГАМИН (*делагил, хлорохин*) и **ГИДРОКСИХЛОРОХИН** (*плаквенил*)

Фармакодинамика. Эти препараты стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны, в частности мембраны лизосом, ограничивая выход из них гидролаз и тромозя этим фазу альтерации. Кроме того, они подавляют активность нуклеиновых кислот (внедряясь между парами их оснований) и тем самым нарушают деление клеток, в частности, лимфоцитов; тормозят продукцию ими лимфокинов, в том числе интерлейкина 2, в результате чего снижается активность и деление Т-лимфоцитов, стимулирующее влияние Т-хелперов на деление моноцитов, продукция ими интерлейкина 1. Таким образом, воспалительный процесс, возникающий из-за попадания антигена в соединительную ткань сустава, кожи и пр., постепенно затухает.

Фармакокинетика. Препараты назначают внутрь, у них хорошее биоусвоение из желудочно-кишечного тракта, на 55–60% связываются с белками плазмы крови. Они неравномерно распределяются в организме, накапливаясь в печени (где их концентрация может быть в 400–700 раз больше, чем в крови), почках, легких, мозговой ткани, глазах (где их концентрация в 20–30 раз больше, чем в крови).

Биотрансформация препаратов в печени осуществляется на 30%. Выводятся они главным образом с мочой (70%) в неизмененном виде. Причем при подкислении мочи экскреция увеличивается.

После прекращения приема данных препаратов их следы в крови и моче обнаруживают еще в течение нескольких лет.

Нежелательные эффекты. Гидроксихлорохин реже вызывает осложнения, чем хингамин.

1. *Ретинопатия*, приводящая к двухсторонней необратимой слепоте. При назначении данных препаратов каждые 3 месяца (а в начале лечения каждые 2 недели) у больного надо проверять остроту и широту полей зрения.

2. *Снижение секреции желудочного сока и соляной кислоты.* При необходимости назначают препараты заместительной терапии (натуральный желудочный сок, пепсин и другие).

3. *Лейкопения, тромбоцитопения.*

4. *Миопатии.*

Показания к применению

1. *Непрерывно рецидивирующие, затяжные и вялотекущие формы ревматизма.*

2. Ревматоидный артрит средней тяжести.
3. Системная красная волчанка с преобладанием кожно-суставного синдрома.
4. Стертая форма хореи.
5. Дизцефальный синдром.
6. Гематурическая и нефротическая формы гломерулонефрита.

Эффект при использовании хингамина или гидроксихлорохина возникает только у 20% больных.

Хингамин и гидроксихлорохин применяют в качестве противомаларийных средств (см. гл. 3), а кроме того, хингамин – при внекишечном амебиазе (амебном гнатите).

ПРЕПАРАТЫ ЗОЛОТА (ауронофин=ауропан, кризанол, ауротиоглюкоза, ауротиомалат=тауредон)

Фармакодинамика. Эти препараты нарушают захват антигена макрофагами, препятствуют освобождению интерлейкина 1 моноцитами и интерлейкина 2 лимфоцитами, подавляют пролиферацию Т-лимфоцитов, снижают активность Т-хелперов, образование иммуноглобулинов В-лимфоцитами, ревматоидного фактора, иммунных комплексов, тормозят активацию системы комплемента.

Фармакокинетика. Ауронофин можно назначать внутрь.

Масляные растворы (кризанол) вводят внутримышечно или в пораженный сустав, а водные (ауротиоглюкоза, ауротиомалат=тауредон) – внутривенно (или глубоко внутримышечно).

У ауронофина низкая биоусвояемость, поэтому максимальная концентрация в плазме крови возникает обычно через 4 часа. В плазме крови циркулирующие препараты золота на 90% связаны с альбуминами. Они плохо проникают через плаценту. Экскреция происходит с мочой и фекалиями. Период полуэлиминации из крови равен 7 дням. Кратность введения – 1 раз в неделю.

Нежелательные эффекты

1. Сыпь, вслед за которой у больного может возникнуть эксфолиативный дерматит, поэтому необходимо еженедельно осматривать всю кожу пациента; при появлении сыпи, даже ограниченной, препарат временно отменяют.

2. Эритроцитурия и протеинурия (если потеря белка за сутки превышает 5 г, препарат отменяют).

3. Тромбоцитопения.

4. Панцитопения (в случае появления данного осложнения препарат отменяют).

5. Появление язв на слизистой рта – это показание для временного прекращения приема препарата.

6. Нитритоидный криз – для избежания этого осложнения склонным к коллаптоидным реакциям больным необходимо лежать 30–60 минут после приема препарата и предварительно принимать эфедрин.

Показания к применению. Ревматоидный артрит; псориатическая артропатия; хронические заболевания суставов воспалительного характера (болезнь Бехтерева*, синдром Рейтера).

* Болезнь Бехтерева или анкилозирующий спондилоартрит – это инфектарthritis с преимущественной локализацией процесса в мелких суставах позвоночника.

Лечебный эффект при использовании препаратов золота наблюдается у 25–35%.

ПЕНИЦИЛЛАМИН (*купренил*)

Фармакодинамика. Препарат обладает способностью связывать многие вещества, в том числе тяжелые металлы. В частности, пеницилламин облегчает доставку меди в очаги воспаления, в которых обычно ее содержание снижено. От уровня меди зависит активность ряда металлоферментов, например, супероксиддисмутазы, устраняющей избыток свободных радикалов кислорода, освобождающихся в очаге воспаления и повреждающих клеточные мембраны. Образую комплексные соединения с железом, пеницилламин ограничивает его катализирующую роль в образовании гидроксильного иона — самого активного свободного радикала кислорода. Кроме того, он тормозит образование антигенов коллагеновой структуры (уменьшает образование коллагена III типа).

Фармакокинетика. Назначают пеницилламин внутрь натощак, не менее чем за час до приема или через 2 часа после приема пищи. Биосвояемость колеблется от 40 до 60%. Максимальная концентрация препарата в крови возникает через 3,8 часа. В крови связывание с альбуминами составляет более 70%. В печени препарат превращается в два неактивных водорастворимых метаболита (дисульфид-пеницилламин и цистеин-пеницилламин-дисульфид), выводимых почками (60–80%). Период полуэлиминации из крови 2 часа (при ревматоидном артрите он доходит до 7–10 часов). Кратность назначения 2–3 раза в день.

Взаимодействие. Нельзя одновременно с пеницилламином назначать препараты магния, алюминия, железа, так как образуются комплексные соединения, плохо усваиваемые из кишечника.

Рационально сочетание пеницилламина с глюкокортикоидами (так как пеницилламин не угнетает активность моноцитов и у него нет ни анальгетической, ни противовоспалительной активности) и с витамином В₆ (так как пеницилламин является антагонистом пиридоксина).

Нежелательные эффекты

1. Потеря вкуса, язвы слизистой рта, афтозный стоматит, глоссит.
2. Ранняя (через 1–2 месяца) и более опасная с глубоким поражением кожи, зудом — поздняя (через 6 месяцев) сыпь.
3. Тромбоцитопения (иногда тяжелая до $50 \times 10^9/\text{л}$), анемия (апластическая или гемолитическая), лейкопения, агранулоцитоз, эозинофилия, панцитопения.
4. Протеинурия (иногда тяжелая, потеря белка более 5 г/сутки).
5. Редко — гепатит, панкреатит, нефрит, альвеолит, синдром Гудпасчера, волчаночноподобные реакции, полиневрит, алопеция, макромастия, клитеромегалия, вирилизация.

В случае большинства названных осложнений прием препарата необходимо прекратить.

Показания к применению

1. Ревматоидный артрит, резистентный к хингамину и препаратам золота, и внесуставные проявления ревматоидного процесса (*васкулит*).

Пеницилламин устраняет избыток свободных радикалов кислорода, освобождающихся в очаге воспаления и повреждающих мембраны соседних клеток.

Кроме того, препарат тормозит образование антигенов коллагеновой структуры и изменяет активность иммунной системы.

Лечебный эффект оценивают не ранее шестого месяца постоянного приема пенициллина.

2. *Ретролентальная фиброплазия*. Пенициллин назначают с профилактической целью недоношенным новорожденным, которых из-за синдрома дыхательных расстройств лечат кислородом, который способствует образованию большого количества свободных радикалов кислорода, оказывающих повреждающее действие на клеточные мембраны сетчатки глаз, вызывая слепоту.

3. *Болезнь Коновалова–Вильсона* (гепатолентикулярная дегенерация) – наследственная патология, связанная с недостатком церулоплазмينا, белка, мобилизирующего медь. По этой причине медь откладывается и вызывает повреждение печени и чечевицеподобных подкорковых ядер головного мозга.

Дозу пенициллина подбирают индивидуально: суточная экскреция меди с мочой (после первой недели лечения) должна превышать 2 мг; а уровень свободной меди в сыворотке крови должен быть менее 10 мкг/мл.

При плохой переносимости пенициллина можно применять *этилендиаминтетраацетат* или *триэтилентетраминдегидрохлорид*.

4. *Цистинурия*. Пенициллин связывает цистеин, улучшая растворимость и предупреждая его выпадение в осадок в мочевых путях. Это тоже наследственное заболевание.

Дозу препарата подбирают индивидуально: уровень экскреции цистеина с мочой не должен превышать 200 мг/сутки (у больных с мочекаменной болезнью – не более 100 мг/сутки). Во время лечения необходимо обильное питье, особенно важно принимать дополнительное количество жидкости (не менее 0,5 л) непосредственно перед сном и ночью.

Лечебный эффект при использовании пенициллина возникает только у 25–30%.

II ПОДГРУППА — РЕЗЕРВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ЦИТОСТАТИКИ (*азатиоприн, циклофосфан, метотрексат*)

Их обычно применяют при неэффективности других противоревматических средств медленного действия.

Фармакодинамика. Эти препараты нарушают синтез нуклеиновых кислот, белка практически всех тканей, но наиболее выражено их действие в тканях с быстро делящимися клетками. К таковым относят клетки крови, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, половых желез, а также злокачественные клетки.

При иммунопатологических состояниях цитостатики применяют исходя из их способности угнетать лимфоидную ткань, деление Т-лимфоцитов, их превращение в хелперы, супрессоры и в цитотоксические клетки. В результате снижается кооперация Т-лимфоцитов с В-клетками, образование иммуноглобулинов и ревматоидного фактора, а также иммунных комплексов и цитотоксинов. Цитостатики подавляют освобождение интерлейкина I мононуклеарами.

Нежелательные эффекты

1. *Лейкопения* (иногда – очень тяжелая до 3×10^9 /л), *тромбоцитопения*, *анемия*, *агранулоцитоз*.

2. Диспепсические явления, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта.

3. Олигоспермия.

4. Снижение сопротивляемости организма к инфекции.

5. Гепато- и нефротоксичность.

6. Алопеция.

7. Мутагенез, канцерогенез, тератогенез.

Взаимодействие. НПВС нельзя комбинировать с цитостатиками, так как увеличивается свободная фракция последних, а следовательно, – опасность возникновения осложнений.

Цитостатики нельзя одновременно назначать с препаратами угнетающими кроветворение (левомецистин, ко-тримоксазол и др.), с нефро- и гепатотоксичными средствами.

Цитостатики для лучшего терапевтического эффекта сочетают с глюкокортикоидами, а при возникновении инфекции – с антибиотиками.

Азатиоприн надо сочетать с аллопуринолом для снижения гиперурикемии.

АЗАТИОПРИН (имуран)

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь, он хорошо всасывается. В организме превращается в активный метаболит меркаптопурин, быстро исчезающий из плазмы крови. Период его полуэлиминации из плазмы – 90 минут, так как он быстро захватывается тканями, но не проникает в мозг. Меркаптопурин подвергается повторной биотрансформации до 6-тиомочевой кислоты, которая под влиянием ксантиноксидазы превращается в мочевую кислоту. Поэтому при применении азатиоприна возникает гиперурикемия, которая может сопровождаться образованием конкрементов в мочевыводящих путях. Одновременное назначение аллопуринола (ингибитора ксантиноксидазы) предупреждает эти осложнения.

Показания к применению

Ревматоидный артрит; системные васкулиты; злокачественные новообразования; реже – используют при пересадке органов.

ЦИКЛОФОСФАН (циклофосфамид, эндоксан)

Фармакокинетика. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови возникает через 1 час. Связывание с белками плазмы крови более 50%. Препарат хорошо проникает в разные ткани и жидкости, особенно интенсивно накапливаясь в печени, почках, селезенке. В печени образуется активный метаболит альдофосфамид. Необходимо отметить, что ингибиторы системы цитохромов P-450 тормозят этот процесс и эффективность циклофосфана.

Циклофосфан и его метаболиты выводятся из организма с фекалиями (30–60%) и с мочой (преимущественно в неизменном виде). При почечной недостаточности существует опасность кумуляции препарата в организме, поэтому требуется коррекция режима дозирования.

Показания к применению. *Ревматоидный артрит; синдром красной волчанки; системные васкулиты; нефротический синдром с минимальным поражением почечной ткани.*

МЕТОТРЕКСАТ (аметоптерин)

Фармакокинетика. Препарат можно вводить парентерально (внутримышечно, внутривенно) и назначать внутрь. Он хорошо всасывается и попав в кровь, на 50–90% связывается с альбуминами. Время сохранения терапевтической концентрации в крови от 3 до 12 часов. Он хорошо проникает в различные ткани, накапливаясь в почках, печени и некоторых других тканях (кроме ЦНС). После отмены его обнаруживают в почках еще на протяжении нескольких недель, а в печени – нескольких месяцев. Экскреция препарата осуществляется почками в неизменном виде.

Показания к применению

Ревматоидный артрит; полимиозит; дерматомиозит; язвенный колит; системные васкулиты.

ДИАФЕНИЛСУЛЬФАТОН (дансон)

Фармакодинамика. Подобно сульфаниламидным препаратам он является конкурентом ПАБК. Более детально механизм действия не известен.

Фармакокинетика. Назначают препарат внутрь; из желудочно-кишечного тракта он всасывается хорошо. Максимальная концентрация в крови возникает через 1–3 часа, а терапевтическая концентрация сохраняется долго, на протяжении 8–12 дней. При длительном применении происходит накопление препарата. После отмены его обнаруживают в крови на протяжении еще 35 и более дней. Диафенилсульфатон проникает во многие ткани, накапливается в коже, мышцах, печени, почках. Биотрансформация происходит в печени за счет процесса глюкуронидации. Экскреция осуществляется с желчью, при этом препарат подвергается энтерогепатической циркуляции, и с мочой (в измененном и неизменном виде).

Нежелательные эффекты

1. *Гемолиз эритроцитов.*

2. *Диспепсические расстройства.*

3. *Нарушение сна, зрения, головная боль, повышенная возбудимость.*

Показания к применению. *Проказа, ревматоидный артрит, герпетический дерматит.*

В последние годы были разработаны и внедрены в медицинскую практику новые базисные противовоспалительные препараты, как правило, применяемые при неэффективности или непереносимости метотрексата и других вышеперечисленных противовоспалительных препаратов:

1. *Лефлуномид (Арава) – базисное противовоспалительное средство с иммуномодулирующей активностью, специально разработанное для лечения ревматоидного артрита. Лефлуномид – низкомолекулярное (270 аминокислот) синтетическое производное изоксазола.*

Лефлуномид – блокирует сразу несколько факторов, играющих ключевую роль в развитии воспалительных изменений и деструкции суставов, в том числе подавление пролиферации Т-лимфоцитов за счет снижения выработки пиримидиновых оснований.

Препарат выпускают в неактивной форме, которая после приема внутрь (1 раз в сутки) трансформируется в активный метаболит-терифлуномид. Он выводится очень медленно и способен накапливаться в крови.

Нежелательные эффекты: повышение артериального давления, диспепсические явления, язвенный стоматит, изъязвление губ, боли в брюшной полости, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, потеря массы тела, анорексия, головная боль, головокружение, астения, парестезии, тендовагинит, алопеция, экзема, сухость кожи, аллергические реакции, лейкопения.

2. Биологические препараты – генно-инженерные моноклональные антитела:

А) *Инфликсимаб=Ремикейд*, *Адалimumаб=Хумира* и *Этанерцепт=Энбрел* – ингибиторы ФНОальфа, цитокина определяющего развитие синовиального воспаления и остеохлостопосредованной костной деструкции при артритах, и других индукторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6 и др.).

Б) *Ритуксимаб=Мабтера* – анти-В-клеточный препарат.

В) *Абатацепт=Оренсия* – селективный модулятор костимуляции Т-лимфоцитов.

Г) *Тоцилизумаб=Актемра* – антагонист рецепторов интерлейкина 6.

Д) *Анакинра* – антагонист рецепторов интерлейкина 1.

Основным преимуществом «биологической» терапии является максимальная избирательность воздействия на иммунную систему, позволяющая устранить необходимое звено в патогенетической цепи, не воздействуя на клетки других органов и систем. Препараты вводят под кожу 1 раз в 2 недели или в/в капельно в течение не менее 1-2 часов, один раз в 4 недели.

Нежелательные эффекты: вирусная инфекция (грипп, герпес), туберкулез, инфекция верхних дыхательных и мочевыводящих путей, грибковая и другие инфекции, головная боль, головокружение, приливы, тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, повышение активности печеночных трансаминаз, аллергическая реакция, повышенная углекислотность, боли в груди, лихорадка и др.

Эти лекарственные средства (в комбинации друг с другом или с другими базисными противовоспалительными препаратами) нашли свое применение у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом, псориазическим артритом, неспецифическим язвенным колитом и т.д..

Препараты назначают длительно (до 3-х лет). Чем раньше начато лечение, тем оно эффективней.

Этанерцепт и Тоцилизумаб – применяют для терапии ювенильного идиопатического полиартрита у детей с 4-х лет.

Противопоказания к лечению названными препаратами: бактериальные и вирусные инфекции, миелодисплазии, лимфопролиферативные заболевания, средне-тяжелая сердечная недостаточность, поражение печени, рассеянный склероз, демиелинизирующие заболевания, беременность и кормление грудью.

Критерии оценки эффективности и безопасности применения противоревматических средств медленного действия – см. в разделе 7.1.

Кроме того, при использовании противоревматических средств медленного действия необходимо регулярно осматривать кожные покровы и слизистую оболочку ротовой полости, а также важен контроль за остротой и шириной полей зрения пациента.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

8.1. ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ СЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА, НАРУШЕНИИ ЕЕ ТРОФИКИ И РЕГЕНЕРАЦИИ

Данная группа лекарственных средств применяется при гиперацидном синдроме. С позиций общей патологии язвенные поражения гастродуоденальной зоны рассматривают как результат дисбаланса факторов агрессии и защиты.

Ведущее место среди факторов агрессии занимает кислотно-пептический, причем преимущественное значение придается соляной кислоте, и бактериальный (*Helicobacter pylori*). К другим факторам агрессии относят: компоненты желчи, лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды и т. д.), термическое и механическое повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта пищей и некоторые другие.

Защитные механизмы включают: слизистый барьер; микроциркуляцию и регенераторную способность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; секрецию бикарбоната и другие.

Базируясь на данных представлениях, терапевтическое воздействие ориентировано в следующих принципиальных направлениях: 1) снижение кислотно-пептической агрессии; 2) антибактериальное воздействие, направленное на *Helicobacter pylori*; 3) усиление защитных свойств слизистой оболочки; 4) повышение ее репаративных свойств на изъязвленной поверхности.

Препараты первой группы уменьшают агрессивность содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки за счет прямого химического взаимодействия (8.1.1.а. *Антациды*) или влияют на физиологические механизмы секреции (8.1.1.б. *Антисекреторные препараты*). Средства второй группы оказывают противомикробное влияние (8.1.2. *Препараты, вызывающие эрадикацию Helicobacter pylori в гастродуоденуме*). Препараты третьей группы усиливают защитные свойства слизистой оболочки и непосредственно защищают ее в области эрозии или изъязвления (8.1.3. *Гастропротективные средства*). Лекарственные средства четвертой группы стимулируют процессы восстановления и заживления гастродуоденальных язв (8.1.4. *Репаранты*). И наконец, препараты пятой группы оказывают многоплановое влияние – препятствуют рефлюксу, снижают кислотность, нормализуют микробиоценоз и обладают прокинетической активностью (8.1.5. *Альгинаты*).

Основные показания к применению: гиперацидный гастрит, бактериальный гастрит (гастрит типа В), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; синдром Золлингера–Элисона, рефлюкс-эзофагит, рефлюкс-гастрит (гастрит типа С), «стрессовые язвы» (при ожогах, тяжелых травмах и других угрожающих

состояниях), кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, анастомозиты, в качестве симптоматических средств при диафрагмальной грыже.

Требования, предъявляемые к противоязвенным средствам:

- устранять симптомы заболевания (боль, изжогу, метеоризм и т. п.);
- способствовать заживлению эрозий и язв на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки;
- оказывать противоресцидивирующее действие.

Выбор препаратов осуществляют с учетом характера секреции, высева *Helicobacter pylori* и наличия структурных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Критерии оценки эффективности и безопасности применения «противоязвенных средств»

1. Лабораторные: определение кислотности желудочного сока (фракционное зондирование, рН-метрия); обнаружение *Helicobacter pylori* с помощью гистологического, цитологического, кампи и др. тестов* клинические анализы

* Гистологический метод позволяет обнаружить геликобактер в биоптатах из антрального отдела и тела желудка и одновременно изучить морфологические изменения, происходящие при этом в слизистой оболочке. Гистологические препараты окрашивают по Гимзе без дифференцировки, при этом геликобактер окрашивается в темно-синий цвет. В последнее время разработаны новые методы: иммуоцитохимический с применением моноклональных антител и метод гибридизации ДНК в обычных парафиновых срезах. Последняя методика не только высокочувствительна, но и высокоспецифична. С ее помощью можно идентифицировать различные штаммы геликобактера и понять природу повторного заражения после успешного лечения.

Для цитологического исследования берут мазки-отпечатки, полученные из биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка. При обнаружении геликобактера оценивают состав клеточной инфильтрации, что позволяет косвенно судить об активности и выраженности воспаления. Кроме того, цитологическое исследование позволяет выявить в клетках слизистой оболочки наличие пролиферативных процессов, метаплазии (кишечной в желудке и желудочной в дуоденуме), дисплазии и степени их выраженности, клеток злокачественного новообразования.

Кампи-тест основан на уреазной активности геликобактера. Тест состоит из геля-носителя в качестве индикатора рН. Индикатор меняет цвет от желтого к малиновому, когда под действием уреазы происходит гидролиз мочевины с образованием аммиака, сдвигающего рН среды в щелочную сторону. Появление малинового окрашивания в течение первого часа соответствует значительной инфицированности слизистой оболочки, в течение последующих двух часов умеренной, к концу суток — незначительной, если окрашивание наступит в более поздние сроки, результат считают отрицательным.

Для первичной диагностики *H. pylori*-инфекции чаще используют уреазный тест с взятием биоптата через эндоскоп (инвазивная биохимическая методика), а для контроля эрадикационной терапии лучше применять неинвазивный ¹³C уреазный дыхательный тест или гелик — тест.

Среди дополнительных методов диагностики геликобактера следует отметить микробиологические, иммунологические и радионуклеидные методы. Необходимо подчеркнуть, что серологические исследования после эрадикационной терапии не проводят, так как они всегда остаются положительными еще в течение 2 и более месяцев.

крови и мочи; анализ кала на скрытую кровь; определение кислотно-основного состояния крови; определение уровня кальция, калия и натрия в крови; определение активности щелочной фосфатазы и уровня остсокальцина в крови.

2. **Параклинические:** повторная рентгенография желудка, проводимая через 4–6 недель от начала лечения; фиброгастроскопия; ультразвуковое исследование; выявление остеопороза с помощью рентгенографии, денситометрии и компьютерной томографии.

3. **Клинические:** учет динамики состояния больного (купирование симптомов «ацидоза»: боли, изжоги, отрыжки, тошноты, рвоты) и нежелательных реакций на препараты.

8.1.1.а. АНТАЦИДЫ

(натрия гидрокарбонат, кальция карбонат, магния оксид, гидроокиси магния и алюминия, альмагель, фосфалюгель, викаир, викалин и др.)

Антациды дают хороший субъективный эффект, способствуют заживлению эрозий и язв на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, но они не оказывают при монотерапии противорецидивизирующего действия.

Антациды делят на 2 группы:

1. Всасывающиеся антациды (*натрия гидрокарбонат, кальция карбонат, магния оксид, магния гидроксид, ренни*) обладают системным действием. Они быстро купируют изжогу и боль в эпигастрии, но их действие не продолжительное и сопряжено с возникновением нежелательных эффектов (см. ниже).

2. Невсасывающиеся антациды (*алюминия гидроксид, альмагель, фосфалюгель, викаир, викалин, гастал, гелюсил-лак, маалокс, миланта, дельцид, тальцид, ритонид* и др.) действуют медленнее, зато дольше; они не приводят к повышению внутрижелудочного pH выше нейтрального значения и к развитию системного алкалоза, не вызывают реакции «рикошета» и других нежелательных эффектов, характерных для препаратов первой группы. К невосасывающимся антацидам также относят альгинаты (*гевискон, гевискон форте*).

Характеристика отдельных препаратов

(фармакодинамика, фармакокинетика, нежелательные эффекты)

Все антациды назначают только внутрь.

НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТ. В желудке происходит необратимое одностороннее взаимодействие с соляной кислотой:



Главное достоинство препарата – мгновенная нейтрализация кислоты (недаром соду иногда называют нитроглицерином при изжоге). Однако у натрия гидрокарбоната очень короткая продолжительность действия (15–20 минут); препарат дает резкое осреднение среды до pH 7 и выше, что в сочетании с растяжением стенок желудка углекислым газом вызывает вторичную секрецию (синдром «отдачи»); растяжение желудка опасно при наличии язвы, глубоко проникающей в его стенку.

Назначенный натрия гидрокарбонат легко всасывается из кишечника, а образовавшийся в желудке натрия хлорид*, поступающий в кишечник (в отличие от соляной кислоты), не взаимодействует с гидрокарбонатом кишечного и панкреатического соков. Поэтому избыток эндогенной щелочи, а также непрореагировавшая часть гидрокарбоната натрия, принятого больным, всасываются и увеличивают щелочной резерв плазмы, что и является причиной системного действия данного антацида. Особенно быстро алкалоз может возникнуть при нарушении функции почек. Системный алкалоз сопровождается ухудшением аппетита, тошнотой, рвотой, слабостью, болями в животе, спазмами мышц и судорогами (так как снижается ионизированная фракция кальция в крови). Кроме того, экскреция дополнительных количеств гидрокарбоната приводит к ощелачиванию мочи, а это предрасполагает к развитию фосфатного нефролитиаза. И, наконец, при длительном применении натрия гидрокарбоната в организме происходит накопление натрия, что сопровождается повышением артериального давления и появлением отеков. Это надо учитывать при лечении больных с застойной сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, болезнями почек и циррозом печени.

КАЛЬЦИЯ КАРБОНАТ ОСАЖДЕННЫЙ. В желудке происходит следующая реакция:



Считается, что он сильнее, чем остальные антациды, провоцирует вторичную секрецию кислоты. Последнее обстоятельство обусловлено также и прямым стимулирующим влиянием кальция на секрецию гастрина G-клетками слизистой оболочкой желудка. Кроме того, следует отметить, что взвесь карбоната кальция реагирует с кислотой довольно медленно.

В кишечнике происходит следующее взаимодействие:

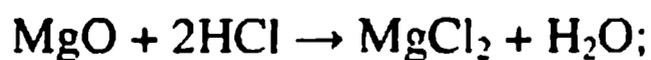


Около 90% растворимого кальция хлорида реагирует с бикарбонатом и фосфатом и преципитирует в карбонат и фосфат кальция. Около 10% кальция хлорида всасывается, что при постоянном приеме кальция карбоната может привести к гиперкальциемии, особенно при нарушении функции почек, и к неполной нейтрализации кишечного бикарбоната, поэтому развивается молочно-щелочной синдром (тошнота, рвота, полиурия, гиперкальциемия, преходящая азотемия и психические нарушения).

Длительный прием кальция карбоната может сопровождаться развитием нефрокальциноза и запоров.

Препарат в последнее время применяют сравнительно редко. Чаще используют комбинацию кальция карбоната с магнезия гидроксикарбонатом, официальный препарат называется *Ренни*.

МАГНИЯ ОКСИД И МАГНИЯ ГИДРОКСИД. Реакция в желудке:



* Натрия хлорид хорошо всасывается из кишечника.

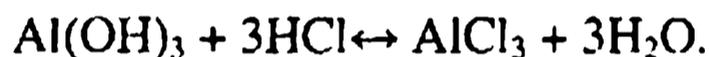
В результате реакции не образуется углекислый газ, не происходит растяжение желудка, поэтому не развивается феномен «отдачи» (вторичная гиперсекреция). Образовавшийся магния хлорид слабо всасывается в кишечнике и оказывает послабляющее действие, что связано не только с осмотическим действием магния, но и с усилением секреции холецистокинина; последний усиливает перистальтику кишечника.

Реакция в кишечнике:



Не происходит изменения системного кислотно-основного состояния, так как препарат взаимодействует с бикарбонатом. Однако эффект развивается медленнее, чем от натрия гидрокарбоната. При почечной недостаточности повышается опасность возникновения неврологических (сонливость и т. п.) и сердечно-сосудистых нежелательных эффектов.

АЛЮМИНИЯ ГИДРОКСИД. Химическая реакция алюминия гидроокиси с кислотой довольно сложна. Реакция гидролиза образующихся солей способствует образованию гексагональных агрегатов алюминия гидроокиси, имеющих относительно небольшую реакционную поверхность. Постепенная дезагрегация этого комплекса лежит в основе замедленной реакции взаимодействия алюминия гидроокиси и кислоты:



Препарат применяют в гелеобразных лекарственных формах, имеющих обволакивающее и адсорбирующее действие. Препарату приписывают определенное антисептическое действие, так как он связывает пепсин. Алюминия хлорид (AlCl_3) является кислой солью, подвергается гидролизу и поэтому рН желудочного сока медленно возрастает до уровня 3,5–4,5. Даже избыток препарата не вызывает полную нейтрализацию соляной кислоты (HCl) в желудке, что очень важно для сохранения активности пепсина и нормального усвоения белка.

Следует отметить, что алюминия гидроокись адсорбирует и желчные соли (20–75%), что является важным элементом ее антиагрессивного эффекта, учитывая роль желчных кислот в патогенезе альтерации слизистой оболочки желудка. Кроме того, препарат оказывает цитозащитное влияние за счет повышения образования в желудке простагландинов, улучшающих кровоснабжение слизистой оболочки и повышающих секрецию слизи и бикарбонатов.

В кишечнике алюминия хлорид частично может регенерировать (см. формулу реакции) и при длительном введении алюминий в значительных количествах (около 5%) всасывается из просвета желудочно-кишечного тракта, а у больных с почечной недостаточностью не исключена кумуляция данного металла в плазме крови* и в тканях (кости, мышцы, мозг). У пациентов появляются боли в костях, мышцах, развивается энцефалопатия (вначале появляется нарушение речи смешанного характера (дизартрия, апраксия), затем мышечные подергива-

* Концентрация алюминия в крови более 100 мкг/мл приводит к возникновению нежелательных эффектов.

ния, судороги и развивается слабоумие), патология, напоминающая болезнь Альцгеймера. Этому способствует вторичный гиперпаратиреоз, часто имеющий место у больных с почечной недостаточностью, так как паратгормон, избыточно выделяемый околощитовидными железами, способствует всасыванию алюминия из антацидов и из пищи.

Аккумуляция алюминия в мембранах клубочков почек может усугубить почечную недостаточность или привести к ее развитию.

Алюминийсодержащие препараты, не прореагировавшие с соляной кислотой в желудке, поступая в кишечник, образуют нерастворимые и невсасывающиеся фосфаты и карбонаты, а анион хлора (Cl⁻) реабсорбируется. Тем самым, с одной стороны, не нарушается кислотно-основное состояние, а с другой стороны, уменьшается всасывание пищевых фосфатов, возникает гипофосфатемия, гипофосфатурия, гиперкальциурия и кальциевый нефролитиаз (из-за увеличения всасывания кальция в кишечнике и вымывания кальция из костей). Недостаток фосфатов проявляется недомоганием, мышечной слабостью, нарушением мышления, анорексией. При выраженном и длительном недостатке фосфатов возникает поражение костей: остеопороз, остеомаляция, а также ухудшается заживление ран и увеличивается риск возникновения инфекционного заболевания. Алюминий связывает в кишечнике и ионы фтора, в связи с чем можно предположить, что изменения в костях определяются частично и недостаточной абсорбцией фторидов. Для профилактики гипофосфатемии назначаются фосфорсодержащие средства типа фитина или кальция глицерофосфата.

Алюминия гидроксид тормозит моторику желудочно-кишечного тракта, удлиняет период эвакуации пищи из желудка, может способствовать развитию запоров.

С целью уменьшения опасности возникновения осложнений и повышения эффективности в клинике широко применяют *комбинированные препараты*: альмагель, фосфалюгель, викаир, викалин, гастал, глюсил-лак, маалокс, миланта, дельцид и другие.

Альмагель содержит специальным образом приготовленный гель алюминия гидроксида с добавлением к нему окиси магния и сорбита, которые оказывают послабляющее и желчегонное действие. Гель способствует лучшему распределению препарата по поверхности слизистой оболочки и удлинению эффекта.

Альмагель А содержит еще и анестезин, который оказывает не только местноанестезирующее действие, но и подавляет секрецию гастрина.

Фосфалюгель содержит алюминия фосфат в виде гидрофильных коллоидных мицелл, гель пектина и агар-агара. Он обладает буферно-антацидными и адсорбционными свойствами. Благодаря буферному действию алюминия фосфат способствует снижению повышенной кислотности до нормы и не вызывает «кислотного рикошета». Этим антацидное действие фосфалюгеля отличается от действия ряда антацидных препаратов. Адсорбционные свойства мицелл алюминия фосфата позволяют связывать бактерии, вирусы, эндогенные и экзогенные токсические вещества, а также газы, образовавшиеся вследствие патологического брожения и гниения в кишечнике. Алюминия фосфат не вызывает за-

поров, смещения кислотно-основного состояния и не нарушает всасывание фосфатов.

Гель пектина и агар-агара дополняют действие геля алюминия фосфата образованием мукоидного, антипептического защитного слоя в желудочно-кишечном тракте.

Фосфалюгель можно также использовать при попадании в желудок ядов и прижигающих веществ (сильных кислот и щелочей), когда промывание желудка противопоказано.

Викаир содержит магния карбонат основной и порошок коры крушины (оказывает послабляющее действие), висмут нитрат основной и порошок корневища аира (оказывают вяжущее действие), а также натрия гидрокарбонат.

Викалин похож на викаир, дополнительно содержит рутин (оказывает противовоспалительный эффект) и келлин (оказывает спазмолитический эффект).

Другие комбинированные антациды (*гастал*, *глюсил-лак*, *маалокс*, *миланта*, *дельцид*, *талцид*, *ритоцид*) содержат главным образом алюминия гидроокись и магния гидроокись. Такое сочетание позволяет повышать рН желудочного сока до 3,5–4,5 и удерживать его на этом уровне в течение нескольких часов; оказывать крайне желательное адсорбирующее и обволакивающее действие; предупреждать развитие запора. Важно, что магния гидроокись является значительно более реактивной, чем алюминия гидроокись, то есть ее эффект проявляется быстрее. Последнее обстоятельство имеет важное значение для больных с быстрой эвакуацией содержимого из желудка в дуоденум.

Следует отметить, что таблетированные формы антацидов (*гастал*, *глюсил-лак*, *маалокс* и др.) предназначены не для проглатывания, а для сосания, чем удлиняется их ощелачивающий эффект.

Взаимодействие антацидов с препаратами из других групп. Антациды, содержащие кальций, магний и алюминий, являются комплексонами, они связывают многие лекарственные средства (например, дигитоксин, тетрациклины, ацетилсалициловую кислоту и т. д.), назначаемые внутрь вместе с ними. Ускоряется эвакуация содержимого желудка в кишечник, поэтому снижается всасывание препаратов в желудке, в частности, уменьшается биоусвоение слабых кислот (барбитуратов, сульфаниламидов, пенициллинов и т. п.). Всасывание же слабых оснований (атропина, аминазина, анаприлина, триметоприма и т. п.), наоборот, увеличивается.

Антациды (натрия гидрокарбонат, кальция карбонат осажденный) ощелачивают мочу, поэтому меняется реабсорбция препаратов в канальцах почек, изменяется эффективность противомикробных средств, находящихся в мочевых путях (см. гл. 2).

За счет изменения кислотно-основного состояния крови антациды могут изменять связывание лекарств белками плазмы.

Назначение антацидов целесообразно сочетать с приемом М-холинолитиков (для продолжительности эффекта первых), ингибиторов протонной помпы (для уменьшения разрушения последних в желудке), но их нельзя назначать одновременно с де-нолом и сукральфатом (фармакодинамическая несовместимость).

Дозирование. Выбирать дозы антацидов для больного надо строго индивидуально под контролем рН желудочного сока. Эффект препарата определяют путем фракционного измерения кислотности желудочного содержимого до и после приема антацида или внутрижелудочной (интрадуоденальной) рН-метрии. Кислотонейтрализующую способность принято оценивать условно по количеству миллиэквивалентов соляной кислоты, нейтрализуемых стандартной дозой препарата до заданного рН (3,5–5) в течение заданного времени (от 15 до 30 минут и более). Поскольку реакция нейтрализации может быть медленной, ограничения времени необходимы, так как в противном случае емкий, но медленно действующий препарат не сможет реально прореагировать с кислотой в желудке до эвакуации в кишечник. Причем буферный эффект антацидов весьма не продолжителен (от 20 минут до 2 часов).

In vitro установлена буферная емкость некоторых широко применяемых антацидов. Например, для натрия гидрокарбоната она равна 13,0 ммоль HCl, для кальция карбоната – 20,1 ммоль HCl, для магния оксида – 45,1 ммоль HCl, для викалина – 9,5 ммоль HCl, для альмагеля – 3,1 ммоль HCl, для фосфалюгеля – 0,7 ммоль HCl. Кислотная емкость приведена из расчета на 1 мл для жидких и 1 г для твердых лекарственных форм. При этом следует отметить, что средняя кислотообразующая функция желудка при язвенном поражении двенадцатиперстной кишки составляет 6–10 ммоль/ч (базальная, норма 1,5–5,0) и 16–20 ммоль/ч (субмаксимальная кислотная продукция, норма 8–14). Из этого следует, что антациды должно назначать довольно часто и в очень больших дозах, которые в несколько раз больше рекомендуемых в официальных аннотациях.

Однако значение нейтрализующей способности антацидов – важно, но не единственное условие правильной дозировки. In vivo нейтрализованная кислота постоянно восполняется секреторным аппаратом желудка, причем динамика процесса весьма индивидуальна и зависит от типа секреции, пищевых стимулов. Содержимое желудка постоянно эвакуируется, и скорость сброса также вариабельна и определяется индивидуальными особенностями моторики, формами ее нарушения (гипер- или гипокинстический тип), наличием и характером пищи в желудке. Наконец, и степень секреции, и степень двигательной активности желудочно-кишечного тракта зависят от лекарственных средств, одновременно с антацидами назначаемых больному.

Учитывая сказанное, физиологически обоснованным представляются следующие временные схемы дозировки. Препарат назначают: 1) через 1 час после еды из-за снижения буферного действия пищи в период максимальной желудочной секреции; 2) через 3 часа после еды для восполнения антацидного эквивалента из-за эвакуации желудочного содержимого; 3) на ночь для защиты слизистой оболочки от кислоты, выделяющейся во время ночной секреции.

В остром периоде заболевания антациды вводят каждые 1–2 часа в течение 2–4 недель. Применяют специальные таблетированные формы антацидов для сосания, иногда используют метод постоянной инфузии антацида через назогастральный катетер.

В некоторых случаях целесообразно подстраиваться под индивидуальный «режим болей» и назначать антациды за 30–40 минут перед ними.

8.1.1. б. АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

(*пирензепин=гастрозепин, телензепин, циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, омепразол, лансопразол и другие*)*

На обкладочных клетках слизистой оболочки желудка есть M_2 -холино-, гистамино₂- и гастриновые рецепторы, стимуляция которых приводит к выведению иона водорода из клетки в просвет желудка с помощью «протонной помпы». Снижение рН желудочного сока способствует превращению пепсиногена в активный пепсин.

Ацетилхолин, гистамин и гастрин изменяют также и секреторную реакцию главных (зимогеновых) клеток, увеличивая образование пепсиногена.

Для снижения секреторной функции названных клеток применяют: M -холинолитик, гистамино₂-блокаторы и ингибиторы «протонной помпы». Особенно хороший терапевтический эффект данных препаратов наблюдают при дуоденальной язве, когда кислотно-пептический фактор выражен ярче.

М-ХОЛИНОЛИТИКИ делят на неселективные (*атропин, метацин*) и селективные (*пирензепин=гастрозепин, телензепин*)

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Препараты блокируют M_2 -холинорецепторы, расположенные в железах слизистой оболочки желудка и в гладких мышцах желудочно-кишечного тракта. Они устраняют вагусные холинергические влияния главным образом на базальную и ночную, в меньшей степени на стимулированную секрецию. Сокоотделение в желудке уменьшается как по объему, так и по общему содержанию соляной кислоты. Однако холинолитики заметно изменяют моторную функцию желудочно-кишечного тракта, что приводит к стазу пищи и активации секреторной фазы на растяжение желудка. Наконец, реальное клиническое антисекре-

* В качестве антисекреторных средств, хотя и редко, применяют:

соматостатин (октреотид, сандостатин) — октапептидное соединение, которое вводят внутривенно или под кожу. После подкожной инъекции препарат быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в крови возникает через 30 минут. Связывание с белками плазмы составляет 65%. Объем распределения около 0,27 л/кг. Период полуэлиминации из крови равен 100 минутам. Соматостатин тормозит секрецию соляной кислоты, пепсиногена, гастрина и других энтерогормонов (вазоинтестинальный пептид, инсулин, глюкагон, секретин, мотилин и др.). Нежелательные эффекты: 1) анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в животе, избыточное газообразование, диарея и стеаторея; 2) гепатотоксичность и камнеобразование в желчном пузыре; 3) нарушение толерантности к глюкозе; 4) в месте инъекции возможны боль, ощущение зуда или жжения, краснота и припухлость (обычно проходят в течение 15 минут). В качестве средства для лечения гастродуоденальных язв соматостатин интересен своими возможностями при кровотечениях (видимо, в связи с влиянием на региональный кровоток кишечника), а также при демпинг-синдроме;

даларгин — пептидное соединение, синтетический аналог энкефалинов. Препарат снижает базальную и стимулированную секрецию, ускоряет регенерацию слизистой оболочки, нормализует микроциркуляцию и лимфоток в зоне повреждения. Возможно, эффекты даларгина связаны с активацией периферических опиоидных рецепторов. Даларгин вводят внутривенно или внутримышечно 1–2 раза в сутки).

торное действие неселективных М-холинолитиков развивается при достаточно высокой степени блокады периферических холинорецепторов. Параллельно с желательным терапевтическим эффектом обычно появляются сопутствующие нежелательные реакции (см. гл. 10 «Противоаритмические средства». Атропин), в частности расслабление нижнего сфинктера пищевода может ухудшить состояние больного при рефлюксном эзофагите. Поэтому неселективные препараты используют редко. В настоящее время применяют главным образом селективные средства (пирензепин, телензепин), обладающие большим сродством к рецепторам и блокирующие в основном М₁-холинорецепторы, расположенные в парасимпатических нервных сплетениях желудка, а не непосредственно на обкладочных, гладкомышечных и других клетках.

Пирензепин и телензепин оказывают отчетливое симптоматическое действие при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка. Однако их способность при монотерапии ускорять заживление (рубцевание) язв и оказывать противорецидивирующее действие спорна.

Фармакокинетика пирензепина. Препарат вводят парентерально или назначают внутрь. Биодоступность из желудочно-кишечного тракта составляет 20–30%. Максимальная концентрация в крови возникает через 2 часа. Пирензепин незначительно связывается с белками плазмы крови, он почти не подвергается биотрансформации и выводится в основном с желчью. Период его полуэлиминации около 11 часов. Препарат назначают 2 раза в сутки.

Взаимодействие. Холинолитики рекомендуют комбинировать или с антагонистами и реперантами, или с гистамино₂-литиками.

Нежелательные эффекты неселективных М-холино блокаторов (см. гл. 10 «Противоаритмические средства». Атропин). При длительном назначении селективных М₁-холинолитиков в высоких дозах тоже могут появиться признаки холинергической блокады (сухость во рту, уменьшение потоотделения, увеличение частоты сердечных сокращений и т. д.). В отличие от атропина селективные М₁-холинолитики плохо проникают в мозг, поэтому при их применении центральные побочные эффекты крайне редки.

Дозирование препаратов осуществляют индивидуально, по появлению у больных незначительной сухости во рту.

ТЕЛЕНЗЕПИН близок к пирензепину по своим клинико-фармакологическим характеристикам. Вместе с тем он оказался в 25 раз более активным антисекреторным агентом, чем пирензепин. Однако телензепин резко угнетает секрецию не только желудочных, но и слюнных желез, а это ограничивает его клиническое использование.

ГИСТАМИНО₂-ЛИТИКИ делят на 3 поколения:

1-е поколение — *циметидин (гистодил, тагамет, беломет);*

2-е поколение — *ранитидин (зантак, гертокам, ранисан);*

3-е поколение — *фамотидин (гастер, ульфамид, гастросидин), низатидин (аксид, низакс), роксатидин (алтат).*

В основе деления этих препаратов на генерации лежит активность, фармакокинетика и нежелательные эффекты.

Гистамино₂-рецепторы, кроме обкладочных и главных клеток слизистой оболочки желудка, находятся на кардиомиоцитах и пейсмекерных клетках в сердце, а также на мастоцитах (тучных клетках). При этом гистамин, активируя их, способен учащать и усиливать сердечные сокращения, а также регулировать свое освобождение из тучных клеток (саморегуляция).

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Гистамино₂-литики блокируют соответствующие рецепторы по конкурентному типу. Поэтому очень важна степень сродства препарата к рецептору. У гистамино₂-литиков 1-го поколения аффинитет существенно ниже, чем у препаратов 2-го, а тем более 3-го поколения. Это дает возможность назначать последние в значительно меньших дозах. Препараты подавляют базальную кислотную продукцию, ночную секрецию, а также секрецию соляной кислоты, стимулированную пищей, растяжением дна желудка, гистамином, инсулином и т. п.

Гистамино₂-литики увеличивают продукцию простагландина E₂ в слизистой оболочке желудка и дуоденум, опосредующего цитопротективный эффект. Другими словами, эти препараты могут играть определенную роль в ускорении заживления язвенных дефектов.

Таким образом, гистамино₂-литики при монотерапии устраняют симптомы заболевания (боль, изжогу и т. п.) и **ускоряют заживление эрозий и язв на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.** Однако у большинства больных отсутствует противорецидивное действие этих препаратов, может возникать синдром «рикошета». Появление последнего связано с гипергастринемией, возникающей в ответ на подавление кислотности желудочного содержимого, и/или с адаптивными реакциями в форме изменения плотности рецепторов или их сродства к гистамину. Причем гистамино₂-литики, блокируя свои рецепторы на тучных клетках, способствуют освобождению из них гистамина. Поэтому очень важно соблюдать режим постепенного изменения дозирования и фармакологической защиты другими антисекреторными средствами при отмене гистамино₂-блокаторов.

Следует отметить, что экранирование гистаминовых₂-рецепторов в сердце, как правило, мало сказывается на величине артериального давления, частоте сердечных сокращений и ЭКГ. Однако у пациентов с кровоточащими язвами препаратом выбора называют циметидин, так как он наиболее значительно снижает артериальное давление. Кроме того, иногда гипотензивный и отрицательный хронотропный эффекты используют при индивидуальном подборе доз препаратов данной группы. О насыщении последними судят по небольшой брадикардии и/или артериальной гипотензии.

Влияние этих средств на тучные клетки, а также их кардиотропное действие следует иметь в виду в качестве возможных нежелательных эффектов (см. ниже).

Фармакокинетика. Препараты вводят внутривенно (капельно, болюсно* или чаще назначают внутрь. Биосувоение гистамино₂-литиков из желудочно

* При желудочно-кишечных кровотечениях из эрозивных и язвенных дефектов слизистой оболочки, возникших на фоне стрессорных ситуаций (тяжелые ожоги, множественные травмы, сепсис и т. п.).

кишечного тракта колеблется от 50% (ранитидин, фамотидин) до 70% (циметидин). Они связываются на 15–20% с белками плазмы крови. Максимальная концентрация в крови возникает через 1–2 (для фамотидина – через 1–3,5) часа. Объем распределения препаратов в среднем равен 1–1,3 л/кг. Они проходят через плацентарный барьер, могут выделяться с материнским молоком, поэтому их не рекомендуют использовать при беременности и лактации. Ранитидин и фамотидин хуже, чем циметидин проникают в мозг через гематоэнцефалический барьер. Время сохранения терапевтической концентрации в крови для циметидина – 6 часов, для ранитидина – 8–12 часов, для фамотидина – 12–24 часа. Поэтому циметидин назначают 4 раза в день (3 раза после еды и 1 раз на ночь); ранитидин – 2 раза в день (1 раз утром за 30 минут до еды и 1 раз на ночь); фамотидин – 1 раз в день (перед сном).

Биотрансформации в печени в значительной мере (50%) подвергается только циметидин; ранитидин в меньшей, а фамотидин практически не изменяется. Поэтому при печеночной недостаточности схему дозирования необходимо менять только для препаратов 1-го и 2-го поколений. Выводятся препараты главным образом почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Период полуэлиминации из крови составляет около 2 часов. У больных с нарушением функции почек дозировку гистамино₂-блокаторов снижают, ориентируясь обычно на креатининовый клиренс.

Взаимодействие. Целесообразна комбинация с М-холинолитиками (см. выше). Нельзя одновременно с циметидином (в меньшей степени с ранитидином) назначать бета-адреноблокаторы, теофиллин, непрямые антикоагулянты и седативные препараты (опасность кумуляции вышеназванных средств из-за угнетения функции микросомальной окислительной системы в печени). Нерационально одновременно сочетать гистамино₂-литики с антацидами (существенно снижается биоусвоение первых).

Нежелательные эффекты чаще возникают при использовании циметидина.

При краткосрочных курсах могут отмечаться *нарушения стула* (диарея, запор), *кожная сыпь, головные и мышечные боли, головокружение, анорексия*, преходящее повышение активности печеночных трансаминаз в крови.

Циметидин блокирует андрогеновые рецепторы, что в некоторых случаях приводит к *уменьшению количества сперматозоидов и импотенции*, а если препарат назначают женщине во время беременности – то к *рождению ребенка с адреногенитальным синдромом*. Циметидин может снижать секрецию гонадотропных гормонов и увеличивать уровень пролактина, вызывая *гинекомастию, галакторею, макромастию, клитеромегалию*, и задержку полового развития мальчиков. Антиандрогенный эффект не свойственен новым поколениям гистамино₂-литикам.

Иногда у новорожденных и людей пожилого возраста гистамино₂-блокаторы, проникая через гематоэнцефалический барьер, вызывают *дезориентацию, диплопию, дизартрию, галлюцинации и судороги*.

Связываясь с гистамино₂-рецепторами на поверхности клеток крови, препараты могут вызывать *лейкопению, тромбоцитопению или аутоиммунную гемолитическую анемию* (следствие возникновения аллергических реакций).

Препараты данной группы увеличивают синтез гистамина (за счет активации гистидиндекарбоксилазы) и его освобождение из тучных клеток (за счет блокады гистамино₂-рецепторов на мастоцитах см. выше). В результате может ухудшиться состояние больных *бронхиальной астмой*, обостриться кожные проявления *системной красной волчанки*, развиться *эритемы на коже*.

В больших дозах, при внутривенном введении, препараты могут вызвать значительное *снижение артериального давления*, *тяжелую брадикардию*, *аритмии*.

Следует отметить, что длительное искусственное изменение среды желудка предрасполагает к *канцерогенезу*. Фармакогенная анацидность способствует размножению нитрозобактерий и увеличивает уровень нитрозаминов, в том числе и из-за нитрозирования молекул гистамино₂-литиков в желудке. Нитрозамины, связываясь с ДНК, возможно провоцируют канцерогенез.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

(омепразол = омез = гастрозол = лозек = омизак, лансопразол, пантопразол=контролок, рабепразол = париет, эзомепразол = нексиум)

Протонная помпа – это ферментный белок, находящийся на апикальной мембране секреторных канальцев обкладочных клеток, который осуществляет обмен ионов H^+ на ионы K^+ независимо от стимуляции рецепторов (холинергических, гастриновых или гистаминовых) на базальной мембране. Каталитическая субъединица помпы – H^+ , K^+ -АТФаза, реализующая конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты.

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Препараты необратимо ингибируют H^+ , K^+ -АТФазу. Причем сами препараты фармакологически неактивны, а являются своего рода «пролекарствами», приобретающими свои фармакодинамические свойства только в кислой среде, в области обкладочных клеток, где они образуют тетрациклическую активную форму – сульфенамид, который реагирует с сульфгидрильными группами участка H^+ , K^+ -АТФазы, присоединяясь к 813-й и 822-й аминокислотам (цистеину) названного энзима. Именно этим, видимо, и объясняется высокая избирательность их действия.

Ингибиторы протонной помпы обладают очень выраженным угнетающим действием на базальную, ночную и стимулированную секрецию кислоты, в том числе в случаях, резистентных к М-холинолитикам и гистамино₂-блокаторам.

Необходимо отметить, что препараты данной группы нарушают работу H^+ , K^+ -АТФазы и у *Helicobacter pylori*, чем обусловлен их бактериостатический эффект.

При использовании препаратов данной группы повышается концентрация гастрина в крови, поэтому при резкой отмене, без прикрытия антацидов может возникнуть синдром рикошета.

Фармакокинетика. Препараты вводят внутривенно или назначают внутрь перед завтраком. Они плохо всасываются при попадании в кислую среду, поэтому при приеме внутрь суспензию вещества дают вместе с натрия гидрокарбонатом. Кишечно-растворимые гранулы защищены от кислого содержимого

желудка желатиновыми капсулами, которые нельзя разламывать или разжевывать. Всасывание происходит в дуоденум, биодоступность составляет 50% для суспензии и 35% – для капсул. Препараты подвергаются пресистемной биотрансформации в печени. Необходимо подчеркнуть, что при понижении потенциала печеночного метаболизма с возрастом или при печеночной недостаточности биодоступность препаратов возрастает до 79% и 98% соответственно. В крови максимальная концентрация возникает через 1–2 часа, практически в это же время развивается максимум эффекта. Связывание с белками плазмы крови 95%. Объем распределения около 0,34 л/кг. Из плазмы ингибиторы протонной помпы исчезают сравнительно быстро. Период полуэлиминации 30–90 минут. Однако будучи слабыми основаниями, они быстро захватываются и накапливаются в кислой среде секреторного канальца обкладочных клеток, где и оказывают свое фармакологическое действие. Поэтому эффект сохраняется долго, более 24 часов (иногда до 3–4 дней). Такая большая продолжительность антисекреторного эффекта отчасти объясняется необратимым ингибированием H^+ , K^+ -АТФазы и с ее синтезом заново. После отмены препаратов продукция кислоты постепенно восстанавливается в течение 3–5 дней. Кратность назначения 1–2 раза в сутки.

Вторичная (системная) биотрансформация в печени приводит к образованию в 100 раз менее активного гидроксипроизводного и неактивного сульфона. Экскреция метаболитов большинства ингибиторов протонной помпы происходит главным образом с мочой (80%); исключением является лансопризол, который выделяется печенью.

Совсем недавно на нашем фармацевтическом рынке появился ингибитор протонной помпы с ускоренным антисекреторным действием – *Омес Инста* (омепразол + натрия гидрокарбонат) и *Омес Д* (омепразол + домперидон), препарат применяемый при гиперацидных состояниях, сопровождающихся нарушением моторики желудочно-кишечного тракта

Взаимодействие. Ингибиторы протонной помпы целесообразно комбинировать с антацидами (уменьшается разрушение первых в желудке) и препаратами, вызывающими эрадикацию *Helicobacter pylori* (де-нолом, тетрациклином, кларитромицином, метронидазолом, амоксициллином и др.). Ингибиторы протонной помпы нарушают работу монооксигеназной системы, поэтому с ними нельзя одновременно назначать варфарин, диазепам, дифенин (опасность кумуляции последних), но не теофиллин, хинидин и бета-адреноблокаторы.

Нежелательные эффекты

При приеме препаратов данной группы изредка наблюдаются *тошнота, головную боль, головокружение, расстройство функции кишечника (диарея или запор) кашель, боли в спине*. При внутривенном введении описана возможность возникновения нарушений зрения и слуха.

При длительном введении больших доз существует опасность возникновения *гиперплазии* (но не дисплазии или неоплазии) энтерохромаффинноподобных клеток с образованием микроузелков (карциноидов) в подслизистом слое. Возможно данное осложнение обусловлено гипергастринемией или сдвигом бактериальной среды, увеличением содержания нитрита и азотнитрозамина.

8.1.2. ПРЕПАРАТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ЭРАДИКАЦИЮ *Helicobacter pylori* в гастродуоденуме

Helicobacter pylori – Гр. «–» микроорганизм. условно-патогенный микроб, имеющий длину 2,5 мкм. спиралевидную форму и 4–6 однополюсных жгутиков, продуцирующий ферменты (муциназу, протеазу, каталазу, оксидазу и уреазу) и токсины (вакуолизирующий, гемолизирующий и др.), растущий на срезе обогащенной кровью^{*}. *Helicobacter pylori* поражают преимущественно антральный отдел желудка. Уреаза позволяет бактерии расщеплять мочевину до аммиака и двуокиси углерода. Образующиеся в жидкой среде ионы аммония и гидрокарбонатов защищают микроорганизм от бактерицидного действия соляной кислоты. Микроб с помощью вышеназванных ферментов проникает в межэпителиальные промежутки, попадание в которые для многих препаратов крайне проблематично, и плотно «прилипает» к поверхности эпителиальных клеток. Кроме того, ферменты, продуцируемые *Helicobacter pylori* обладают иммуногенными свойствами, они привлекают моноциты и лейкоциты, которые выделяют цитокины и продуцируют свободные радикалы, повреждающие эпителий. Помимо этого продукты гидролиза мочевины желудочного сока, происходящего под влиянием уреазы – ион аммония, а также образующиеся из него монохлорамины являются высокотоксичными для эпителиоцитов, они стимулируют продукцию гастрина и обладают канцерогенным действием.

В последнее время все шире изучают и другие факторы патогенности *Helicobacter pylori*. В частности оказалось, что липополисахарид наружной мембраны *Helicobacter pylori* (LPS) обладает свойством взаимодействовать с ламинином базальной мембраны эпителия желудка. Это разрывает связь ламинина с интегрином и таким образом нарушает целостность эпителиального покрова эпителиоциты утрачивают контакт с базальной мембраной и слущиваются, в результате образуются микродфекты на поверхности слизистой оболочки желудка, возникает местная иммунная реакция и воспаление.

Еще один очень важный момент: *Helicobacter pylori* защищены от влияния на них нейтрофилов. Бактерии вырабатывают супероксиддисмутазу, препятствующую контакту с лейкоцитами, и каталазу, препятствующую фагоцитозу, которая нейтрализует H_2O_2 в фагоцитарных вакуолях и тем предохраняет микроорганизм от действия метаболитов реактивного кислорода. В то же время в самом эпителии и в собственно пластинке слизистой оболочки реактивный кислород и миелопероксидаза активированных лейкоцитов вызывают тяжелые деструктивные изменения. Наконец, известно, что активированные *Helicobacter pylori* и их экстрактами лейкоциты повреждают эндотелий мелких сосудов и тем самым вызывают нарушение микроциркуляции и трофики слизистой оболочки.

На данный микроб оказывают действие де-нол (см. ниже) и некоторые противомикробные средства (метронидазол, амоксициллин, спирамицин, кларитромицин, доксициклин, тетрациклин, фуразолидон – см. гл. 3 «Клинико-

^{*} В настоящее время описано 9 видов геликобактера, но язвотропным действием обладают лишь некоторые штаммы, главным образом штаммы первого типа (особенно VacA s1).

фармакологическая характеристика противинфекционных средств»), а также ингибиторы протонной помпы (см. выше). Обычно препараты применяют в комбинациях друг с другом в течение 1–2–3 недель. Существуют двух-, трех- и даже четырехчастевые комбинации. Эффективность использования трех- и четырехчастевых моделей очень высокая (более 90%). Результат лечения оценивают положительно, если через 1 месяц после отмены препаратов бактериологический анализ на *Helicobacter pylori* отрицательный. Применяют следующие комбинации препаратов: *двухчастевые* – кларитромицин и метронидазол; де-нол и спирамицин; де-нол и кларитромицин; де-нол и доксициклин; омепразол и амоксициллин; *трехчастевые* – де-нол, амоксициллин, метронидазол (или фуразолидон); омепразол, амоксициллин, кларитромицин; омепразол, тинидазол, кларитромицин; *четырёхчастевые* – де-нол, тетрациклин, метронидазол и омепразол; кларитромицин, амоксициллин, метронидазол и омепразол.

Целесообразность использования многочастевых систем для эрадикации *Helicobacter pylori* объясняется тем, что данный микроб вступает в фазу деления и становится чувствительным к вышеназванным антибиотикам только при pH желудочного сока от 5,0 до 7,70. Достаточно быстрое, мощное и длительное подавление желудочной секреции обеспечивают блокаторы протонной помпы (омепразол и др.). При их отсутствии могут быть взяты и другие ингибиторы желудочной секреции (например, гистамино₂-блокаторы последних поколений – фамотидин и т. п.)*. **При pH выше 8,5 и ниже 3,5 бактерии гибнут, а при pH 8,0–8,5 и 4,0–4,5 переходят в фазу покоя. В эту фазу на них действуют нитроимидазолы (метронидазол тинидазол) и нитрофураны (фуразолидон).** Что касается препаратов коллоидного висмута (де-нол и др.), то они особенно хорошо действуют на *Helicobacter pylori* местно в слое слизи и под слоем слизи в области язвы, куда антибиотики проникают значительно хуже. Кроме того, коллоидный висмут действует на микробы, находящиеся и в фазе покоя, и в фазе размножения и при этом к нему практически не вырабатывается устойчивость бактерий.

К сожалению, у некоторой части больных получить эрадикацию *Helicobacter pylori* не удастся, несмотря на скрупулезное соблюдение больными достаточно апробированной схемы лечения, что свидетельствует о существовании пока неясных внутренних механизмов резистентности микроба. Нельзя исключить и «факторы хозяина» (возможные сдвиги в иммунологическом статусе, гуморальные нарушения и т. п.), не позволяющие истребить названных микробов. Кстати, следует помнить, что контрольные сроки для решения вопроса о проценте эрадикации колеблются от 4 до 12 недель, после полного прекращения антибактериальной терапии. При недостаточно высоком проценте эрадикации и повторном выявлении *Helicobacter pylori* оправдана новая попытка антибактериальной терапии с другим составом участников, но нельзя при этом повторно включать в схемы кларитромицин и спирамицин, так как велика вероятность резистентности к ним микроба.

*Следует также отметить, что ингибиторы желудочной секреции повышают концентрацию антибактериальных средств в желудочном соке, а также повышают их активность при смещении pH в щелочную сторону.

8.1.3. ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА

(де-нол, карбеноксолон, мизопростол, сукральфат и др.)*

ДЕ-НОЛ

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Препарат является коллоидным висмута субцитратом, который в кислой среде образует комплекс с протеином. Главная особенность этого комплекса состоит в том, что он только в следовых количествах оседает на нормальной слизистой, концентрируясь в основном в области эрозированных и изъязвленных участков. Тем самым образуется своеобразный защитный барьер, препятствующий обратной диффузии ионов водорода и способствующий быстрейшему заживлению. Кроме этого, гастропротективное действие де-нола связано с его способностью усиливать локальный синтез простагландина E_2 в слизистой оболочке антрального отдела желудка и в дуоденум, повышать щелочную секрецию и микроциркуляцию.

На фоне действия коллоидного висмута субцитрата происходит вакуолизация, конденсация клеточного содержимого и фрагментирование клеточной стенки *Helicobacter pylori*, а также нарушается способность бактерии связываться с эпителием. Уже через 30–90 минут возбудитель исчезает на препаратах слизистой оболочки желудка. После трехнедельного курса приема регистрируют освобождение от микроба, однако монотерапия не приводит к длительному следовому эффекту; после отмены препарата происходит быстрая реколонизация. По этой причине более рациональным считается сочетание де-нола с химиотерапевтическими средствами (см. выше).

Препарат не изменяет кислотность желудочного содержимого, поэтому не вызывает гипергастринемии.

Де-нол отвечает всем требованиям, предъявляемым к «противоязвенным» средствам. Особенно отмечают его противорецидивное действие.

Препарат применяют при гастродуоденальных язвах, в случаях резистентных к гистамино₂-литикам и другим противоязвенным средствам, а также при хроническом антральном гастрите и неязвенной диспепсии, в патогенезе которых играет важную роль колонизации *Helicobacter pylori*. Во всех случаях препарат используют только при повышенной или хотя бы при сохраненной кислотности желудочного сока.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь в виде таблеток для разжевывания или покрытых оболочкой, последние нужно проглатывать не разжевывая, а также в виде раствора, который разводят водой. У де-нола очень низкое биоусвоение. Невсосавшаяся, большая часть препарата выводится с калом (95%) в форме висмута сульфида. Всосавшаяся часть вещества концентрируется в основном в почках и экскретируется с мочой (5%). Кратность назначения 4 раза в сутки (3 раза за 30 минут до еды и 1 раз через 2 часа после последнего приема пищи). Период полуэлиминации до – 4–5 суток. Необходимо примерно 8 недель после завершения курса терапии для полного очищения организма от де-нола. Поэтому повторный курс не должен начинаться ранее указанного временного интервала.

* Гастропротективным эффектом отчасти обладают гистамино₂-литики и некоторые другие препараты).

Взаимодействие. Специальное фармакологическое действие де-нола проявляется только в кислой среде, поэтому нельзя одновременно с ним принимать антациды в течение 30 минут до и после его приема. Де-нол ухудшает всасывание препаратов железа и кальция.

Препарат обычно комбинируют с противомикробными средствами, влияющими на *Helicobacter pylori* (см. выше).

Нежелательные эффекты: тошнота, рвота, диарея; образующийся висмута сульфид окрашивает язык и стул в черный цвет; головная боль, головокружение; при длительном лечении – висмутная энцефало- или артропатия.

Близким к де-нолу по своей клинико-фармакологической характеристике являются вентрисол, коллоидный третичный калия и висмута цитрат, трибимол – висмута субцитрат, а также бисмофальк – смесь висмута нитрата и основного висмута галлата.

КАРБЕНОКСОЛОН (биогастрон, дуогастрон)

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Это химически чистая глицирритиновая кислота, выделенная из солодкового корня. Она обладает минералокортикоидной и противовоспалительной активностью. Препарат уменьшает скорость эксфолиации мукоцитов и за счет этого повышает образование муцина и бикарбонатов, нейтрализующих ион водорода; увеличиваются вязкостные свойства слизи в желудке. Кроме того, он улучшает кровоснабжение слизистой оболочки и уменьшает освобождение лизосомальных ферментов (гидролаз). Препарат чаще применяют при медикаментозных язвах у больных с невысокими секреторными параметрами.

Фармакокинетика. Карбеноксолон назначают внутрь, за 30 минут до еды или местно (для лечения стоматита). Он хорошо (80%) всасывается в желудке и усваивается. Дуогастрон – особая лекарственная форма карбеноксолона: препарат спрятан в специальную капсулу, поэтому он не всасывается в желудке. Высвобождение и всасывание карбеноксолона в этом случае происходит в дуоденум, поэтому данную лекарственную форму используют при эрозиях и язвах на слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. В плазме крови почти 100% лекарственного вещества связывается с белками. Максимальная концентрация в крови возникает через 1–2 часа. У препарата очень небольшой объем распределения (0,1 л/кг).

Биотрансформация в печени (98%) осуществляется путем образования эфиров с глюкуроновой кислотой. Метаболиты выводятся с мочой (60%) и желчью. Возможна энтерогепатическая циркуляция. Период полуэлиминации из крови 16 часов. Кратность назначения 3 раза в день.

При снижении уровня белка в крови и при печеночной недостаточности увеличивается опасность кумуляции данного препарата в организме.

Взаимодействие. Желательными являются комбинации карбеноксолона с тиазидными диуретиками (уменьшается задержка натрия) и препаратами калия (компенсируется повышенное выведение названного иона). Спиронолактон (калийсберегающий диуретик) тоже задерживает ион калия в организме, но одновременно конкурирует с карбеноксолоном за рецепторы и уменьшает его терапевтический (противоязвенный) эффект. Может быть опасна комбинация карбеноксолона с сердечными гликозидами.

Нежелательные эффекты связаны с наличием у карбеноксолона минералокортикоидной активности: *отеки, увеличение массы тела, повышение артериального давления, мышечная слабость, анорексия* и т. п.

МИЗОПРОСТОЛ (*цитотек*)

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Препарат является синтетическим аналогом простагландина E₁. Известно, что слизистая оболочка желудка продуцирует собственные простагландины, которые повышают секрецию слизи и бикарбонатов, увеличивают скорость репликации клеток слизистой оболочки, а также ингибируют образование соляной кислоты и улучшают кровоток в системе сосудов слизистой оболочки желудка. Поддержание адекватного кровотока не только обеспечивает доставку тканям кислорода и питательных веществ, но также позволяет удалять ионы водорода, легко проникающие из просвета желудка в поврежденные или ишемизированные ткани слизистой оболочки.

Особенно значимый гастропротективный эффект мизопростол проявляет в предупреждении и несколько меньше при лечении медикаментозных язв, возникающих после применения нестероидных противовоспалительных средств или глюкокортикоидов, которые нарушают синтез простагландинов (см. гл. 7 «Клинико-фармакологическая характеристика противовоспалительных препаратов»).

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь во время еды. Действие развивается обычно через 30 минут после приема и продолжается около 3 часов. Кратность назначения 3–4 раза в день (последнюю дозу принимают незадолго до сна). Элиминация осуществляется главным образом с мочой. При заболеваниях почек необходимо уменьшить дозу.

Нежелательные эффекты: *диарея, боли в животе, тошнота, артериальная гипо- или гипертензия, нарушения менструального цикла, при беременности – возможен аборт; редко – кожная сыпь, отеки, сонливость.*

Близкими к мизопростолу по своей клинико-фармакологической характеристике являются следующие препараты: *арбапростил, риопростил, энпростил, тримопростил, орнопростил* и *розопростил*. Следует отметить, что узкий терапевтический диапазон всех синтетических простагландинов, и в связи с этим легко возникающие даже при небольших увеличениях их доз осложнения (диарея, боли в животе), резко ограничивают широкое применение этих активных лечебных препаратов (особенно в амбулаторной практике) и не дают оснований рассчитывать на расширение клинического опыта в их использовании.

СУКРАЛЬФАТ (*вентер, ульцермин, улькогант*)

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Препарат является алюминиевой солью сульфированных дисахаридов, имеющих сходную химическую структуру с гепарином, но лишенных антикоагулянтных свойств.

Главное в гастропротективном действии сукральфата – формирование защитного барьера, препятствующего повреждающему действию кислоты пепсина и солей желчных кислот. Этот эффект объясняется способностью препарата в кислой среде желудка полимеризоваться. Пастообразный полимер обладает очень высокой вязкостью. Образующийся полианион со множеством свободных отрицательных зарядов взаимодействует с положительно заряженными ра-

дикалами белков эрозированных и язвенных поверхностей слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Защитный слой сравнительно стабилен и сохраняется в желудке до 8, а в дуоденуме – около 4 часов.

Кроме того, сукральфат активирует простагландиновую систему и адсорбирует пепсин и желчные кислоты.

Сукральфат способствует заживлению эрозий и язв на слизистой оболочке преимущественно желудка, устраняет симптомы заболевания, оказывает слабое противорецидивное действие.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь до еды и на ночь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Его биодоступность очень низкая. Однако существуют наблюдения, что у больных с хронической почечной недостаточностью концентрация алюминия в крови при курсовом приеме сукральфата может нарастать. Кратность назначения 4 раза в сутки.

Взаимодействие. При одновременном приеме сукральфат может снижать биоусвояемость тетрациклинов, дифенина, дигитоксина и циметидина. В связи с этим при необходимости совместного назначения таких средств следует принимать их с интервалом не менее 2 часов.

При необходимости препарат может сочетаться с антацидами, однако учитывая, что соляная кислота необходима для его активации, антациды нельзя назначать в течение 30 минут (а лучше 1 часа) до и после сукральфата.

Нежелательные эффекты: *расстройство функции кишечника (чаще обстипация), сухость во рту; редко – тошнота, дискомфорт в эпигастральной области, зуд.*

8.1.4. РЕПАРАНТЫ

В данную группу лекарственных средств входят препараты, способные ускорить процесс заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Они сохраняют сосочковую зону слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Подобным эффектом отчасти обладают и некоторые названные препараты.

Репаранты в основном применяют после достижения ремиссии; в случаях, резистентных к обычным методам лечения (при длительно не рубцующихся язвах, особенно в желудке), – чаще у людей пожилого возраста.

Механизм действия репарантов изучен недостаточно. Известно, что многие из них увеличивают синтез белков, способствуют делению клеток, подавляют свободно-радикальные реакции, улучшают микроциркуляцию (за счет стимуляции местного синтеза простагландинов), уменьшают выход лизосомальных ферментов и т. д.

Репаранты используют не только при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Их назначают при любых вяло заживающих ранах, эрозиях, ожогах, отморожениях, пролежнях, трансплантации, переломах костей; препараты стимулируют клеточные и гуморальные факторы защиты; активизируют эритро- и особенно лейкопоэз. Репаранты облегчают период реконвалесценции после тяжелых травм, инфекций, операций.

К числу репаративных относят *метиурацил, ксимедон, пентоксил, этаден*. Эти препараты главным образом активируют протеинсинтез. Терапевтический эффект связан с влиянием на метаболизм нуклеиновых кислот. Их опасно назначать больным с новообразованиями.

Довольно широко в качестве репаративных применяют анаболические стероиды (*метандростенолон, ретаболил* и другие). Эти препараты получены на базе мужских половых гормонов. Их андрогенное действие минимально при сохранении анаболического влияния на метаболизм белка. При использовании анаболических стероидов азотистый баланс становится положительным, уменьшается выделение мочевины, калия, серы, фосфора. У больных повышается аппетит, увеличивается масса мышц. Для обеспечения эффекта необходима адекватная по белковому, минеральному и витаминному составу диета. Однако при их применении могут возникнуть нежелательные реакции, связанные с их андрогенным действием: нарушение менструального цикла, огрубение голоса, гирсутизм, холестатическая желтуха и др.

В качестве нестероидных стимуляторов метаболических процессов применяют *оротат калия, препараты АТФ*.

Получены положительные результаты при использовании различных биогенных стимуляторов: *солкосерил, экстракта алоэ, сока каланхоэ, апилака, прополиса* и *аллантона*. В качестве репаративных широко назначают масло облепихи и шиповника. Они богаты каротином, каротиноидами, витаминами Е, F, содержат вещества, которые, как полагают, усиливают репаративные процессы.

При комплексной терапии язв желудка и двенадцатиперстной кишки используют *гастрофарм*, который содержит бактериальные тела высушенной болгарской молочнокислой палочки (*Lactobacillus bulgaricus*), биологически активные продукты ее жизнедеятельности и сахарозу.

Необходимо подчеркнуть, что противоязвенное действие репаративных пока строго не доказано и не проверено в многоцентровых многолетних рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях с двойным (или тройным) слепым контролем. Это дает основание к довольно осторожной оценке их терапевтического действия.

8.1.5. АЛЬГИНАТЫ

Альгинаты, как и йод получают из бурых водорослей. В медицинской практике используют препараты – *Гевискон* и *Гевискон форте*. Они являются полисахаридами L-гулуруновой кислоты.

Гевискон выполняет следующие основные функции: препятствует рефлюксу, снижает кислотность, способствует регенерации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, оказывает нормализующее действие на микробиоценоз, а также является прокинетикумом.

Препараты назначают внутрь, по 5-10 мл после приемов пищи и перед сном. Максимальная суточная доза – 40 мл. Попав в желудок гель альгината образует барьер для кислого гастроэзофагеального или щелочного дуоденогастроэзофагеального рефлюксов. Действие гевискона сохраняется 4 часа, а гевискона

форте – более 4 часов. При использовании этих лекарственных средств не нарушается процесс пищеварения под барьером.

Препараты не всасываются в кровь. У детей гевискон разрешен с 6 лет, а гевискон форте с 12 лет. 65% больных отмечают моментальное облегчение состояния после их приема.

Гевискон и гевискон форте можно применять во всех триместрах беременности.

Препараты назначают при разных патологических состояниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся кислотным или щелочным рефлюксом.

Альгинаты содержат много натрия, поэтому их не рекомендуют применять у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек.

8.2. ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА

8.2.1. РВОТНЫЕ СРЕДСТВА

(апоморфин, сироп рвотного корня, натрия хлорид)

Рвота – сложнорефлекторный акт, в котором принимают участие мышцы желудка, брюшной стенки, диафрагмы и др. Она возникает при активации центра рвоты самыми разнообразными стимулами (например, раздражение рецепторов желудка, вестибулярного аппарата), но преимущественно поступлением импульсации от специальной хеморецепторной, так называемой триггерной зоны в продолговатом мозге, возбуждаемой дофамином.

Показания к применению: удаление из желудка ядов или вызвавших отравление пищевых продуктов, особенно в случаях, если нельзя сделать промывание (например, нарушен акт глотания; отравление грибами, ягодами или другими продуктами, не проходящими через зонд; суицид и т. д.).

Следует отметить, что рвоту нельзя (!) вызвать у людей, находящихся в бессознательном состоянии, а также при отравлении бензином, керосином, скипидаром, кислотами, щелочами, фенолом и другими веществами, повреждающими слизистые оболочки. Во время рвоты капельки этих веществ могут попасть в дыхательные пути и вызвать тяжелые их повреждения, которые и могут стать непосредственной причиной гибели.

Рвоту опасно вызывать при отравлении кардиотоксическими хрононегативными ядами, так как усиливается тонус блуждающего нерва и брадикардия.

АПОМОРФИН

Фармакодинамика и фармакологический эффект. Препарат обладает дофаминомиметической активностью. Он вызывает рвоту, стимулируя соответствующий центр опосредовано через влияние на дофаминовые рецепторы триггерной зоны продолговатого мозга. Импульсация, поступающая из рвотного центра, тормозит активность автоматически функционирующих клеток водителя ритма желудка, возникает его угнетение, следствием чего является ретроградное поступление возбуждения к желудку от автоматических клеток водителя ритма двенадцатиперстной кишки, приводя к дуоденально-желудочному

рефлюксу и рвоте. Допускают и прямое угнетающее влияние апоморфина на водитель ритма желудка.

Необходимо подчеркнуть, что сам рвотный центр (и некоторые другие структуры головного мозга) апоморфин угнетает, поэтому при отсутствии эффекта от первой дозы вводить препарат второй раз бессмысленно и опасно.

Фармакокинетика. Препарат назначают под кожу, реже внутримышечно.

Апоморфин быстро поступает в кровь и хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Действие наступает через 2–15 минут. Выводится апоморфин преимущественно почками в виде метаболитов.

Взаимодействие. Нельзя одновременно с апоморфином вводить нейролептики (антагонизм в отношении рвотного действия и синергизм в отношении нежелательных реакций – резкое снижение артериального давления и т. п.). Для предотвращения возможной артериальной гипотензии внутримышечно (в отдельном шприце!) вводят эфедрина гидрохлорид.

Нежелательные эффекты

Сонливость, угнетение дыхания, артериальная гипотензия (особенно выражено угнетение центральной нервной системы у детей до пяти лет, поэтому им этот препарат противопоказан).

Зрительные галлюцинации (чаще возникают у лиц, перенесших в прошлом белую горячку).

Неврологические расстройства (чаще встречаются у лиц с травматической энцефалопатией).

Аллергические реакции (кожная сыпь, зуд и другие).

Концентрированный раствор поваренной соли в теплой воде (2–4 чайных ложки на стакан воды) и сироп рвотного корня (1 чайную ложку), содержащий алкалоид эметин, вызывают рвоту рефлекторно, так как раздражают чувствительные нервы, оканчивающиеся в слизистой оболочке желудка. Их раздражение сопровождается спазмом пилорического сфинктера, что задерживает поступление яда в кишечник. Эффект от этих препаратов возникает в течение 10–15 минут (иногда раньше). Он не сопровождается угнетением центральной нервной системы, поэтому эти препараты можно применять у детей раннего возраста. Причем если рвотный эффект не возникает через 20–30 минут, препараты можно назначить повторно.

Сироп рвотного корня чаще применяют у детей в возрасте до 4–5 лет, так как у них нежная слизистая оболочка желудка легко поддается воздействию разных раздражителей. У взрослых этот препарат может вызвать лишь отхаркивающий эффект или тошноту.

Необходимо подчеркнуть, что сироп готовят перед употреблением, смешивая 1 часть жидкого экстракта рвотного корня и 9 частей простого сахарного сиропа.

8.2.2. ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА ИЛИ АНТИЭМЕТИКИ

К данной группе препаратов относят: *метоклопрамид, хлорпромазин, тиэтилперазин, меклозин, тропisetрон, ондансетрон, гранisetрон* и другие.

Рвота имеет разное происхождение. Нередко она развивается в результате общего токсикоза. Рвота может быть обусловлена различными заболеваниями, лучевой терапией, перевозбуждением лабиринтного аппарата (например, при морской или воздушной болезнях) и т. д.

Поэтому для устранения рвоты, в зависимости от ее происхождения, назначают разные препараты.

МЕТОКЛОПРАМИД (*церукал, реглан*)

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Препарат относят к дофаминолитикам, поэтому он угнетает триггерную зону продолговатого мозга. Кроме того, он непрямохолиномиметик, поэтому повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, устраняя желудочно-пищеводный рефлюкс, усиливает сокращение желудка и кишечника, восстанавливает активность водителя ритма желудка, устраняя тошноту и рвоту.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь после еды, а в тяжелых случаях – парентерально (внутримышечно или внутривенно). Таблетки запивают небольшим количеством воды и не разжевывают. Метоклопрамид быстро всасывается, однако для него характерен эффект «первого прохождения» через печень, в связи с чем биодоступность при приеме внутрь составляет около 75%. Максимальная концентрация в крови создается через 40–120 минут. Препарат быстро распределяется в большинстве тканей, легко проходит гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Период полуэлиминации из крови колеблется в пределах 2–4 часов. Выводится он преимущественно почками в неизменном виде (30%) и в виде метаболитов. Пациентам с нарушениями функции почек требуется коррекция режима дозирования.

Взаимодействие. Метоклопрамид ускоряет всасывание ацетилсалициловой кислоты, ацетаминофена=парацетамола, этанола, сибазона, анаприлина, лития и, наоборот, уменьшает усвоение дигоксина и циметидина.

При одновременном применении метоклопрамида и нейролептиков возможно усиление экстрапирамидных симптомов. Комбинация метоклопрамида с трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминоксидаз и симпатомиметическими средствами может привести к изменению их эффектов.

При сочетании метоклопрамида с антихолинергическими препаратами отмечено взаимное ослабление эффектов.

Нежелательные эффекты

Гиперкинетодистонические явления чаще в мышцах шеи, головы и верхних конечностей (экстрапирамидные расстройства, характерные для паркинсонизма); для снятия этих явлений вводят парентерально кофеин.

Головокружение (вертиго), шум в ушах, чувство дурноты и «провалов», сонливость, очень редко – судороги.

Гинекомастия, галакторея.

Сухость во рту, переходящие спастические боли в животе, диарея.

Показания к применению

1. *Тошнота и рвота*, связанные с наркозом, отравлением лекарственными препаратами (сердечными гликозидами, цитостатиками и т. п.), лучевой терапией, токсикозом беременных (гестозом).

2. *Срыгивание у грудных детей, гастроэзофагальный рефлюкс, пилоропазм.*

3. Новорожденным с низкой массой тела – для стимуляции обычно вялой двигательной активности желудка и кишечника.

4. Многократная рвота, тошнота у тяжелых кардиологических больных (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность).

5. Язвенная болезнь желудка. Метоклопрамид способствует заживлению дефектов слизистой оболочки желудка при длительном применении (в течение 1–2 месяцев). Эффект препарата возможно связан с уменьшением времени воздействия кислотно-пептического фактора на слизистую оболочку, а также с торможением заброса желчи в желудок.

6. Препарат нашел применение как средство, облегчающее и улучшающее рентгенодиагностику заболеваний желудка и тонкой кишки.

Оценка эффективности и безопасности производится с учетом улучшения состояния больного и отсутствия симптомов нежелательных реакций.

По перечисленным показаниям также назначают близкие к метоклопрамиду другие прокинетики: *домперидон (мотилиум)*, *итоприд (ганатон)*, *тримебутин (тримедат)*, и т. п. Следует подчеркнуть, что эти препараты плохо проникают через гематоэнцефалический барьер и слабо блокируют дофаминовые рецепторы в «центральной» нервной системе, поэтому их прием значительно реже приводит к возникновению центральных нежелательных эффектов. В литературе их называют прокинетиками (гастрокинетиками) 2-го поколения.

ХЛОРПРАМАЗИН (аминазин)

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Препарат, как и вышеозначенные, относят к дофаминолитикам. Одновременно он является адренолитиком, поэтому предупреждает и устраняет спастическое действие катехоламинов на пилорический сфинктер у детей раннего возраста. Хлорпромазин обладает слабым М-холинолитическим эффектом. Препарат вызывает противорвотное, антипсихотическое и седативное действие.

Фармакокинетика. Хлорпромазин назначают внутримышечно, внутривенно и внутрь. Биодоступность из желудочно-кишечного тракта около 30%, большая часть препарата подвергается пресистемной элиминации в печени. В связи с этим введение препарата инъекционным путем значительно эффективнее, чем прием внутрь. Связывание с белками плазмы крови более 95%. При внутримышечном введении или при приеме внутрь максимальная концентрация в крови возникает через 2–4 часа. Для препарата характерна резко выраженная вариабельность создаваемого в крови уровня его при введении одной и той же дозы разным больным. Кроме того, даже у одного и того же больного в течение суток концентрация хлорпромазина в крови может изменяться в 5–10 раз, что, однако, не сказывается на лечебном эффекте препарата как противорвотного или антипсихотического средства, но влияет на выраженность нежелательных реакций. У препарата большой объем распределения (более 20 л/кг).

В печени образуется более 60 разных метаболитов хлорпромазина, только менее 1% препарата выводится с мочой в неизменном виде, остальное – в виде продуктов биотрансформации.

Взаимодействие. Препарат потенцирует депримирующее действие лекарств, угнетающих центральную нервную систему, а также эффекты М-холино- и альфа-адреноблокаторов.

Хлорпромазин может извращать антигипертензивное действие клофелина, гуанетидина и метилдофы. Литий и антациды тормозят всасывание, а дифенин и имипрамин – биотрансформацию хлорпромазина.

Нежелательные эффекты

1. *Артериальная гипотензия.*
2. *Экстрапирамидные расстройства (акинеторигидный или гиперкинсторигидный синдром).*
3. *Судорожный синдром.*
4. *Аллергические реакции со стороны кожи и слизистых оболочек, отек лица, фотосенсибилизация кожи.*
5. *Желтуха.*
6. *Агранулоцитоз.*
7. *Гинекомастия.*
8. *При длительном применении – помутнение роговицы и хрусталика.*
9. *При попадании препарата на кожу и слизистые оболочки и под кожу возникает раздражение; внутримышечные инъекции часто осложняются развитием инфильтратов, а внутривенное введение – тромбофлебитами.*

Показания к применению. *Пилороспазм у детей раннего возраста (1–2 месяцев жизни), проявляющийся срыгиваниями и рвотами, сопровождающийся отставанием ребенка в прибавках массы тела.*

Применяют хлорпромазин для предупреждения и прекращения тошноты и рвоты, при лучевой терапии и химиотерапии злокачественных новообразований; при оперативных вмешательствах; рвоте беременных и т. п.

Оценка эффективности и безопасности хлорпромазина производится с учетом состояния больного, исчезновения срыгиваний и рвот, наличия нежелательных реакций.

ТИЭТИЛПЕРАЗИН – тоже фенотиазиновый нейролептик, как и хлорпромазин, однако он не обладает выраженной седативной активностью, не вызывает сильных экстрапирамидных нарушений и в то же время оказывает более сильное противорвотное действие.

М-ХОЛИНОЛИТИКИ* И ГИСТАМИНО₁-ЛИТИКИ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ (*димедрол*) используют при перевозбуждении лабиринтного аппарата в качестве противорвотных средств (например, воздушная или морская болезнь, болезнь Меньера, вегетососудистая дистония, расстройство мозгового кровообращения и т. п.). Эти препараты блокируют М-холино- или гистаминовые₁ рецепторы непосредственно в рвотном центре, а также в периферических лабиринтных структурах. Клинико-фармакологическую характеристику этих препаратов см. в гл. 12.5 и 14.

МЕКЛОЗИН (*бонин*) обладает одновременно и антигистаминными и антихолинэргическими свойствами. Препарат в виде таблеток (обычных или для жевания) назначают профилактически за 1 час до путешествия, он имеет боль-

* Чаще применяются таблетки *Аэрон*, в состав которых входят 2 алкалоида, содержащихся в красавке, белене, дурмане и скополни: гиосциамин (левовращающий изомер атропина) и скополамин.

шую продолжительность действия (до 24 часов), поэтому его назначают 1 раз в сутки. Период полувыведения составляет около 6 часов.

При одновременном приеме с другими средствами, угнетающими центральную нервную систему, включая барбитураты, транквилизаторы, седативные препараты, этанол, может наблюдаться усиление депримирующего их действия. Ингибиторы моноаминоксидазы (пиаламид и др.) продлевают и усиливают антихолинергические эффекты меклозина.

Из нежелательных реакций описаны: сонливость, сухость во рту, утомляемость, нарушение зрения, иногда – рвота. При передозировке у пожилых людей может развиваться артериальная гипотензия, у детей более вероятно возникновение антихолинергических эффектов и стимуляция центральной нервной системы (галлюцинации, судороги). Специфического антидота для лечения передозировки меклозина нет. В этом случае назначают симптоматическое и поддерживающее лечение.

Препарат применяют профилактически или как симптоматическое средство для устранения тошноты, рвоты и головокружения при лабиринтных и вестибулярных нарушениях, а также при беременности и лучевой терапии.

АНЕСТЕЗИН – местный анестетик; оказывает противорвотный эффект, так как подавляет чувствительные рецепторы корня языка (раздражаемые во время бронхоскопии, фиброгастроскопии и пр.) и слизистой оболочки желудка (раздражаемые, например, диэтиловым эфиром, проглоченным вместе со слюной во время наркотизирования больного и т. п.) за счет снижения проницаемости мембран для ионов натрия, калия и кальция.

ТРОПИСЕТРОН (*навобан*)

Фармакодинамика. Препарат является селективным блокатором периферических (пищеварительный тракт) и центральных (ствол головного мозга – область пострема) серотониновых₃-рецепторов. Препарат блокирует рвотный рефлекс (и сопровождающее его ощущение тошноты), вызываемый химиотерапевтическими противоопухолевыми средствами, стимулирующими выброс серотонина из энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно и принимают внутрь натощак (за 1 час до завтрака), запивая водой. Он быстро (период полуабсорбции в среднем около 20 минут) и практически полностью (более чем на 95%) всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема через рот максимальная концентрация в крови достигается через 2–3 часа. Связывание с белками плазмы составляет 70%. Объем распределения равен 7,9 л/кг.

В скорости элиминации трописетрона у разных больных наблюдаются существенные различия. У лиц с высоким уровнем биотрансформации в печени около 8% препарата выделяется с мочой в неизменной форме и около 70% в виде метаболитов (фармакологически малоактивных). У пациентов с низким уровнем биотрансформации более высокий процент препарата выделяется с мочой в неизменном виде. С калом выделяется около 15% введенной дозы в виде метаболитов. У больных с заболеваниями печени и почек не требуется коррекции режима дозирования.

Выводится трописетрон из организма медленно, продолжительность действия составляет около 24 часов, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки (первый день внутривенно, а затем перорально).

Взаимодействие. Индукторы печеночной монооксигеназной системы (фенobarбитал, дифенин, рифампицин и другие) снижают концентрацию трописетрона в плазме крови.

Трописетрон не следует вводить в одном шприце с другими препаратами.

Одновременное назначение трописетрона позволяет увеличить дозу цитостатиков и добиться лучшего противоопухолевого эффекта.

Нежелательные эффекты. Головная боль, запоры, режс – головокружение, недомогание, боли в животе, диарея, повышение активности печеночных аминотрансфераз в крови, а также возможны коллапс (у больных артериальной гипертензией, наоборот, повышение артериального давления), остановка сердечной деятельности, зрительные галлюцинации, кожная сыпь.

Показания к применению

Предотвращение тошноты и рвоты, вызванных противоопухолевой лучевой и/или эметогенной химиотерапией; профилактика и лечение послеоперационной тошноты и рвоты.

Близко к трописетрону по своей клинико-фармакологической характеристике стоят *ондансетрон (зофран)* и *гранисетрон (китрил)*. Однако у гранисетрона активность больше, а у ондансетрона меньше, чем у трописетрона. Кроме того, ондансетрон назначают чаще (2–3 раза в день), чем названные антиэметики.

Оценка эффективности и безопасности трописетрона и других противорвотных средств – см. метоклопрамид.

8.2.3. СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

(лактоулоза = нормазе = дюфалак, магния сульфат, натрия сульфат, фенолфталеин, изафенин, гутталакс, бисакодил, касторовое и вазелиновое масло, корень ревеня, кора крушины, листья сенны, агар, отруби, макрогол 4000 = форлакс, мукофальк, пруклоприд = резолор и др.)

Запор (constipatio, синоним: obstipacia, дословный перевод – скопление) – задержка акта дефекации менее 3 раз в неделю (ссть мнение отечественных гастроэнтерологов – менее 7 раз в неделю).

Причины запора могут быть *органические* (аномалии кишки, воспалительные заболевания, опухоль и т.п.), но чаще (в 95% случаев) врач имеет дело с *функциональными* причинами (психогенными, алиментарными, гиподинамическими, режимными, лекарственными и т.п.). **Запор приводит** к усугублению дисбиоза, является причиной диспепсии, воспаления, колоректального рака, дивертикулеза, полипоза, геморроя, варикоза, ожирения, желчнокаменной болезни, сердечно-сосудистых заболеваний, психосоматических нарушений и т.д.

Главная цель назначения слабительных препаратов при запоре – наладить циркадианный ритм дефекации (!!).

Требования, предъявляемые к идеальному слабительному средству: должно вызывать контролируемый, обильный, мягкий, безболезненный стул; не должно раздражать слизистую оболочку ЖКТ: не должно нарушать процессы

пищеварения и всасывания в просвете кишечника; не должно провоцировать нарушения электролитного баланса; не должно всасываться из кишечника; не должно обладать гепатотоксичностью и мутагенностью; должно сохранять эффективность и безопасность при длительном применении.

К сожалению большинство слабительных препаратов при длительном применении, необходимом для налаживания циркадианного ритма дефекации, вызывают **нежелательные эффекты**: мальабсорбция (потеря электролитов, витаминов и т.п.), дегидратация; запор, повреждение нейронов толстой кишки, нарушение нервно-мышечной передачи; диспепсия; рефлекторный спазм гладкой мускулатуры (в том числе матки); угнетение ЦНС (дыхательного и сосудодвигательного центров); обтурационная пневмония; гепатотоксичность, нефротоксичность; канцерогенез, тератогенное действие.

Слабительные средства **нельзя назначать** при: кишечной непроходимости, синдроме острого живота, воспалительных заболеваниях кишечника, токсическом мегаколоне, перфорации или риске перфорации кишки, кровотечении из ЖКТ и при спастическом запоре.

Существует классификация слабительных средств по механизму действия, но большого практического значения она не имеет.

Слабительные средства делят на: 1) Раздражающие (*сенна, крушина, бисакодил, касторовое масло* и др.); 2) Осмотические (*лактолоза, форлак, сульфат магния* и др.); 3) Объемные (*мукофальк, отруби* и др.); 4) Размягчающие (*вазелиновое масло* и др.); 5) Прокинетики (*прукалоприд = резолор* и др.).

Клинико-фармакологическая характеристика некоторых слабительных препаратов

ЛАКТУЛОЗА (нормазе, дюфалак)

Фармакодинамика. Лактулоза – синтетическая клетчатка, дисахарид, полученный из лактозы. Она является субстратом жизнедеятельности сахаролитической микрофлоры. Препарат не расщепляется пищеварительными ферментами и в неизменном виде достигает толстого отдела кишечника, где под действием сахаролитических бактерий (бифидо-, лактобактерий, энтерококков) распадается на моносахариды – фруктозу и галактозу. Это способствует повышению осмотического давления в толстой кишке (примерно в 4 раза). Вслед за этим увеличивается объем и изменяется консистенция содержимого кишки, усиливается перистальтика кишечника.

В дальнейшем моносахара превращаются в низкомолекулярные короткоцепочечные жирные кислоты (молочную, уксусную, масляную, пропионовую), которые снижают pH (примерно до 4,5) содержимого толстой кишки, что еще больше усиливает тонические и пропульсивные сокращения гладкой мускулатуры кишечника.

Вышеназванные эффекты способствуют угнетению роста и размножению, а также выведению с калом условно-патогенных и болезнетворных (сальмонелл, шигелл, иерсиний и др.) и, наоборот, активизации полезных микробов. Короткоцепочечные жирные кислоты усиливают регенерацию кишечного эпителия и улучшают его трофику.

Кроме того, лактулоза участвует в снижении концентрации аммиака в тонком и толстом отделах кишечника за счет уменьшения небактериального глутаминзависимого его образования, и всасывания, а также за счет увеличения его усвоения сахаролитической флорой в качестве источника азота, для синтеза собственного белка. Следует также отметить, что угнетение условно-патогенной флоры (бактероидов, протей, клостридий, эшерихий, энтеробактера и др.) приводит к уменьшению образования не только аммиака, но и других токсинов – меркаптанов, индолов, фенолов, аминов, сероводорода и т.п.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь, он не всасывается из желудочно-кишечного тракта и не взаимодействует с лекарствами и компонентами пищи, находящимися в нем.

Лактулозу выпускают в полиэтиленовых флаконах емкостью 200, 500 и 1000 мл с завинчивающимися крышками. К флакону прилагается мерный стаканчик с делениями на 2,5; 5; 10; 15; 20; 25 и 30 мл.

При лечении запоров препарат назначают внутрь 1 раз в сутки утром во время еды.

Режим дозирования:

Возраст	Начальная доза	Поддерживающая доза
Взрослые	15-45 мл	10-25 мл
Дети 7-14 лет	15 мл	10 мл
Дети 3-4 года	5-10 мл	5-10 мл
Дети до 3 лет	5 мл	5 мл

Как правило, доза может быть снижена после двух дней приема в зависимости от потребности больного.

При лечении дисбиоза кишечника доза должна быть подобрана таким образом, чтобы не вызывать учащение стула. Обычно она составляет 3-5-7 мл в сутки.

При лечении печеночной энцефалопатии препарат вначале назначают внутрь по 30-50мл 3 раза в день. Затем переходят на индивидуально подобранную поддерживающую дозу, так чтобы мягкий стул был максимально 2-3 раза в день, а показатель рН стула – в пределах 5,0–5,5.

Показания к применению: запор, дисбиоз, печеночная энцефалопатия.

Лактулоза практически единственный препарат, способный не просто вызвать мягкий послабляющий эффект, но и наладить циркадианный ритм дефекаций. Лактулоза способствует росту нормальной микрофлоры в кишечнике, восстановлению нормального ритма работы кишечника, препарат не имеет противопоказаний для применения (в том числе его можно назначать беременным), не вызывает привыкания и синдрома отмены.

МАГНИЯ СУЛЬФАТ и НАТРИЯ СУЛЬФАТ.

Фармакодинамика. Препараты повышают осмотическое давление в просвете кишечника, что задерживает всасывание воды (принятой с лекарством и содержащейся в кишечном секрете), увеличивает объем кишечного содержимого, который вызывает растяжение кишки и рефлекторно стимулирует перистальтику. К тому же при повышении осмотического давления в просвете тон-

кой кишки увеличивается секреция ее слизистой оболочкой холестикинина, который не только усиливает перистальтику кишечника, но и увеличивает кровоток в желудочно-кишечном тракте, повышает секрецию пищеварительных соков, расслабляет сфинктер Одди, усиливает сокращение желчного пузыря и повышает ток желчи в кишечник.

Фармакокинетика. Препараты в качестве слабительных средств назначают внутрь натощак. Солевые слабительные действуют на всем протяжении кишечника, но главным образом — в тонкой кишке. Эффект наступает лишь через 4–6 часов после приема препарата, так как гипертонические растворы вызывают спазм пилорического отдела желудка, замедляя поступление соли в кишечник и задерживая появление слабительного эффекта. Для получения более быстрого эффекта солевые слабительные должны быть приняты в изотоническом растворе: дозу препарата надо растворить в половине стакана воды и запить стаканом воды.

У детей младшего возраста возможно всасывание небольшого количества слабительных солей. При этом их почки медленно выводят соли, поэтому существует опасность их кумуляции. Необходимо соблюдать осторожность при применении солевых слабительных средств у детей с сердечной или почечной недостаточностью.

Взаимодействие. Соли кальция являются антагонистами и антидотами при отравлении магния сульфатом.

При отравлении растворимыми солями бария дают внутрь магния сульфат.

При одновременном назначении магния сульфата с антигипертензивными средствами, миорелаксантами и препаратами, угнетающими ЦНС, возникает синергизм.

Нежелательные эффекты.

– Системное действие ионов магния приводит к угнетению структур мозга, регулирующих дыхание и сосудистый тонус, расслаблению гладких мышц сосудов и снижению артериального давления.

Магния сульфат может вызвать седативный или снотворный эффект, нарушить нервно-мышечную передачу или сократительную деятельность сердца.

– Внеклеточная дегидратация организма; особенно опасна у детей младшего возраста (до 1 года).

– Нарушение усвоения ингредиентов пищи и одновременно назначаемых лекарственных средств.

Показания к применению. Эти препараты используют для получения сильного однократного слабительного эффекта (например, при остром отравлении, вместе с противоглистными препаратами и т. д.). У детей и больных с заболеваниями почек предпочтение следует отдать натрию сульфату.

Следует отметить, что назначение солевых слабительных надо сочетать с приемом адекватного количества жидкости.

ФЕНОЛФТАЛЕИН (пурген)

Фармакодинамика. Препарат ингибирует Na^+ , K^+ -АТФазу слизистой оболочки толстой кишки, тем самым нарушая всасывание из нее натрия и воды, а также способствует активности кальция в ее гладких мышцах.

Фармакокинетика. Препарат применяют внутрь до еды, он растворяется в щелочной среде кишечника в присутствии желчных кислот. Только 15 % при-

нятого фенолфталеина всасывается в кровь, большая часть препарата остается в просвете кишечника. Слабительный эффект развивается через 6–8 часов после приема фенолфталеина. Всосавшийся препарат частично элиминируется с мочой, окрашивая ее в красный цвет при щелочной реакции мочи, а частично выводится с желчью в кишечник, где подвергается энтерогепатической циркуляции. Последняя обеспечивает 2–3-дневную продолжительность диарейного действия. Назначают 1 раз в день (иногда 2), на ночь.

Взаимодействие. Одновременно с фенолфталеином необходимо назначать препараты калия (предупреждение осложнений).

Нежелательные эффекты.

- Кишечные колики.
- Сердцебиение, иногда коллапс.
- Нарушение дыхания.
- Аллергические реакции (от кожных сыпей до тяжелого анафилактического шока) при повторном использовании препарата.
- Раздражающее действие на почки.
- Гипокалисемия и гипокалигемия, сопровождающиеся мышечной слабостью, запорами, парезом мочевого пузыря, анорексией, угнетением рефлексов, нарушением сердечной деятельности.

Показания к применению. Хронические запоры. Детям до 3 лет фенолфталеин лучше не назначать из-за опасности возникновения нежелательных реакций. В последние годы препарат практически исчез из медицинской практики.

Близкими к фенолфталеину по своей клинико-фармакологической характеристике, но более безопасными являются *изафенин*, *гутталакс* и *бисакодил*.

КАСТОРОВОЕ МАСЛО

Получают из семян клещевины.

Фармакодинамика. Под влиянием панкреатической липазы в двенадцатиперстной кишке касторовое масло расщепляется на глицерин и рициноловую кислоту. Рициноловая кислота нарушает процесс активного всасывания воды и электролитов в тонкой кишке и стимулирует секрецию жидкости, увеличивая объем содержимого в кишечнике. Глицерин же «смазывает» поверхность слизистой оболочки, облегчая продвижение кишечного содержимого.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь натощак. Касторовое масло неприятно на вкус, поэтому его применяют охлажденным и в смеси с фруктовыми соками или молоком. Слабительный эффект развивается через 5–6 часов (иногда раньше).

Взаимодействие. Одновременно с касторовым маслом нельзя (!) назначать экстракт мужского папоротника и другие высокотоксичные жирорастворимые препараты. Оно противопоказано при отравлениях жирорастворимыми ядами (керосином, бензином, четыреххлористым углеродом, бензолом, фосфором и т. п.). Частое применение данного препарата должно сопровождаться профилактическим назначением препаратов калия.

Нежелательные эффекты.

- Умеренные спастические боли в животе.
- Рефлекторное сокращение мускулатуры матки.
- Мальабсорбция.

— Гипокалиемия и гипокалигистия.

Показания к применению. Эпизодические запоры и прием препарата перед рентгенологическим исследованием кишечника.

ВАЗЕЛИНОВОЕ МАСЛО

Это очищенная фракция нефти, получаемая после отгонки керосина.

Фармакодинамика. Препарат обволакивает, «смазывает» слизистую оболочку кишечника, ускоряя продвижение по нему пищевых и каловых масс, обладает размягчающим действием. Вазелиновое масло преимущественно влияет на тонкий отдел кишечника.

Фармакокинетика. После приема внутрь вазелиновое масло не всасывается. Препарат назначают 1–2 раза в день.

Взаимодействие. Рекомендуют комбинировать с препаратами калия и витаминами для предупреждения осложнений.

Нежелательные эффекты.

— Нарушение процесса пищеварения.

— Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов.

— Гипокалиемия и гипокалигистия.

— Препарат может пройти через анальный сфинктер и загрязнить белье.

— Всасываясь, вазелиновое масло проникает в различные ткани и образует чужеродные гранулемы.

— При непреднамеренной аспирации возможна липидная пневмония.

— Канцерогенез.

Показания к применению. Хронические запоры и отравления жирорастворимыми ядами. Последнее показание объясняется тем, что вазелиновое масло, являясь хорошим растворителем жирорастворимых веществ, практически не всасывается в кишечнике, в отличие от растительных масел (например, касторового). Кроме слабительного действия при таких отравлениях, вазелиновое масло полезно тем, что, введенное перед промыванием желудка, оно предотвращает попадание мельчайших капель ядов в дыхательные пути.

ПРЕПАРАТЫ РАСТЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ АНТРАГЛИКОЗИДЫ

(корень и корневище ревеня, кора крушины, листья сенны)

Фармакодинамика. Несахарной частью антрагликозидов являются эмодин (триоксиметилантрахинон), хризофановая кислота (диоксиметилантрахинон) и другие производные антрахинона, которые вызывают сокращение гладкой мускулатуры толстой кишки за счет раздражения ее интерорецепторов. Препараты практически не влияют на мускулатуру тонкого отдела кишечника, поэтому они не нарушают пищеварение и всасывание.

Фармакокинетика. Препараты назначают внутрь на ночь. Целые молекулы антрагликозидов всасываются в тонком отделе кишечника, экскретируются в толстой кишке, где под влиянием ферментов микрофлоры расщепляются с освобождением агликонов, вызывающих фармакологический эффект. Прием готового агликона эффекта не вызывает, так как он подвергается инактивации в тонкой кишке.

Слабительный эффект развивается через 8–10 часов после приема.

Производные антрахинона, выделяющиеся с мочой, потом или с молоком у кормящих матерей, окрашивают их в желто-коричневый (в кислой среде) или в красный (в щелочной среде) цвет.

Взаимодействие. Препараты, содержащие антрагликозиды, рекомендуют комбинировать с препаратами калия.

Нежелательные эффекты. При длительном применении препаратов данной группы возникают гипокалиемия и гипокалигистия, повреждение слизистой оболочки и даже мышечного слоя кишечника (главным образом прямой кишки), появляются хронические запоры, а также тяжелые нарушения функции печени.

Производные антрахинона, выделяющиеся с молоком, вызывают диарею у детей.

Показания к применению. Хронические атонические запоры и для облегчения дефекации при геморрое, трещинах прямой кишки и синдроме раздраженной толстой кишки.

Следует подчеркнуть, что в малых дозах препараты из корня ревеня и коры крушины оказывают вяжущее действие, уменьшающее перистальтику кишечника. Их вяжущее действие обусловлено присутствием таногликозидов, которые, связываясь с белками, осаждают их, образуя осадок, защищающий рецепторы слизистой оболочки кишечника.

СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ОБЪЕМ СОДЕРЖИМОГО КИШЕЧНИКА (наполнители)

К данной группе препаратов относят: *агар, отруби, макрогол-4000 = форлакс, мукофальк.*

Фармакодинамика. Эти препараты не всасываются и увеличивают объем неперевариваемого остатка. Они абсорбируют воду и набухают, таким образом представляют собой механический раздражитель, так как вызывают растяжение кишечника и способствуют эвакуации его содержимого.

Фармакокинетика. После приема внутрь названные препараты не всасываются. Их необходимо разводить и запивать достаточным количеством воды. Действие препаратов развивается через 12–24 часа (иногда позже) после приема.

Агар – содержит нерастворимую гемицеллюлозу. При контакте с водой агар образует гель.

Отруби – побочный продукт обработки пшеницы, содержащий до 20 % целлюлозы.

Макрогол-4000 (форлакс) – высокомолекулярное вещество, представляющее собой длинные линейные полимеры, которые с помощью водородных связей способны удерживать молекулы воды.

Мукофальк – см. раздел 8.6.1.

Взаимодействие. При недостаточной эффективности наполнители нужно комбинировать со слабительными средствами из группы препаратов растений, содержащих антрагликозиды (например, корень ревеня и др.).

Показания к применению. Запоры у больных с синдромом раздраженной кишки.

ПРУКАЛОПРИД (*резолор*) относят к энтерокинетикам. Это новый препарат, он предложен в качестве альтернативы ранее активно применяемым прокинетикам (цизаприду, тегасероду и т.п.), которые оказались небезопасными. Прукалоприд – высокоселективный серотониномиметик, влияющий на серотониновые рецепторы 4-го типа, находящиеся на нейронах стенки толстого отдела кишечника. На первую дозу препарата эффект развивается через 2,5 часа, затем у каждого пациента на прием препарата устанавливается свой ритм дефекации. К пружкалоприду не развивается привыкание, поэтому его можно принимать долго не меняя дозу (1 таблетка один раз в день, независимо от приема пищи). На первую дозу препарата может возникнуть: тошнота, боль в животе, головная боль, диарея. Со 2-го дня приема – риск возникновения нежелательных эффектов на уровне плацебо. Прукалоприд рекомендован при функциональных хронических запорах. В России препарат пока не зарегистрирован.

8.2.4. ОБСТИПАЦИОННЫЕ (АНТИДИАРЕЙНЫЕ) СРЕДСТВА:
энтеросорбенты (*смекта, неосмектин, холестирамин, уголь активированный, энтеросорб, энтеродез, микросорб П, полифепан* и др.);
специальные опиатоподобные препараты
(*лоперамид, дифеноксилат*) и другие

Выделяют 3 основных формы диарей: инвазивная (экссудативная), водянистая (секреторная) и осмотическая.

Инвазивная: эксикоз – изотонический (сознание угнетено – сомнолентность, пульс↑↑, АД↓↓, тургор кожи↓). Этиология – диареегенные микробы.

Водянистая: эксикоз – изотонический/соледефицитный (сознание резко угнетено – кома, пульс ↑↑, АД ↓↓↓, тургор кожи ↓↓). Этиология – антибиотики, Клостридии, Клебсиеллы и другие микробы.

Осмотическая: эксикоз – вододефицитный (сознание возбуждено, пульс ↓, АД ↓, тургор кожи – эластичный). Этиология – вирусы (иногда бактерии).

Антидиарейные средства (*регидратирующие солевые растворы: Регидрон, Гастролит, Глюкосолан, Цитроглюкосалан* и др., а при выраженном обезвоживании и анурии – вводят бессолевые растворы; *пробиотики: Бион 3, Линекс, Энтерол* и др.; а также **энтеросорбенты** и **специальные опиатоподобные препараты**) применяют при диареях инфекционного и неинфекционного (погрешности в диете, перво-психические расстройства и т. п.) происхождения.

При инфекционной диарее противoinфекционные средства должны быть обязательно назначены в следующих случаях: тяжелое течение (стул более 15-20 раз в сутки), дизентерия, холера, брюшной тиф, амебиаз, генерализованные формы болезни, дети младшего возраста с неблагоприятным преморбитным фоном, коморбитные больные.

При бактериальной этиологии диареи используют: фуразолидон, нифуроксазид, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины 3-его поколения; реже-другие препараты.

В случаях псевдомембранозного колита применяют метронидазол или/и ванкомицин (обязательно внутрь), при их неэффективности – линезолид; при геморрагическом колите – фторхинолоны.

При вирусной (рота-, торо-, адено-, калици- и др. вирусы) этиологии диареи используют: циклоферон, комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) или кипферон, интерфероны (реаферон, виферон), лактоглобулин и другие препараты.

Следует отметить, что установить причину диареи практически очень сложно. Поэтому в легких и средней тяжести случаях острой диареи любого генеза, как правило, у больных не применяют этиотропные (антибактериальные и противовирусные) средства, им назначают регидратирующие препараты, пробиотики (см. Главу 9), энтеросорбенты и специальные опиатоподобные препараты.

ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ

Смекта и неосмектин

Препараты по химической структуре являются диоктаэдрическим смектитом. Назначают внутрь, предварительно разведя содержимое пакетика в воде.

Фармакодинамика. Препараты обладают способностью сорбировать на своей поверхности патогенные вирусы, бактерии, токсины, аллергены, желчные кислоты, непереваренные углеводы и газы. Кроме того, они усиливают защитные свойства муцинового слоя кишечника.

Смекта и неосмектин в отличие от других энтеросорбентов (активированный уголь, карболен, микросорб П, полифепан, лигносорб, лактофильтрум, энтеродез, энтеросорб, энтеросгель и др.) обладают следующими преимуществами:

1) высокой селективностью; они избирательно адсорбируют патогенные вирусы, бактерии, токсины, аллергены, газы и т.п.; благоприятно влияют на микробиоценоз кишечника

2) высокой адсорбционной и обменной емкостью (за счет огромной площади поверхности и особого строения этих препаратов)

2) усиливают защитные свойства муцинового слоя кишечника (преэпителиального барьера желудочно-кишечного тракта)

4) практически полностью эвакуируются из кишечника; высоко безопасны

5) низкой десорбцией веществ в процессе их эвакуации

б) удовлетворительными органолептическими свойствами.

Энтеросорбенты назначают с первых часов диареи; продолжительность курса терапии составляет 3-5-7 дней и более; лечебная доза препаратов на протяжении всего курса терапии не меняется.

Энтеросорбенты не следует принимать одновременно и в первые 2 часа после приема других лекарственных средств.

Нежелательные эффекты: рвота, запоры, аллергические реакции.

При длительном применении энтеросорбентов возможно обеднение организма витаминами, минералами, жирами, белками и т.п.; может развиваться дисбиоз.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ОПИАТОПОДОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Лоперамид (имодиум)

Препарат похож по химическому строению на наркотические анальгетики, но выраженным анальгетическим влиянием не обладает. Он, стимулируя в слизистой оболочке кишечника опиатные рецепторы, приводит к торможению секреции в криптах и к стимуляции процессов всасывания в ворсинках тонкой кишки. В результате уменьшается объем содержимого в кишке, ее растяжение и

устраняются рефлексы, усиливающие перистальтику. Может иметь значение и вызываемое лоперамидом сокращение внутреннего анального сфинктера, угнетение рефлексов прямой кишки.

Назначают перорально после каждого жидкого стула (при острой диарее) или 1–6 раз в сутки (при хронической диарее). Препарат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Не рекомендуют назначать лоперамид вместе с атропином и другими холинолитическими средствами (во избежание взаимного усиления эффектов).

При длительном применении препарата возможны запор, тошнота, головокружение. В этих случаях его прием необходимо прекратить. У детей младшего возраста (до 3 лет) лоперамид может вызвать сонливость и угнетение дыхания. При передозировке — клиническая картина интоксикации морфином. Для оказания помощи назначают налоксон.

Близким к лоперамиду по своей клинико-фармакологической характеристике является *дифеноксилат (реасек)*.

8.3. ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЖЕЛУДОЧНЫХ И КИШЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ, А ТАКЖЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(желудочный натуральный сок, пепсин, ацидин-пепсин, абомин, панкреатин, панзинорм, креон, ликреаза, панцитрат и другие)

Данную группу препаратов применяют в качестве средств возмещающей терапии. При их использовании могут отмечаться тошнота, изжога, аллергические реакции.

ЖЕЛУДОЧНЫЙ НАТУРАЛЬНЫЙ СОК получают от здоровых животных (собак, лошадей) через фистулу желудка при мнимом кормлении (по методу, предложенному И. П. Павловым). Препарат содержит все ферменты желудочного сока и соляную кислоту; его рН равен примерно 1,0.

Назначают внутрь во время или сразу после еды.

Показания к применению. *При атрофическом гастрите, диспепсиях, после резекции части желудка.* Детям в возрасте до 1 года желудочный сок не дают, так как рН содержимого их желудка колеблется в пределах 4,0–5,5 и препарат не может способствовать созданию физиологических условий пищеварения.

ПЕПСИН – протеолитический фермент, получаемый из слизистой оболочки желудка свиней.

Пепсин гидролизует пептидные связи и расщепляет практически все природные белки. Активность препарата зависит от рН желудочного содержимого, поэтому пепсин назначают обычно в сочетании с хлористо-водородной разведенной кислотой (1–3 %). Он активен при рН от 1,5 до 4,0, поэтому применение у детей до 1 года нецелесообразно. После 1 года дозу пепсина и концентрацию соляной кислоты выбирают в зависимости от возраста ребенка, однако следует подчеркнуть, что четкие критерии выбора отсутствуют, и поэтому нет никакой гарантии имитации физиологических условий переваривания пищи у данного ребенка.

Назначают пепсин в виде порошка или в растворе соляной кислоты внутрь во время или сразу после еды.

Показания к применению – см. Желудочный натуральный сок.

АЦИДИН-ПЕПСИН (*бетацид*) содержит в каждой таблетке 1 часть пепсина и 4 части ацидина (бетаина гидрохлорида). При попадании в желудок бетаина гидрохлорид легко гидролизует и отделяет свободную хлористоводородную кислоту.

Назначают во время или сразу после еды (растворив препарат в 1/8–1/4 стакана воды) по тем же показаниям, что и натуральный желудочный сок и пепсин.

АБОМИН получают из слизистой оболочки желудка телят и ягнят молочного возраста. Содержит сумму протеолитических ферментов. Оптимум действия абомина — при рН желудочного содержимого около 4,0, в связи с чем он является препаратом выбора у грудных детей по тем же показаниям, что и вышеназванные препараты. Назначают детям во время приема пищи.

ПАНКРЕАТИН — ферментный препарат из поджелудочных желез убойного скота, содержит трипсин и амилазу. Трипсин в тонкой кишке расщепляет белки, а амилаза гидролизует крахмал.

Назначают внутрь в виде порошка или таблеток 3–4 раза в день*. Порошок принимают перед приемами пищи и запивают щелочным раствором (боржомом или раствором натрия гидрокарбоната). Таблетки принимают во время еды или сразу же после нее, не раскусывая. В желудке под влиянием пепсина панкреатин частично разрушается.

Показания к применению. *При хронических панкреатитах с недостаточной внешнесекреторной функцией поджелудочной железы, заболеваниях печени и поджелудочной железы, хронических энтероколитах, энзимопатиях, а также при ахилии, гипоацидном гастрите.*

ПАНЗИНОРМ (*энзинорм*) – комбинированный препарат, выпускается в виде двухслойной таблетки. Наружный слой, растворяющийся в желудке, содержит экстракт слизистой оболочки желудка крупного рогатого скота и включает в себя сумму ферментов желудочного сока, и аминокислоты, стимулирующие выделение желудочного сока, ферментов кишечника и поджелудочной железы. Внутренний кислотоустойчивый слой распадается в кишечнике. Он содержит панкреатин и экстракт желчи, обеспечивающий желчегонный эффект, эмульгирование и переваривание жиров, выделение панкреатической липазы.

Назначают панзинорм во время еды; принимать препарат надо не разжевывая, запивая небольшим количеством воды, 3 раза в день.

Показания к применению. *При секреторной и переваривающей недостаточности желудка и кишечника, при панкреатитах, гепатитах, холециститах, после операций на желудке, кишечнике, поджелудочной железе, при расстройствах пищеварения, связанных с нарушением диеты и отравлениями.*

Оценка эффективности – см. Панкреатин.

* При заместительной терапии панкреатическими ферментами после приема пищи в просвете дистального отдела двенадцатиперстной кишки должно освобождаться не менее 10 000 ЕД липазы в час, иначе возникает стеаторея.

Другие комбинированные ферментные препараты (например, *фестал, ораза, солизим, мезим форте, дигестал, панкурмен, лигедаза* и т. п.) применяют по тем же показаниям, что и панзинорм. При этом следует отметить, что при некоторых патологических состояниях для решения лечебных задач необходим прием 16–20 и более таблеток в сутки, что весьма нежелательно для больного. В этих случаях применяют препараты с более высокой ферментативной активностью: *креон, ликреаза, панцитрат*.

КРЕОН – панкреатин, содержащий липазу, амилазу и протеазу. Названные ферменты облегчают переваривание белков, жиров и углеводов. Препарат имеет специально разработанную лекарственную форму, содержащую микосферы (размером 1,2–1,7 мм), покрытые кишечнорастворимой оболочкой, заключенные в желатиновую капсулу, которая предохраняет активные вещества от разрушающего воздействия соляной кислоты и пепсинов. Он удовлетворяет всем стандартным требованиям, предъявляемым к современным ферментным средствам: оптимум действия в интервале рН от 4 до 7, высокая концентрация ферментов (в одной капсуле препарата содержится 8000 ЕД активной липазы, тогда как в таблетке, например фестала или дигестала – 6000 ЕД, а в таблетке мезим форте – всего 3500 ЕД).

Препарат назначают внутрь вместе с пищей 3–4 раза в день. При назначении препарата детям младшего возраста (до 1 года) содержимое капсулы рекомендуют смешивать с небольшим количеством яблочного пюре, запивать соком, теплым чаем или водой. Детям старшего возраста и взрослым капсулы следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости (около 100 мл).

Показания к применению. *При выраженной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (муковисцидоз, хронический панкреатит, панкреатэктомия, протоковая обструкция поджелудочной железы или общего желчного протока вследствие новообразования и т. п.), при диспепсии.*

ЛИКРЕАЗА – ферментный препарат на основе вытяжки, полученной путем измельчения, обезжиривания и высушивания свежей или замороженной поджелудочной железы свиньи. Она содержит липазу, амилазу и протеазу. Лекарственная форма препарата в виде микрогранул (диаметром от 0,5 до 1,5 мм) позволяет сохранить активность панкреатина в условиях кислой среды при рН от 1 до 5 и быстро обеспечивает высвобождение ферментов, которые начинают действовать в организме при рН 5,5 и выше. В одной капсуле ликреазы содержится 12 000 ЕД активной липазы.

Препарат назначают внутрь вначале или во время приема пищи с небольшим количеством воды 1–8 раз в день в зависимости от режима питания и состояния системы пищеварения (частота стула, метеоризм, чувство тяжести в животе, стеаторея). Детям младшего возраста содержимое капсул разводят в молоке, детям старшего возраста и взрослым дают препарат в капсулах, не раскрывая последние. Исключение составляют только пациенты, перенесшие гастрэктомию, им рекомендуют раскрывать капсулы перед приемом.

Еще более активным препаратом является панцитрат, содержащий 25 000 ЕД активной липазы в капсуле, что позволяет принимать его реже, чем вышеозначенные. В остальном его клинико-фармакологическая характеристика близка к ликреазе.

Применяют ликреазу и панцитрат по тем же показаниям, что и крсон.

Эффективность препаратов, используемых при ферментативной недостаточности, *оценивают*, главным образом, по копрограмме и клиническому состоянию системы пищеварения (см. гл. 9).

8.4. ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ ЖЕЛЧЕОТДЕЛЕНИЯ

Нарушения желчеотделения могут быть разной природы, основные из них: хронические заболевания печени и желчевыводящих путей, дискинезии (гипотонические или гипертонические), повышение литогенности желчи. Отсюда разный подход к фармакотерапии.

Для лучшего понимания действия препаратов, влияющих на желчеотделение, вспомним *клеточные механизмы холестаза*.

Нарушение образования желчи. Этот процесс включает в себя 3 этапа, на каждом из которых могут возникать изменения.

Первый этап — захват из крови (пространств Диссе) будущих компонентов желчи (желчных кислот, органических ионов, билирубина). Этот механизм осуществляют транспортные системы на базолатеральной (синусоидальной) мембране гепатоцита. Здесь располагается Na^+ , K^+ -АТФаза, которая выполняет роль основной движущей силы секреции. Обменивая 2 внеклеточных иона калия на 3 внутриклеточных иона натрия, она поддерживает отрицательный заряд внутри клетки относительно внеклеточного заряда. Это облегчает экскрецию отрицательно заряженных и захват положительно заряженных ионов. На активность фермента влияет текучесть (проницаемость) мембран.

Второй этап — внутриклеточный перенос «захваченных» компонентов от базолатеральной к апикальной (билиарной/канальцевой) поверхности гепатоцита с помощью цитозольных белков, эндоплазматического ретикулула, аппарата Гольджи и везикулярного транспорта. Повреждение любого из этих компонентов цитоскелета клетки может приводить к нарушению внутриклеточного транспорта желчи.

Третий этап — канальцевая (каналикулярная) секреция. Перенос большинства компонентов желчи осуществляется на апикальной поверхности гепатоцита специализированными белками — переносчиками против градиента концентрации.

В каналикулярной мембране гепатоцита локализуются ферменты: щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза, повышение концентрации которых в крови является отражением холестаза.

Нарушение тока желчи. Воспалительное или деструктивное поражение внутрипеченочных желчных протоков различной этиологии приводит к изменению тока желчи, что само по себе или в сочетании с нарушением ее образования вызывает холестаз.

Желчь выполняет важные функции в организме (регуляция моторики, солиubilизация жиров, стимуляция секреции слизи, бактериостатическое дей-

ствие и т.д.), поэтому так необходимо обеспечение нормального желчеотделения.

Основными показаниями к назначению желчегонных препаратов являются:

– нормализация процессов пищеварения при ряде физиологических и патологических состояний (у пожилых, после перенесенных инфекций, при наличии заболеваний других органов и систем с нарушением питания), при хронических гастритах с секреторной недостаточностью и др.;

– первичные (как самостоятельные заболевания) и вторичные (как один из синдромов заболевания) дискинезии желчного пузыря;

– хронические акалькулезные холециститы вне обострения;

– дисфункция сфинктера Одди;

– токсико-метаболические поражения печени. Показано назначение комбинированных препаратов, в состав которых входит гепатопротектор (типа *гепабене*);

– гипомоторные дискинезии тонкой и толстой кишки.

Прием желчегонных препаратов, содержащих соли желчных кислот, а также синтетического и растительного происхождения, существенно увеличивает функциональную нагрузку на гепатоциты, истощают в них содержание детоксицирующих субстанций и антиоксидантов (глутатион, сульфаты, глюкуроновая кислота и др.). При назначении желчегонных препаратов необходимо удостовериться в отсутствии блокады тока желчи на этапах «печеночная клетка — внутри- и внепеченочная билиарная система».

Абсолютными противопоказаниями к назначению желчегонных средств являются все варианты холестаза: внутрипеченочный (гепатоцеллюлярный, каналикулярный, дуктулярный) и внепеченочный с желтухой и без желтухи. Исключением является использование урсодезоксихолевой кислоты при внутрипеченочном холестазе.

При назначении препаратов, содержащих желчные кислоты, за исключением урсодезоксихолевой кислоты, следует учитывать, что они противопоказаны при гепатитах и циррозах печени, язвенной болезни и эрозиях слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, панкреатитах и поносах, не связанных с дефицитом желчных кислот. Желчегонные препараты растительного происхождения не следует использовать при панкреатитах, кроме парсехиматозных (безболевого формы), при гепатитах и циррозах печени с наличием высокой активности и признаков печеночно-клеточной недостаточности, при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи.

Выбор желчегонных препаратов основан на их фармакодинамике. Следует отметить, что их разделение является до некоторой степени условным, поскольку многим из них свойственно комбинированное действие.

Критерии оценки эффективности и безопасности применения препаратов

1. *Лабораторные:* определение желчных кислот в крови и пузырной желчи (при патологии количество кислот в крови увеличивается, а в желчи уменьшается и меняется соотношение между тремя их основными формами холевой,

хенодезоксихолевой, дезоксихолевой (в норме – 1:1:0.6) и их глициновыми и тауриновыми конъюгатами (в норме – 3:1); анализ крови (повышение желчных кислот в крови приводит к гемолизу, лейкопении, нарушает процессы свертывания крови; в стадии обострения хронического воспаления печени или желчевыводящих путей может быть лейкоцитоз с нейтрофилезом, повышение СОЭ); определение в крови непрямого и прямого билирубина и других желчных пигментов (биливердина, холеглобина и т. д.), а также аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы; определение желчных пигментов и кислот в моче; копрограмма (при дефиците желчи появляется стеаторея).

Существуют специальные методы определения изменений физико-химических свойств желчи, характерных для холелитиаза, но из-за сложности их выполнения и высокой стоимости они доступны лишь специализированным научным центрам. К их числу относят: инфракрасную и ультрафиолетовую спектроскопию желчи, метод квазиупругого рассеивания света для определения средних размеров коллоидных частиц, метод фотохемилюминесценции для оценки способности желчи к спонтанному окислению, низкочастотная импедансометрия и кристаллография для определения нарушения коллоидного равновесия желчи и т. п.

2. *Параклинические*: дуоденальное зондирование, контрастная холецистография, компьютерная томография (исследования проводят без контраста, «срезы» делают через 3–5 мм), гепатобилисцинтиграфия, ультразвуковое сканирование.

3. *Клинические*: высокая концентрация холатов в крови вызывает брадикардию, артериальную гипотензию, кожный зуд, желтуху, ксантомы; появляются симптомы невроза (повышенная утомляемость, раздражительность, плаксивость, вспыльчивость, головные боли, потливость и т. д.); боль в правом подреберье или эпигастрии; увеличение размеров печени; диспепсические явления (из-за нарушения процессов всасывания).

8.4.1. ХОЛЕРЕТИКИ (холесекретики)

Эти препараты стимулируют желчсобразовательную функцию печени. Им отдают предпочтение при хронических воспалительных заболеваниях печени и желчевыводящих путей. При необходимости препараты назначают вместе с антибиотиками (тетрациклинами, аминопенициллинами, макролидами, метронидазолом и др.), анальгетиками и спазмолитиками.

Препараты, содержащие желчные кислоты (дегидрохолевая кислота, аллохол, холензим и другие)

Фармакодинамика. Главное в их действии – это стимуляция продукции желчи преимущественно за счет увеличения каналикулярного желчетока*. В результате:

*В норме в организме содержится 3–5 г желчных кислот. Они подвергаются кишечно-печеночной рециркуляции, которая совершается 5–10 раз в день. Поэтому в кишечник ежедневно попадает в среднем 20–30 г желчных кислот.

1) происходит секреция желчных кислот непосредственно из крови в желчные капилляры;

2) усиливается секреция в желчные капилляры других компонентов желчи (органических кислот, пигментов, фосфолипидов и холестерина);

3) повышается осмотический градиент в желчных капиллярах (за счет первых двух причин, что обеспечивает фильтрацию воды и электролитов через билиарную мембрану);

4) желчные кислоты уменьшают реабсорбцию основных компонентов желчи в желчевыводящих путях.

ДЕГИДРОХОЛЕВАЯ КИСЛОТА (*хологон*). Препарат в виде таблеток назначают внутрь после еды. Вызывает значительное увеличение секреции желчи, в то же время мало влияет на выделение в желчь холестерина и фосфолипидов. Желчегонное действие проявляется через 10–20 минут, максимум эффекта – через 2 часа после приема.

Натриевая соль дегидрохолевой кислоты (*дехолин*) предназначена для внутривенного введения в виде 5–20% растворов, а также для приема внутрь в виде таблеток. При внутривенной инъекции – секреция желчи усиливается через 2–3 минуты и продолжается около 2 часов.

Наряду с увеличением холереза, препарат стимулирует протромбинообразовательную функцию печени и вызывает небольшое повышение уровня сахара в крови и оказывает умеренное диуретическое действие.

АЛЛОХОЛ – это официальные, покрытые оболочкой таблетки, имеющие следующий состав: сухая желчь животных, сухой экстракт чеснока, сухой экстракт крапивы и активированный уголь. Холеретическое действие препарата обусловлено сухой желчью и выражено умеренно. Под влиянием аллохола значительно возрастает содержание в желчи солей желчных кислот. Препарат увеличивает двигательную функцию толстого кишечника и подавляет процессы брожения и гниения в кишечнике. У отдельных больных при приеме аллохола возможно развитие аллергических реакций и диареи, в таких случаях от него следует отказаться.

ХОЛЕНЗИМ. Таблетка препарата содержит сухую желчь, порошок высушенной поджелудочной железы и слизистой оболочки тонких кишок убойного скота. Обладает слабой холеретической активностью, но увеличивает содержание холатов в желчи. Холензим улучшает переваривание пищи в кишечнике за счет содержания в нем трипсина и амилазы. Длительность действия 1,5–2 часа.

Синтетические холеретики (*оксафенамид, циквалон, никодин*)

Фармакодинамика. В целом причины увеличения образования желчи под влиянием синтетических средств сходны с таковыми при применении препаратов желчных кислот. Они являются органическими кислотами, которые после поступления в гепатоциты из крови секретируются в желчь и диссоциируют, образуя органические анионы. Высокая концентрация анионов создает осмотический градиент между желчью и кровью, что и обуславливает осмотическую фильтрацию в желчные капилляры воды, и электролитов. Некоторые синте-

тические препараты (например, циквалон) выделяются в желчь в форме метаболитов, главным образом, глюкуронидов, которые подобно органическим анионам усиливают синтез желчи.

Для препаратов этой группы характерно значительно более мощное холеретическое действие, чем для лекарственных средств, содержащих желчь и желчные кислоты. Однако синтетические холеретики существенно не изменяют экскрецию в желчь холатов, холестерина и фосфолипидов. Исключением является никодин, холеретическое действие которого обусловлено не столько увеличением объема секретируемой желчи, сколько повышением содержания в ней солей желчных кислот.

Синтетические препараты обладают способностью повышать тонус желчного пузыря и расслаблять гладкую мускулатуру желчных протоков (за исключением никодина). Кроме того, некоторые из них оказывают противовоспалительное (циквалон) или противомикробное (никодин) действие, что является очень важным при лечении воспалительных заболеваний печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей.

ОКСАФЕНАМИД (*осалмид*) – производное салициловой кислоты очень сильные холеретики, вызывающие значительное и длительное увеличение секреции желчи (в течение 6 часов на 200–300%). Назначают в таблетках перед едой. Кратность назначения 3 раза в день.

Не следует назначать препарат больным с сопутствующей рефлексорной стенокардией, так как оксафенамид может усилить рефлексорный спазм коронарных сосудов.

ЦИКВАЛОН – производное циклогексанона. Назначают как оксафенамид. В первые дни приема возможно ощущение горечи во рту, чувства давления в области печени и желчного пузыря. Эти явления проходят самопроизвольно. Препарат несколько уменьшает диурез, что следует учитывать при его назначении больным с отеками.

Важно отметить, что циквалон оказывает выраженное противовоспалительное действие не только в отношении желчевыводящих путей, но и кишечника, и мочевыводящих путей, поэтому его применяют при гастроэнтеритах и инфекции мочевыводящих путей.

НИКОДИН – производное пиридин-карбоновой кислоты, которая в организме расщепляется до амида никотиновой кислоты и формальдегида. Никотиновая кислота влияет на желчеотделение, а формальдегид оказывает противомикробное действие. Назначают как оксафенамид.

Холеретики растительного происхождения

(экстракты бессмертника, кукурузных рылец, препараты шиповника, барбариса и др.)

Фармакодинамика обусловлена сочетанным влиянием комплекса веществ, входящих в состав растительных препаратов. Холеретические свойства растений связывают с наличием эфирных масел, смол, флавонов, фитостероидов, а также некоторых витаминов. Известно, что в состав многих эфирных масел входят терпены, в частности, ментол и пинен, которые обладают преимущественным сродством к гепатоцитам, в них эти соединения подвергаются детокси-

кации путем образования глюкуронидов. Глюкурониды, а также флавоны, фитостерины и некоторые витамины (группы В, С) непосредственно стимулируют обменные и синтетические процессы печеночных клеток, ускоряют синтез желчных кислот, холестерина, пигментов и других органических составных частей желчи.

Наряду с усилением секреции желчи, большинство растительных препаратов вызывают повышение тонуса желчного пузыря с одновременным расслаблением гладкой мускулатуры желчных путей и сфинктеров Одди, Люткенса.

Растительные холеретики обладают также существенным влиянием и на другие функции организма. Одним из важных свойств препаратов этой группы является нормализующее и стимулирующее действие на секрецию желез желудка, поджелудочной железы, повышение ферментативной активности желудочного сока.

Другими словами, для этих препаратов характерен целый комплекс эффектов.

Назначают препараты за 30 минут до еды. Кратность назначения 3 раза в день.

В качестве лекарственных препаратов из растений, кроме экстрактов, готовят настои, отвары и настойки (см. гл. 17).

Гидрохолеретики

(Ессентуки, Дермукские, Смирновская, Славяновская и другие минеральные воды)

Фармакодинамика. Минеральные воды увеличивают количество секретиромой печеночными клетками желчи за счет водного компонента. Минеральные соли, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, выделяются в первичную желчь печеночными клетками, создавая повышенное осмотическое давление в желчных капиллярах и способствуя увеличению водной фазы. Одновременно понижается обратное всасывание воды и электролитов в желчных путях и желчном пузыре. Это приводит к значительному снижению вязкости желчи.

Эффект минеральных вод зависит в большой степени от содержания аниона сульфата, связанного с катионами магния и натрия, имеющими желчегонное действие. Кроме того, сульфат магния обладает холинокинетическим действием.

Следует отметить, что наряду с увеличением водной фазы желчи, минеральные соли способствуют повышению коллоидной устойчивости компонентов желчи. В частности, ионы кальция образуют комплексы с желчными кислотами, уменьшая вероятность возникновения труднорастворимых осадков.

Назначают минеральные воды обычно в теплом виде за 20–30 минут до еды.

8.4.2. ХОЛЕКИНЕТИКИ

(магния сульфат, ксилит, сорбит, маннит)

Препараты данной группы вызывают повышение тонуса желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди. Их назначают в основном при гипотонической форме дискинезий желчевыводящих путей.

Фармакодинамика. Холекинетическое действие связано с раздражением рецепторного аппарата слизистой оболочки кишечника. Это приводит к реф-

лекторному увеличению выделению эндогенного холецистокинина. Гормон вырабатывается аргентофинными клетками слизистой оболочки дуоденум и антрального отдела желудка. Холецистокинин попадает в кровь, захватывается печеночными клетками и далее секретуруется в желчные капилляры, оказывая при этом непосредственное активирующее влияние на гладкую мускулатуру желчного пузыря и ослабляя сфинктер Одди.

Магния сульфат дополнительно оказывает тормозное влияние на гладкую мускулатуру желчевыводящих путей (холеспазмолитическое действие).

Многоатомные спирты (сорбит, маннит, ксилит) обладают холеретическим действием за счет участия этих веществ в углеводном обмене. Они благоприятно влияют на функцию печени, способствуя нормализации и других видов обмена: липидного, пигментного и белкового.

Раствор **МАГНИЯ СУЛЬФАТА** (20–25%) назначают внутрь натошак 2–3 раза в день, а также применяют при дуоденальном зондировании через зонд и включают в состав микстур вместе со спазмолитическими и холеретическими средствами.

КСИЛИТ обладает наиболее сильным холекинетическим действием. Холеретический эффект препарата проявляется увеличением выделения печеночной желчи с высоким содержанием липопротеинового комплекса, билирубина, холевой кислоты.

Кроме того, ксилит препятствует развитию кетоза, способствует усвоению витаминов группы В (витаминосберегающее действие).

Холекинетическое действие ксилита снимается атропином, поэтому одновременно их применять не следует.

Назначают внутрь натошак в теплой воде при беззондовом дренаже и при дуоденальном зондировании.

СОРБИТ И МАННИТ – см. Ксилит.

8.4.3. ХОЛЕСПАЗМОЛИТИКИ

(*атропин, платифиллин, папаверин, но-шпа, эуфиллин, олиметин, холагол*)

Препараты данной группы расслабляют тонус желчных путей. Их назначают в основном при гиперкинетической форме дискинезий желчевыводящих путей и при желчно-каменной болезни.

Фармакодинамика

М-ХОЛИНОЛИТИКИ (*атропин, платифиллин*) блокируют М-холинорецепторы постсинаптических мембран в синапсах, образованных постганглионарными волокнами парасимпатических нервов (*n. vagus*) и исполнительным органом (гладкая мускулатура желчевыводящих путей). При этом происходит некоторое торможение желчеотделения. Препараты комбинируют с болеутоляющими средствами и холеспазмолитиками миотропного механизма действия (см. ниже). М-холинолитики вводят парентерально или внутрь до еды (иногда одновременно).

СПАЗМОЛИТИКИ МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ (*папаверин, но-шпа, эуфиллин*) – оказывают непосредственное влияние на тонус гладкой мускула-

туры за счет угнетения активности фосфоэстеразы и других механизмов. Назначают препараты внутрь после еды и парентерально.

Относительно новый препарат на фармацевтическом рынке России – *гимскромон (одестон)*. Он обладает желчегонным и опосредованным желчетворным действием, то есть усиливает и отделение и образование желчи. Препарат оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, обеспечивая хороший дренаж печени и желчных путей и не повышает давление в последних. Гимскромон практически не оказывает влияния на другие гладкие мышцы (системы кровообращения и кишечной мускулатуры); не влияет на секреторную функцию пищеварительных желез и процессы кишечного всасывания; улучшает пищеварение.

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (*олиметин, холагол*). Как уже отмечалось выше, многие растительные препараты обладают наряду с холеретической также и холекинетической активностью.

Олиметин является сложным препаратом, содержащим масло аира, оливковое масло, масло мяты перечной, терпентинное масло, серу очищенную. Действие основано на спазмолитическом, желчегонном и противовоспалительном действии эфирных масел. Назначают препарат в капсулах до еды, при изжоге после еды.

Холагол содержит красящее вещество корня куркумы, эмодин из крушины, самоцилат магния, эфирные масла, спирт, оливковое масло. Обладает желчегонным, спазмолитическим, противовоспалительным и противомикробным действием, усиливает моторную активность кишечника.

8.4.4. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПОВЫШЕННОЙ ЛИТОГЕННОСТИ ЖЕЛЧИ (при отсутствии конкрементов)

В эту группу входят уже описанные выше лекарственные средства (*аллохол, холенизм, никодин, сорбит, олиметин*), обладающие разными механизмами действия, так как литогенность желчи зависит от многих факторов.

Холестерин, составляющий основу большинства желчных камней, в норме находится в растворенном состоянии в составе мицелл (молекулярных агрегатов), основу которых составляют желчные кислоты (холевая, дезоксихолевая и хенодезоксихолевая), обладающие большой поверхностной активностью, и лецитин (фосфолипид).

Литогенность желчи определяется количеством выделяемых печенью холатов, а также скоростью их кишечно-печеночной циркуляции и величиной пула, то есть общим количеством желчных кислот, находящихся в печени, кишечнике и системе воротной вены. Концентрация их уменьшается при поражении печени и ухудшении обратного всасывания в кишечнике после резекции. Кроме того, воспаление в желчных путях и пузыре способствует усилению резорбции желчных кислот, которые всасываются быстрее холестерина, дестабилизируя его в пузырной желчи. При этом снижается так называемый холато-

холестериновый индекс – соотношение между содержанием в желчи кислот и холестерина (в норме ХХИ равен 25).

Заболевания печени и застой желчи приводят к нарушению стабильности коллоидных комплексов холестерина, билирубина, солей кальция и выпадению их в осадок.

При воспалении стенки желчного пузыря происходит сдвиг рН желчи в кислую сторону (в норме рН 7,5–8,0), поэтому уменьшается растворимость холестерина. Кроме того, слизистая оболочка пузыря выделяет слизь, содержащую положительно заряженные мукоидные и белковые вещества. При их соединении с отрицательно заряженным комплексом холаты-холестерин и мыла, происходит образование нейтрального комплекса с последующим выпадением из него холестерина. Наконец, при воспалении увеличивается экфолиация эпителия, а также выделение фибринозного экссудата и скопление бактерий (Гр.«→» энтеробактерий, энтерококков, анаэробов), являющихся первоосновой образования камней.

Кстати сказать, если у больного уже появились одиночные холестериновые камни диаметром до 20 мм или мелкие холестериновые камни, занимающие не более 50% площади желчного пузыря, то назначают *хенопрепараты* (*хенодезоксихолевую* (*хенодиол*, *хенофальк*) или *урсодезоксихолевую* (*урсофальк*, *урсосан*) *кислоту; иногда их сочетания 1:1*)⁶.

Хенопрепараты: 1) уменьшают образование эндогенного холестерина за счет их способности блокировать ключевой фермент синтеза холестерина из ацетил КоА (гидрокси-метил-глутарил-КоА-редуктазу); 2) увеличивают количество желчных кислот, которые поддерживают холестерин в растворенном состоянии; 3) снижают всасывание пищевого экзогенного холестерина из кишечника.

Холелитолитические средства принимают внутрь, 2–3 (иногда 1) раза в день (большую часть – на ночь(!), так как именно ночью происходит значительное повышение степени насыщения желчи холестерином), длительно (от 6 до 36 месяцев). Большая продолжительность лечения ограничивает применение хенопрепаратов у больных с очень частыми приступами желчной колики. Эти пациенты требуют хирургического вмешательства. Если через 12 месяцев лечения

⁶Эти лекарственные средства не используют, если образовались пигментные, известковые или сложные (холестерино-пигментно-известковые) по химическому составу камни. Поэтому у 60–70% больных желчекаменной болезнью хенодезоксихолевую и урсодезоксихолевую кислоты не применяют. Для обеспечения эффективности лечения необходимо учитывать определенные критерии, имеющие прогностическое значение. Так, желчные камни должны быть полностью проницаемы для рентгеновских лучей, так как даже тонкий слой на них кальциевых солей защищает их от растворения. Пигментные камни, как и холестериновые, тоже рентгенопроницаемы, но они появляются только при гемолитических состояниях. Легче растворяются камни небольшого размера (5–10 мм в диаметре), так как они имеют достаточно большую поверхность для растворения. При больших размерах конкрементов медикаментозной литолитической терапии должно предшествовать проведение литотрипсии. Если терапия эффективна, то размеры конкрементов уменьшаются в среднем на 1 мм в месяц. Наконец, хенопрепараты не используют у больных с обтурированным желчным пузырем (что исключает концентрацию в нем желчи) и нарушенной функцией желчного пузыря.

не происходит уменьшения размеров желчных камней, продолжение терапии в большинстве случаев уже не имеет смысла.

После «растворения» камней прием препарата продолжают еще 3 месяца. Нельзя комбинировать хенопрепараты с антацидами, содержащими алюминия гидроксид.

Контроль за лечением осуществляют каждые 2 месяца с помощью ультразвукового исследования желчного пузыря и желчевыводящих путей, а каждые 6 месяцев с помощью холецистографии.

Нежелательные эффекты. Диарея (50%), кожный зуд, повышение активности печеночных трансаминаз в крови без клинических проявлений нарушения функции печени.

Следует отметить, что в 30–50% случаях наблюдают рецидив заболевания. Поэтому в течение первых двух лет требуется постоянная поддерживающая терапия названными кислотами.

В настоящее время перечень показаний для урсодезоксихолевой кислоты значительно увеличился. Ее начали активно применять при холестатическом синдроме, вирусных гепатитах, алкогольных поражениях печени, муковисцидозе и другой патологии печени.

8.5. ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

Печень может быть вовлечена во многие патологические процессы (химическое, иммунологическое, инфекционное и другие виды повреждения). При этом нужно отметить, что универсализм основных звеньев патогенеза различных поражений печени позволяет при всей полиэтиологичности данной патологии использовать достаточно близкую патогенетическую терапию, основу которой составляют *гепатопротекторы* — лекарственные средства с преимущественным влиянием на печеночные клетки. Их действие направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени. В более простом варианте определения гепатопротекторы — это препараты, защищающие печень от повреждающего воздействия экзогенных и эндогенных факторов и/или ускоряющие ее регенерацию.

Безусловно, только при возможности ликвидации причинного фактора заболевания печени имеется перспектива полного выздоровления. К числу некоторых этиотропных лекарственных средств относят: *альфа-интерфероны, рибавирин, ламивудин, софосбувир (нексавар), d-пеницилламин, такролимус, микофенолата мофетил (селлсепт), десферал, ацетилцистеин* и т.п. Эти препараты рассмотрены в других Главах книги.

Гепатопротекторы можно назначать одни и вместе с этиотропными препаратами.

ЭТАПЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Разные этиотропные факторы, как уже было сказано, приводят к одной и той же последовательности развития этапов поражения печени: гепатоз, гепатит, фиброз, гепатоцеллюлярная карцинома (см. рис. 1).

Для каждого этапа поражения печени можно выделить характерные основные патологические биохимические синдромы:

1. На I-ом этапе (гепатоз) – нарушение жирового и углеводного обмена
2. На II-ом этапе (гепатит) – мезенхимально-воспалительный синдром, холестатический синдром и, возможно, иммунопатологический синдром
3. На III-ем этапе (фиброз, цирроз) – выраженную печеночно-клеточную недостаточность и цитолитический синдром, а также выраженные нарушения синтетической и детоксикационной функции печени.

ГЕПАТОЗ – ЖИРОВАЯ ДИСТРОФИЯ ПЕЧЕНИ

В норме масса жира печени составляет 0,8–1,5% от влажной массы печени. В том случае, если жир составляет более 5%, то необходимость активного лечебного вмешательства возникает только в отношении пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания (высокая активность воспаления и выраженный фиброз по данным биопсии печени). Наконец, если жир составляет 10% и более от влажной массы печени надо назначать гепатопротекторы.

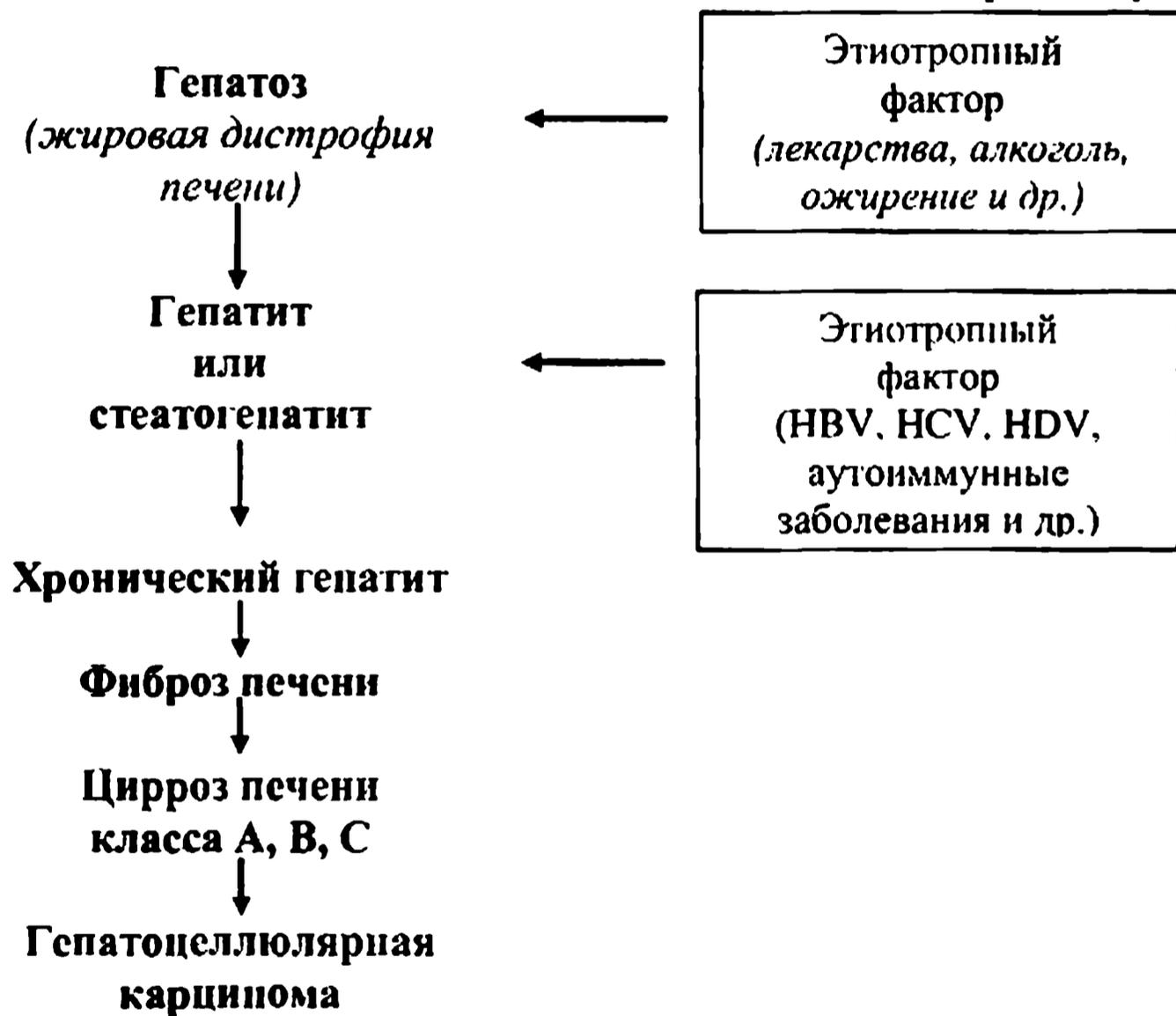


Рис. 1. Этапы поражения печени.

К биохимическим маркерам нарушения жирового и углеводного обмена относят: повышение уровня общего холестерина и глюкозы натощак, а также триглицеридов и липопротеинов низкой и очень низкой плотности в крови.

Другие критерии диагностики гепатоза: биопсия, а также менее характерные и не обязательные – гепатомегалия, на УЗИ признаки гепатоза («опалесцирующая» печень), астенизация больного (немотивированная слабость), абдоминальное ожирение, клиничко-лабораторные признаки кишечного дисбиоза и т.д.

Главные условия выбора, предъявляемые к лекарственным препаратам на данном этапе следующие: способность устранять гепатоз и повышать обезвреживающую функцию печени.

Препаратами выбора на I-ом этапе поражения печени являются, например, *Гептрал, Урсодеоксихолевая кислота (УДХК), Метадоксил*. Дополнительно может быть назначен – *Литамид* и другие препараты.

ГЕПАТИТ (СТЕАТОГЕПАТИТ)

К биохимическим маркерам II-го этапа поражения печени относят:

а) *мезенхимально-воспалительный синдром* – гипергаммаглобулинемия; повышение СОЭ, СРБ, серомукоида (гаптоглобина), показателей тимоловой пробы, активности глутатионредуктазы и церулоплазмина, а также повышение содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, сорбитолдегидрогеназы, фруктозомонофосфатальдолазы, фруктоза-1,6-дифосфатальдолазы и т.п.;

б) *холестатический синдром* – повышение активности гаммаглутамилтрансаминазы – ГГТП (!!), щелочной фосфатазы, 5'-нуклеотидазы и увеличение количества конъюгированного (прямого) билирубина в крови, реже повышается активность аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и т.п.;

в) *иммунопатологический синдром* – обнаружение антинуклеарных антител(ат), ат к гладким мышцам, микросомам печени/почек I-го типа, антимиохондриальных ат, ат к солубилизованному печеночному антигену, ат к асиалогликопротеиновому рецептору и т.п..

Другие критерии диагностики гепатита (стеатогепатита): биопсия, а также менее характерные и не обязательные – гепатомегалия, тупые боли в правом подреберье, на УЗИ признаки жировой дистрофии, клинико-лабораторные признаки кишечного дисбиоза, желтушность, зуд, обесцвечивание кала, темная моча и т.д.

Главные условия выбора, предъявляемые к лекарственным препаратам на данном этапе следующие: способность оказывать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, устранять холестаза, тормозить реакции избыточного перекисного окисления липидов.

Препаратами выбора на II-ом этапе поражения печени являются, например, *Гептрал, УДХК, Метадоксил* (при алкогольном и токсическом стеатогепатите).

Дополнительно могут быть назначены: *Гепта-мерц* или *Глутаргин* (в случае повышения уровня аммиака в плазме крови более 50 мМ/л и появления симптомов печеночной энцефалопатии); другие гепатопротекторы (если не удастся справиться с воспалением, холестазом или существенно страдает синтетическая и/или обезвреживающая функция печени; препарат подбирают индивидуально каждому больному).

ЦИРРОЗ

При циррозе на фоне гибели гепатоцитов, клеток Купфера и холангиоцитов происходит активация клеток Ито, вырабатывающих компоненты соединительной ткани (коллаген I, III, V типов).

К биохимическим маркерам III этапа поражения печени относят:

а) *выраженную печеночно-клеточную недостаточность и цитолитический синдром* – повышается активность аланинаминотрансферазы(!), аспартатаминотрансферазы (преимущественно при алкоголизме и отравлении лекарственными препаратами!), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и изоэнзима ЛДГ5 в крови. В тяжелых, запущенных случаях активность вышеперечисленных ферментов может снижаться;

б) *выраженные нарушения синтетической функции печени* – снижение уровня сывороточного альбумина, трансферрина, ферритина, сывороточного железа, холестерина, липидов, мочевины и, наоборот, повышение протромбинового индекса, уровня неконъюгированного (непрямого) билирубина;

в) *выраженные нарушения детоксикационной функции печени* – изменения антипириновой и галактозной проб, увеличение аммиака и фенолов в сыворотке крови, а также уробилиногена в моче.

Другие критерии диагностики цирроза: биопсия (нарушение дольковой стромы печени, выявление узлов регенерации и фиброзных тяжей), эластометрия, доплеровское исследование сосудов печени, Фибро/Акти тест (неинвазивная «замсна» биопсии печени), а также менее характерные и не обязательные – гепатомегалия (плотная, с острым краем), спленомегалия, желтуха, зуд, капиллярный варикоз, астеновегетативный синдром, печеночная энцефалопатия, расширение вен (пищевода, желудка, геморроидальных, передней брюшной стенки), асцит, кровотечение и т.д.

Главные условия выбора, предъявляемые к лекарственным препаратам на данном этапе следующие: способность оказывать антифибротический эффект и восстанавливать структуры клеточных мембран, а также активировать синтетическую и обезвреживающую функции печени.

Препаратами выбора на III-ем этапе поражения печени являются, например, *Гептрал*, *УДХК* (к сожалению, не влияет на синтетическую функцию печени), *Метадоксил*, *Гепамерц*. Другие гепатопротекторы применяют в особых случаях (см. выше) в качестве вспомогательных препаратов.

Необходимость в применении вспомогательных гепатопротекторов возникает в следующих случаях:

1. Эффект основных гепатопротекторов недостаточен (необходимо совместное применение основных и вспомогательных препаратов).

2. Применение основных гепатопротекторов невозможно (обнаружена непереносимость препаратов из-за возникновения нежелательных эффектов, несовместимость с другими препаратами, экономические причины и т.п.).

Классификация гепатопротекторов.

8.5.1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши пятнистой: *силимарин*, *силибинин*, *гепабене*, *гепатофальк-планта*, *легалон*, *силибор*, *карсил*, *маргали*, *галстена* и др.

8.5.2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений: *хофитол*, *катерген* (цианиданол), *лив-52* (гепалив), *тыквеол* и др.

8.5.3. Препараты животного происхождения (органопрепараты): *сирепар, витогепат, вигератин, гепатосан, тропофар.*

8.5.4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды: *эссенциале, либостабил, эсливер, элливр, фосфоглив.*

8.5.5. Препараты урсодеоксихолевой кислоты (УДХК): *урсофальк, урсосан.*

8.5.6. Препараты, представленные компонентами гепатоцеллюлярных метаболических циклов: *адеметионин (гептрал), липоевая кислота (тиоктацид, эспа-липон, тиогамма, берлитон, липамид), гепа-мерц (L-орнитин–L-аспарат), гепасол А, метадоксил (метадоксин).*

Основные требования, предъявляемые к идеальному гепатопротектору:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень, экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление перекисного окисления липидов и фиброгенеза;
- наличие иммуномодулирующего действия;
- стимуляция процессов регенерации в печени;
- наличие желчегонного эффекта;
- естественный метаболизм препарата при патологии печени;
- отсутствие токсичности.

К сожалению, на сегодняшний день ни один из используемых в медицинской практике гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере перечисленным требованиям.

Выбор гепатопротекторов основан на знании их клинико-фармакологической характеристики, в частности, на знании основных компонентов в механизмах действия этих лекарственных средств. Влияние препарата должно быть направлено на основное звено в патогенезе заболеваний печени. Так, при гепатите, стеатогепатите наиболее существенно активизированы процессы перекисного окисления липидов, поэтому предпочтение следует отдавать гепатопротекторам (гептралу, УДХК, метадоксилу, силимарину, эссенциале, витаминам Е, С и др.) с выраженным депрессивным влиянием на эти процессы. При заболеваниях печени с включением в патогенез аутоиммунных и воспалительных реакций наиболее эффективной является урсодеоксихолевая кислота. При наличии холестаза — УДХК, гептрал, хофитол и некоторые другие. При избыточной продукции соединительной ткани (фиброзе) — гептрал, УДХК, гепа-мерц, эссенциале, силимарин и др. При токсическом влиянии на печень в случае развития стеатоза гепатоцитов применяют метадоксил, гептрал, УДХК, гепа-мерц, липоевую кислоту. Последние препараты повышают содержание дезинтоксикационных субстратов (глутатиона, цистеина), активизируют процессы окисления жирных кислот и ацетата, повышают содержание гликогена в клетках, восстанавливают структуру и функцию мембран гепатоцитов.

Несмотря на многолетнее использование гепатопротекторов, область применения конкретных препаратов из данной группы пока окончательно не очерче-

на. Сложность патогенеза, разновременность подключения отдельных патологических факторов заболеваний печени затрудняют диагностику важнейшего элемента патогенеза и адекватную фармакотерапию, поскольку препараты с различными механизмами действия предпочтительнее на разных этапах патогенетического процесса.

Таким образом, выбор гепатопротектора (или гепатопротекторов) требует предварительного исследования с использованием соответствующих лабораторных, параклинических и клинических критериев (см. выше).

Следует отметить, что все гепатопротекторы в большей или меньшей степени оказывают влияние на разные звенья патогенеза заболеваний печени.

Курс лечения гепатопротекторами непрерывный и длительный, продолжающийся иногда месяцами. При необходимости с перерывом в 1–2 месяца курс терапии может быть повторен.

Возможные показания для применения гепатопротекторов. Острый и хронический вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, токсическое поражение печени (в том числе алкогольное), жировой гепатоз, стеатогепатит, стеатогепатит с наличием интра- (гепатоцеллюлярного и/или каналькулярного) или экстрацеллюлярного (протокового) холестаза, цирроз печени, заболевание Вильсона–Коновалова, гемохроматоз печени.

Важно подчеркнуть, что применение гепатопротекторов более эффективно при их назначении с профилактической целью.

Некоторые гепатопротекторы (урсодсоксихолевая кислота, гептрал, лив-52, хофитол, катерген, гепабене, гепатофальк-планта и др.) могут быть с успехом использованы при дискинезии желчевыводящих путей в сочетании с поражением печени.

Краткая клинико-фармакологическая характеристика лекарственных групп и отдельных препаратов

8.5.1. ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИЛИ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ФЛАВОНОИДЫ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ

Основным компонентом препаратов из данной группы является *силитарин*, представляющий собой смесь 3 основных изомерных соединений флавоноидов – силибинина, силикристина и силидианина. Силибинин является главным компонентом не только по содержанию, но и по клиническому эффекту. Основной эффект – антиоксидантный (связывание радикалов кислорода за счет фенольной структуры и снижение кальций-зависимой активации фосфолипаз, за счет ингибирования ФДЭ и снижения концентрации внутриклеточного кальция). Кроме того, препараты оказывают мембранопротективное действие за счет их способности восстанавливать структуру и функцию мембран гепатоцитов, стимулируя синтез фосфолипидов и структурных белков. Метаболический эффект препараты оказывают за счет окисления жирных кислот и ацетата, а также в результате повышения содержания дезинтоксикационных субстратов – глутатиона и цистеина.

Интересно и важно сказать о способности силибинина блокировать соответствующие места связывания ряда токсических веществ и их транспортные системы. Таков механизм действия силибинина при отравлении одним из токсинов бледной поганки – альфа-амантином. Специально для защиты печени в этом случае разработана легкорастворимая форма для внутривенного введения – *легалонсил* (дигидросукцинат натрия соль).

Осторожность следует соблюдать при назначении силимарина, силибора, легалона, карсила у больных с холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием этих препаратов может нарушиться эвакуация желчи.

Особенностью препарата *гепатофальк-планта* является то, что в его состав, наряду с экстрактом расторопши пятнистой, входят извлечения из чистотела большого и яванского турмерика. В силу этого, наряду с гепатопротекторным, препарат оказывает желчегонное, спазмолитическое и противовоспалительное действие, снижает насыщенность желчи холестерином, обладает антибактериальными свойствами. *Галстена* дополнительно содержит экстракт хелидонина и одуванчика, что обеспечивает холерстическое и антитоксическое действие.

Особое место также отводят препарату *гепабене*, который состоит из экстрактов расторопши пятнистой и дымянки аптечной (фумария). Последняя оказывает спазмолитическое действие на желчевыводящие пути и сфинктер Одди.

Сложный по составу препарат *маргали* состоит из расторопши пятнистой, бессмертника песчаного, крапивы двудомной, подорожника большого. В его состав также входят железо двухвалентное и сера осажденная. Механизм действия маргали обусловлен входящими в его состав компонентами. Препарат, кроме гепатопротекторного эффекта, снижает литогенность желчи, способствует желчевыделению, стимулирует секрецию желудочного сока и секреторную способность поджелудочной железы, стимулирует регенерацию поврежденных тканей и т. п.

Длительность курса лечения гепатопротекторами данной группы не должна превышать 4 недели, после этого при необходимости продолжать лечение целесообразно сменить препарат, например, назначить близкий по эффектам препарат, содержащий эссенциальные фосфолипиды.

Из нежелательных эффектов препаратов расторопши пятнистой отмечают: диарею, иногда повышение мочеиспускания, возможны аллергические реакции и дискомфорт в эпигастральной области.

Фармакокинетика силимарина (на примере препарата *силимарин седико быстрорастворимый*). Это смесь флавоноидов из плодов расторопши пятнистой – силибинина–силикрстина–силидианина в пропорции 3 : 1 : 1.

Препарат назначают внутрь в виде капсул или суспензии. Биодоступность составляет более 60 %. Максимальная концентрация в крови достигается в пределах 0,5–1 часа. Период полураспада равен 6 часам. Препарат назначают 2–3 раза в сутки. Биотрансформация путем конъюгации осуществляется в печени. Более 80 % силимарина выделяется с желчью в форме глюкуронидов и сульфатов; он может подвергаться энтерогепатической циркуляции. Кумуляции его в организме, как правило, не происходит.

8.5.2. ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЕСТЕСТВЕННЫЕ ИЛИ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ФЛАВОНОИДЫ ДРУГИХ РАСТЕНИЙ

Хофитол

Экстракт листьев артишока, содержащий фенольное соединение цинарин в сочетании с фенолокислотами (кофейной, хлорогеновой и др.), а также каротин, витамины С, В₁, В₂, инулин. У препарата есть достаточно выраженное желчегонное действие. Основной гепатопротекторный эффект выделить сложно. Известно, что хофитол повышает функциональную активность печеночных клеток, обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием, стимулирует выработку ферментов, влияет на метаболизм липидов, холестерина и кетоновых тел.

Хофитол вводят внутримышечно, внутривенно по 1–2 инъекции и более в сутки в течение 8–15 дней или назначают по 2–3 таблетки 3 раза в сутки перед едой в течение 10–20 дней ежемесячно.

При длительном использовании препарата возможно развитие диареи.

Достаточно близки по своим клинико-фармакологическим характеристикам к хофитолу такие препараты, как *артишоков экстракт* и *лепротек*.

Катерген (цианиданол)

Полусинтетический флавоноид, весьма близок к кверцетину и рутину, а также силибиину.

Механизм гепатопротекторного действия обусловлен связыванием токсичных свободных радикалов и стабилизацией клеточных и субклеточных (лизосомальных) мембран. Кроме того, под влиянием катергена происходит стимуляция биосинтеза АТФ в печени, тем самым облегчается протекание биохимических реакций, связанных с затратой энергии и фосфорилированием в печени.

Препарат применяют внутрь, длительно (продолжительность курса — около 3 месяцев).

Нежелательные эффекты. Прием катергена может сопровождаться аллергическими реакциями, диспепсическими явлениями.

Катерген малоэффективен у больных с хроническими паренхиматозными заболеваниями печени.

Лив-52 (гепалив)

Комплексный препарат, изготовленный из соков и отваров ряда растений (тысячелистника, цикория, кассии восточной, черного паслена и др.).

Препарат оказывает гепатопротекторное действие (защищает паренхиму печени от токсических агентов, усиливает внутриклеточный обмен и стимулирует регенерацию гепатоцитов), улучшает пищеварение, способствует отхождению газов из кишечника.

Лив-52 назначают внутрь в виде таблеток. Кратность назначения — 2–4 раза в сутки.

Имеются данные, свидетельствующие, что применение данного лекарственного средства при острой патологии печени может усугублять выраженность

цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов. В силу этого препарат возможно рекомендовать только в тот момент, когда выраженность воспалительного синдрома в печени минимальна и преобладают явления синтетической недостаточности органа.

Возможны диспепсические явления. Имеются сообщения о развитии эпидермального некроза у больных хроническим и острым инфекционным гепатитом, принимавших лив-52.

Тыквеол

Комплекс биологически активных веществ (насыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты, такие как пальмитиновая, стеариновая, линолевая, арахидоновая, а также кератиноиды, токоферолы, фосфолипиды, стеринны, флавоноиды, витамины В₁, В₂, С, Р, РР, F), получаемых из семян тыквы. Гепатозащитное действие препарата определяется его мембраностабилизирующими свойствами, противовоспалительным действием, а также способностью замедлять развитие соединительной ткани и ускорять регенерацию паренхимы поврежденной печени. Кроме того, тыквеол обладает желчегонным эффектом, нормализует химический состав желчи, снижает риск развития желчекаменной болезни. Следует, однако, заметить, что убедительных доказательств высокой эффективности препарата пока не получено.

Тыквеол назначают внутрь в виде капсул или сиропа.

8.5.3. ПРЕПАРАТЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ОРГАНОПРЕПАРАТЫ)

Органопрепараты не следует назначать больным с активными формами заболеваний печени, так как в этом случае могут возрастать явления мезенхимально-воспалительного и иммунопатологического синдромов. До начала лечения рекомендуется определять чувствительность к препаратам.

Сирепар и витогепат

Препараты представляют собой сочетание гидролизатов печени крупного рогатого скота и комплекса витаминов пластического обмена (В₁₂ и др.). Репаративное действие препаратов, очевидно, связано с наличием в их составе аминокислот, низкомолекулярных метаболитов, витаминов и, возможно, фрагментов ростовых факторов печени.

Препараты способствуют регенерации паренхимы печени, оказывают детоксикационное действие.

Близким по своему составу к этим препаратам является *вигератин*, который содержит еще и панкреатин.

Гепатосан

Это изолированные гепатоциты, полученные на основе сублимационной сушки клеток печени донорских животных. Механизм действия препарата имеет 2 фазы: кишечную, в которой препарат оказывает детоксикационное действие за счет сорбции токсических продуктов в кишечнике, и метаболическую (гепатопротективную), в ходе которой гепатоциты разрушаются, а продукты их

деградации всасываются и действуют уже как протекторы на уровне клеток печени, восстанавливая функциональную активность гепатоцитов. Препарат способен ограничивать явления цитолиза, усиливать белкосинтетическую способность печени.

Тропофар

Препарат представлен полипептидными компонентами клеточных мембран гепатоцитов, экстрагированных из печени крупного рогатого скота. Лечебный эффект препарата основан на его способности уменьшать повреждение структурных компонентов мембран печеночных клеток, стимулировать процессы протеинсинтеза, предупреждать цитолиз.

8.5.4. ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ

Эссенциальные (необходимые) фосфолипиды (ЭФЛ) представляют собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержат преимущественно молекулы фосфатидилхолина с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот, которые способствуют повышению активности и текучести мембран, уменьшают плотность фосфолипидных структур, нормализуют проницаемость. Молекулы ЭФЛ могут непосредственно встраиваться в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, таким образом замещая дефекты и восстанавливая барьерную функцию липидного бислоя мембран. Поэтому препараты, содержащие ЭФЛ, оказывают восстанавливающее действие на структуру и функцию клеточных мембран.

Экзогенные ЭФЛ активируют расположенные в мембране фосфолипидзависимые ферменты и транспортные белки, что, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, а следовательно, способствует повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала.

Гепатозащитное действие ЭФЛ, безусловно, основывается также на ингибировании процессов перекисного окисления липидов, которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени. Однако не стоит переоценивать собственные антиоксидантные свойства ЭФЛ, так как они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации. Применение экзогенных ЭФЛ при активных гепатитах требует известной осторожности, так как в ряде случаев может способствовать усилению холестаза и воспалительной активности.

Эссенциале и либостабил

Это комплексные препараты, содержащие ЭФЛ (диглицериновые эфиры холинфосфорной кислоты и ненасыщенные жирные кислоты — линолевую (около 70 %), линоленовую и др.), витамины (В₃, В₅, В₆, В₁₂) и аденозин-5-монофосфат. В настоящее время на нашем фармацевтическом рынке существует пролонгированный препарат *эссенциале форте* и *эссенциале Н*. Последний содержит только субстанцию ЭФЛ высокой степени очистки.

Препараты вводят внутривенно и назначают внутрь перед едой 3 раза в день.

Эсливер

Комплекс ЭФЛ и витаминов (В₁, В₂, В₆, В₁₂, Е и никотинамид).

Эплир

Фракция полярных липидов илового озерного осадка, содержащая фосфолипиды, сульфолипиды и тетратерпеноидные пигменты. Препарат является достаточно активным антиоксидантом (подавляет образование первичных и вторичных продуктов липопероксидации, защищает от истощения эндогенные антиоксидантные системы печени), улучшает биоэнергетику и синтез гликогена. Тиолы в составе эплира могут становиться предшественниками в синтезе глутатиона. Эплир улучшает экскреторную функцию печени, стимулирует обезвреживание билирубина конъюгацией с глюкуроновой кислотой.

Фосфоглив

Препарат состоит из фосфатидилхолина и тринатриевой соли глицирризиновой кислоты. Последняя обладает иммуностимулирующим действием, обуславливая стимуляцию фагоцитоза и индукцию гамма-интерферона. Кроме того, она обладает противовирусным действием (блокируя проникновение вирусов в клетки) и проявляет антиоксидантные свойства.

При использовании препарата необходим очень тщательный контроль за больными с явлениями аутоиммунной агрессии.

8.5.5. ПРЕПАРАТЫ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ (УДХК)

Урсосан и урсофальк

Препараты гидрофильной, нетоксичной, третичной, урсодеоксихоловой желчной кислоты. Ее содержание в естественном пуле желчных кислот человека составляет лишь 4 %. Эти препараты оказывают цитопротективное и холеретическое действие за счет вытеснения пула токсических гидрофобных желчных кислот, оказывающих оксидативную активацию Купферовских клеток. Поэтому назначение препаратов урсодеоксихоловой кислоты считается особенно оправданным при заболеваниях печени, сопровождающихся или вызванных холестазом вне зависимости от этиологии.

Кроме того, у названных лекарственных средств обнаружены иммуномодулирующий, противовоспалительный и антифибротический эффекты за счет снижения продукции цитокинов, иммуноглобулинов и других механизмов. О холелитолитическом действии и нежелательных эффектах данных препаратов см. раздел 21.4.4.

Разнообразные механизмы действия обуславливают многообразие показаний к назначению урсосана и урсофалька.

УДХК высокоэффективный гепатопротектор, однако она уступает по ряду позиций нижеприведенному лекарственному средству-Гептралу (см. ниже):

1) УДХК назначают в капсулах 3 раза в сутки вместе с едой, запивая достаточным количеством воды

2) Отсутствует возможность применения ступенчатой терапии

3) УДХК нельзя назначать одновременно с антацидами, содержащими алюминий; ионообменными смолами (холестирамин и т.п.); гиполипидемическими лекарственными средствами (особенно с фибратами); гормонами (эстрогенами, прогестинами); неомицином

4) Чаще возникают нежелательные эффекты и их больше: тошнота, рвота, диарея, запоры, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, боль в спине, аллергическая реакция, обострение ранее имевшегося псориаза, облысение; редко – кальцинирование желчных камней

5) Хуже комплаенс

6) Выше стоимость месячного курса

8.5.6. ПРЕПАРАТЫ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ КОМПОНЕНТАМИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЦИКЛОВ

Адеметионин (*Гептрал*=S-аденозил-L-метионин)

Гептрал – синтетический аналог адеметионина, биологически активного соединения, которое синтезируется в печени и мозге из аденозина и метионина и содержится во всех средах организма.

Гептрал играет центральную роль в ряде биохимических реакций:

- трансметилирования (биосинтез фосфолипидов, обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию);

- транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и гаурина, конъюгация желчных кислот с увеличением их гидрофильности, детоксикация желчных кислот и многих ксенобиотиков);

- аминпропилирования (синтез таких полиаминов, как путресцин, спермидин и спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации), где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов.

Гептрал обладает мощным *гепатопротективным действием*. Он повышает элиминацию свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. Адеметионин применяют при гепатозе, гепатите, алкогольной болезни печени, в частности, он способствует преодолению алкогольной абстиненции. Препарат достаточно эффективен при патологии печени, сопровождающейся печеночной энцефалопатией.

Следует отметить, что максимальной выраженности гепатопротекторный эффект достигает лишь в том случае, если препарат на первом этапе лечения вводят внутривенно. Затем больной переводится на пероральный прием препарата между приемом пищи.

Особо следует отметить *антидепрессивный и нейропротективный эффект* Гептрала. Так, к 4-ому дню приема препарата у больного отмечают спад тревоги, а к 7-ому дню – подъем настроения. Это крайне важно, так как депрессия осложняет течение соматических заболеваний, что в свою очередь увеличивает частоту депрессивных синдромов.

Гептрал с успехом применяют при эндогенной и невротической депрессиях, резистентных к амитриптилину; абстинентном синдроме (наркомании, алкоголизме); энцефалопатии. Гептрал назначают самостоятельно или совместно с ан-

тидепрессантами для ускорения получения эффекта и повышения эффективности лечения.

Кроме того гептрал обладает *хондропротективным действием*: повышает синтез протеогликанов, что приводит к частичной регенерации хрящевой ткани и уменьшает выраженность болевого синдрома при остеоартритах.

Гептрал выпускают в двух лекарственных формах: таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, содержащих по 400 мг адemetионина для приема внутрь; и в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного и внутривенного введения во флаконах, содержащих по 400 мг адemetионина.

Биодоступность препарата при пероральном приеме составляет 5%, при парентеральном введении – 95%. Наличие у таблеток специальной оболочки защищает активное вещество от агрессивного воздействия желудочного сока. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая; желательно их принимать в первой половине дня. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–6 часов. Он проникает через гематоэнцефалический барьер.

При парентеральном введении порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворителе (раствор L-лизина).

Период полужизни гептрала около 90 минут.

Препарат биотрансформируется в печени и выводится из организма почками.

Гептрал назначают внутрь 800–1600 мг/сут между приемами пищи для поддерживающей терапии. Длительность поддерживающей терапии в среднем 2–4 недели.

При интенсивной терапии – в первые 2–3 недели лечения назначают 400–800 мг/сут внутривенно (очень медленно) или внутримышечно. Затем переходят на поддерживающую терапию. Одно из преимуществ гептрала – возможность ступенчатой терапии.

Хондропротективный эффект сохраняется до 3-х месяцев после прекращения лечения.

Гептрал не взаимодействует с другими лекарственными препаратами.

Нежелательные эффекты (редко): гастралгия, диспепсия, аллергические реакции.

Противопоказания: гиперчувствительность, беременность (1–2 триместр), период лактации, возраст до 18 лет.

Липоевая кислота

(*тиоктацид, эспа-липон, тиогамма, берлитион*)

Липоевая кислота — кофактор, участвующий в мультиэнзимных комплексах митохондрий:

- в дегидрогеназе пирувиноградной кислоты, обеспечивающей преобразование ПВК в ацетил-КоА (образование НАД и через цепь процесса дыхания в АТФ);

- в α -дегидрогеназе кетоглутарата, фермента цитратного цикла, который катализирует преобразование альфа-кетоглутарата в сукцинил-КоА (образование НАД и через цепь процесса дыхания в АТФ);

- в дегидрогеназе аминокислот, имеющих разветвленные цепи.

Таким образом, липосвая кислота играет важную роль в биоэнергетике клеток печени, участвует в регуляции углеводного, белкового, липидного обменов, оказывает липотропный эффект. У препарата выявлена антиоксидантная активность.

L-орнитин-L-аспартат (гепа-мерц)

Гепа-мерц – препарат выбора при печеночной энцефалопатии (гипераммониемии).

Регулятор обмена веществ в печеночных клетках. В кишечнике препарат диссоциирует на составляющие его компоненты — аминокислоты орнитин и аспартат, которые участвуют в дальнейших биохимических процессах:

- орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина);
- орнитин является стимулятором карбамоилфосфатсингетазы I (первого фермента цикла мочевины);
- аспартат также включается в цикл мочевины (на этапе синтеза аргининсукцината);
- аспартат служит субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в периваскулярных гепатоцитах, мозге и других тканях.

Таким образом, данный препарат усиливает метаболизм аммиака как в печени, так и в головном мозге. Он устраняет гипераммониемию у больных с заболеваниями печени.

Кроме того, у гепа-мерца обнаружена способность нормализовать кислотно-основное состояние организма, и он способствует выработке соматотропного гормона и инсулина.

В зависимости от степени выраженности неврологической симптоматики препарат назначают внутрь 2–3 раза в день по 1–2 пакетика (5–10 г гранул) или в виде инфузий по 1–4–8 ампул (1 ампула содержит 5 г действующего вещества) в день.

Гепа-мерц нельзя применять при почечной недостаточности (при показателе креатинина более 3 мг/100 мл), гиперчувствительности к компонентам препарата, а также при беременности и в период лактации.

Нежелательные эффекты: аллергические реакции, тошнота, рвота.

Гепасол А (L-аргинин-L-яблочная кислота)

Сложный по составу препарат. Кроме аргинина и яблочной кислоты, он содержит аспарагинат (важный исходный продукт для синтеза незаменимых аминокислот, обладает анаболическими свойствами), сорбит (углевод, источник энергии для синтеза мочевины), витамины группы В (важные звенья метаболических процессов в печени).

Аргинин — полузаменимая аминокислота, важное метаболическое звено в образовании мочевины в печени, защищает от гипераммониемии.

Яблочная кислота — участвует в образовании АТФ (цикл Кребса), является предшественником аспартата, который активно связывает аммиак.

Гепасол А предназначен для лечения заболеваний печени, сопровождающихся интоксикацией аммиаком. Препарат вводят внутривенно медленно (со скоростью 40 капель в минуту) в объеме 500 мл через каждые 12 часов, до исчез-

новения неврологических симптомов. Максимально — 1,5 г сорбита/кг массы тела в сутки.

Препарат нельзя назначать больным с тяжелой почечной недостаточностью, анурией.

Метадоксил (метадоксин)

Метадоксил — это ион-пара между пиридоксином (витамином В₆) и пирролидон-карбоксилатом (пироглутаматом), который является циклическим производным глутаминовой кислоты. Оба эти вещества существуют в природе, оба они присутствуют в пище и тканях человеческого организма.

Препарат участвует в метаболических реакциях организма: увеличивает концентрацию восстановленного глутатиона и синтез АТФ в митохондриях, восстанавливает нормальное соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот, тормозит образование фибронектина и коллагена, ускоряет выведение продуктов распада алкоголя из организма.

Кроме того, метадоксил, активируя холинергическую и ГАМК-ергическую нейротрансмиттерные системы, вызывает регресс депрессивной симптоматики (раздражительности, возбужденности, беспокойства, бессонницы, чувства внутреннего дискомфорта).

Метадоксил — препарат, играющий важнейшую роль при комплексной терапии заболеваний печени, особенно алкогольной и другой токсической этиологии. Препарат активирует ферменты печени, участвующие в метаболизме этанола (алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы), что ускоряет процесс выведения этанола и ацетальдегида из организма.

Метадоксил снижает психические и соматические проявления похмельного синдрома, уменьшает время купирования абстинентного синдрома. Препарат улучшает функции мышления и короткой памяти, устраняет двигательное возбуждение, которое вызывает этанол. Метадоксил оказывая неспецифическое антидепрессивное и анксиолитическое действие, снижает влечение к алкоголю.

Метадоксил выпускают в двух лекарственных формах: таблетках, содержащих 500 мг действующего вещества, и ампулах по 5 мл для внутримышечного и внутривенного введения, содержащих 300 мг действующего вещества.

Биодоступность препарата при пероральном приеме составляет 60–80%. Связывание с белками плазмы крови — 50%. Препарат метаболизируется в печени до активных метаболитов. Период полуэлиминации при приеме внутрь или парентеральном введении составляет 40–60 минут. 45–50% препарата выводится с мочой в течение 24 часов. 35–50% — с калом в течение 96 часов.

В комплексной терапии заболеваний печени и хронического алкоголизма метадоксил назначают по 1 таблетке 2–3 раза в сутки за 15–20 минут до приема пищи. Курс терапии не менее 90 дней.

При острой алкогольной интоксикации в зависимости от степени отравления препарат вводят парентерально 5–15 мл. При внутривенном введении препарат необходимо развести в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводить капельно в течение 1,5 часов.

При алкогольном абстинентном синдроме внутривенно вводят 15 мл 1 раз в сутки в течение 3–7 дней в зависимости от состояния пациента.

Нежелательные эффекты: аллергические реакции. У больных бронхиальной астмой возможно развитие бронхоспазма (при применении раствора для инъекций).

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период лактации.

Метадоксил надо применять с осторожностью у больных с болезнью Паркинсона, получающих препарат *лево-допа*, так как метадоксил снижает его эффективность.

В заключение данного раздела следует отметить, что ткань печени обладает очень высокой способностью к регенерации, что позволяет достаточно высоко оценивать перспективы и потенциальные возможности патогенетической терапии заболеваний печени с использованием гепатопротекторов. В то же время лекарственная терапия больных с патологией печени должна всегда быть максимально щадящей. Полипрагмазия является крайне нежелательной, а назначаемые дозы для большинства препаратов должны быть ниже или уж во всяком случае не должны превышать средние терапевтические и курсовые.

8.6. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

В данную группу препаратов включают:

1. Балластные вещества (набухающие вещества) – *мукофальк* и др. слабительные вещества (см. выше).
2. Прокинетики – *домперидон (мотилиум)*, *метоклопрамид (церукал)*, *итоприд (ганатон)*, *тримебутин (тримедат)*, *цизаприд* и др.
3. Препараты, уменьшающие вздутие живота, – *укропная вода*, *масло мяты перечной*, *диметилполисилоксан*, *саб симплекс (симетикон)*.

Синдром раздраженной толстой кишки характеризуется следующими клиническими симптомами: нарушением регулярности опорожнения кишечника (преимущественно в виде запоров или в редких случаях поносов)*, ненормальной формой стула («овечий кал», кашицеобразный кал), метеоризмом, ур-

* В случаях, когда синдром раздраженной кишки сопровождаются и спастические дискинезии, и поносы, то применяют спазмолитики миотропного действия: *мебеверин=колофак*, *дротаверин*, *пинаверий бромид=дицетел* (последний обладает селективным действием на гладкую мускулатуру кишечника) и обстипационные средства – *лоперамид = имодиум, смекту*.

В случаях, когда синдром раздраженной кишки сопровождаются спастические дискинезии и запоры, то применяют вышеназванные спазмолитики (чаще *пинаверий бромид=дицетел*) и слабительные осмотические средства (*макрогол 4000=форлакс* и др.), в том числе *мукофальк* (см. ниже).

При отсутствии эффекта от терапии, не включающей антибактериальные средства, назначают внутрь кишечные антисептики: *интетрикс*, *метронидазол*, *фуразолидон*. После проведения антибактериальной терапии или при отсутствии показаний к ее назначению, необходимо использовать пробиотики – препараты, содержащие нормальную кишечную микрофлору.

чаием, чувством распираия, обильным выделением слизи, трудно локализуемыми болями (в ряде случаев исчезающими после опорожнения кишечника), чувством неполного опорожнения кишечника после дефекации.

При синдроме раздраженной толстой кишки отсутствуют ее морфологические изменения, все клинические расстройства носят функциональный генез. Параклиническими методами (высокая колоноскопия, ректороманоскопия, рентгенологическое исследование толстой кишки) у больных можно выявить усиление перистальтики, атипичную складчатость, а также продолжительные сокращения кишечника. В 1/3 случаях синдром раздраженной толстой кишки сочетается с синдромом раздраженного желудка (синдром функциональной диспепсии – боли в верхней половине живота, тошнота, позывы на рвоту (иногда рвота), чувство тяжести и переполнения в подложечной области, чувство раннего насыщения, изжога, кислая отрыжка).

8.6.1. БАЛЛАСТНЫЕ ВЕЩЕСТВА (мукофальк и др.)

Балластные вещества представляют собой полисахариды различного растительного происхождения, которые не подвергаются ферментативному расщеплению в тонкой кишке, в дальнейшем достигают толстой кишки, где частично расщепляются бактериями, а частично набухают за счет впитывания воды. Поэтому эти вещества называют еще набухающими веществами. Балластные вещества увеличивают массу кала за счет связывания воды, что обуславливается их физико-химическими свойствами. Одни из них (*гемицеллюлоза, целлюлоза, лигнин* и т. п.) впитывают воду в результате заполнения пустых пространств волокнистой структуры вещества, другие (*мукофальк, пектин* и т. п.), неструктурированные вещества связывают воду с помощью гидроколлоидов в гели и вязких растворов.

МУКОФАЛЬК

Фармакодинамика. Препарат получают из семян подорожника *Plantago ovata*. Он состоит преимущественно из эпидермиса и прилегающих спавшихся слоев семян (10–12% слизи из полисахаридов и полиурамидов), обладающих высокой способностью связывать воду и набухать. Часть препарата подвергается в организме человека бактериальному расщеплению. Эти свойства определяют наличие у препарата двух благоприятных эффектов: во-первых, способности увеличивать каловые массы, а во-вторых, последующего увеличения бактериальной массы кала, что повышает собственную ферментативную активность бактерий. Продукты бактериального расщепления, особенно короткоцепочечные жирные кислоты (масляная кислота, пропионовая кислота и др.), способствуют нормальной жизнедеятельности клеток слизистой оболочки толстой кишки и регулируют моторику кишечника. Освобождающиеся газы усиливают растяжение толстой кишки, что, с одной стороны, стимулирует пропульсивную моторику кишечника, а с другой стороны, может приводить к появлению тягостного метеоризма.

Мукофальк приводит к нормализации консистенции кала и частоты стула, а также к уменьшению метеоризма и сопутствующих болей. Необходимо подчеркнуть, что по сравнению со всеми другими слабительными средствами, ла-

тентный период мукофалька до наступления эффекта очень продолжительный. Мукофальк не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника и не вызывает спастических болей.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь, размешав содержимое пакетика или 1 чайной ложки в достаточном количестве жидкости и тотчас выпивают, запивая еще 1 стаканом жидкости. Между приемом препарата и приемом жидкости должен быть интервал 30 мин – 1 час.

Препарат не всасывается из кишечника.

Взаимодействие. Мукофальк замедляет всасывание одновременно применяемых с ним других препаратов. При необходимости мукофальк можно сочетать со слабительными препаратами или прокинестиками.

Нежелательные эффекты: усиление метеоризма, появление чувства переполнения живота, обструкционная непроходимость (!) (возникает, если препарат принимают с недостаточным количеством жидкости).

8.6.2. ПРОКИНЕТИКИ

ЦИЗАПРИД (*координакс, пропульс*)

Фармакодинамика. Препарат увеличивает выделение ацетилхолина из окончаний холинергических нервов брыжеечных (ауэрбаховских) сплетений в кишечнике и является селективным агонистом серотониновых₄-рецепторов, что и обеспечивает строгую избирательность его влияния на моторную деятельность пищеварительной трубки в целом.

Цизаприд увеличивает амплитуду сокращений пищевода (тем самым повышая пропульсивную способность последнего); повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера; усиливает моторно-эвакуаторную функцию желудка, двенадцатиперстной кишки и нижних отделов кишечника; нормализует порядок сокращения пищеварительного тракта.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь за 20–30 минут до еды. Он достаточно быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Пик его концентрации в крови достигается через 1–2 часа. Цизаприд на 95% связывается с белками плазмы крови. Он практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому не вызывает центральных и нейроэндокринных эффектов. Препарат биотрансформируется в печени и выделяется с мочой и калом. При почечной или печеночной недостаточности требуется коррекция режима дозирования. Период полужизни из крови составляет 7–10 часов. Кратность назначения препарата 2–4 раза в сутки.

Взаимодействие. Эффекты цизаприда уменьшаются при одновременном его назначении с антихолинергическими и антисеротонинергическими средствами.

Под действием цизаприда уменьшается всасывание лекарственных веществ из желудка.

Цизаприд повышает всасывание и усиливает соответствующие эффекты следующих препаратов: бензодиазепинов, барбитуратов, паранетамола, блокаторов гистаминовых₂-рецепторов, антикоагулянтов, а также этанола.

Цизаприд можно комбинировать с балластными веществами.

Нежелательные эффекты: *увеличивает интервал QT, аритмии, диарея, преходящие абдоминальные спазмы, диспепсические расстройства, головная боль, головокружение, очень редко — экстрапиримидные расстройства.*

Работами последних лет было показано, что цизаприд может вызывать фатальные аритмии (!), особенно в комбинации с некоторыми препаратами (терфенадином, астемизолом, кетоконазолом, флуконазолом, циметидином, ранитидином, макролидами I и II поколений, амиодароном и др.). Поэтому от этого препарата как и от родственных ему тегасерода и целссетрона практически отказались (!).

В настоящее время препаратами выбора считают прокинетики 2-го поколения: *домперидон (мотилиум), итоприд (ганатон), тримебутин* (см. гл. 8.2.2). При запоре начали применять — *прукалоприд* (см. гл. 8.2.3).

8.6.3. ПРЕПАРАТЫ, УМЕНЬШАЮЩИЕ ВЗДУТИЕ ЖИВОТА

(укропная вода, масло мяты перечной, диметилполисилоксан, саб симплекс=симетикон = дисфлатил)

Эти препараты обладают многими эффектами, в том числе они уменьшают давление внутри толстой кишки и уменьшают метеоризм.

Фармакокинетика данных лекарственных средств не изучена. При их использовании возможны аллергические реакции.

В последнее время в качестве симптоматического средства лечения всех типов избыточного образования и накопления газов в желудочно-кишечном тракте начали применять саб симплекс (см. гл. 8.8). Это нетоксичный пеногаситель, полученный на основе кремния. Препарат оказывает физическое действие исключительно на поверхности пузырьков газа и не всасывается слизистой оболочкой кишечника.

Симетикон в виде капель назначают внутрь во время или после еды с небольшим количеством воды. Кратность приема 2–3 раза в сутки. Перед употреблением флакон с каплями необходимо хорошо встряхнуть.

Препарат не взаимодействует с другими лекарственными средствами и не вызывает нежелательных эффектов.

8.7. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ И СИНДРОМЕ КРОНА

Неспецифический язвенный колит и синдром Крона относят к хроническим воспалительным заболеваниям толстой кишки. Они характеризуются одинаковыми симптомами: болями в животе и частым жидким стулом с кровью. Однако между ними есть различия. Если при неспецифическом язвенном колите поражение всегда начинается с прямой кишки и оттуда распространяется в проксимальном направлении, то при болезни Крона в большинстве случаев имеется прерывистое поражение терминального отдела подвздошной кишки и восходящего отдела толстой кишки. Принципиальным также является то, что при болезни Крона изменения могут распространяться и на весь желудочно-кишечный тракт.

При использовании всех диагностических возможностей у большинства больных удастся провести дифференциальную диагностику между неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Наиболее ценные диагностические сведения дает эндоскопическое исследование прямой и толстой кишок (ректоскопия, сигмоскопия, колоноскопия) с прицельной биопсией.

Хронические воспалительные заболевания кишечника имеют, по-видимому, многопричинное происхождение. К факторам, способствующим этим заболеваниям относят: наследственную предрасположенность, дисбактериоз, стресс, привычки питания (употребление большого количества рафинированных углеводов и т. п.).

При обоих заболеваниях *главная цель терапии* – борьба с воспалением. Болезнь Крона требует медикаментозной терапии главным образом во время острого приступа; при язвенном колите лечение в бессимптомный период целесообразно, так как может предотвратить рецидив. Оперативное удаление пораженного участка кишки позволяет излечить язвенный колит, но не болезнь Крона.

При обострении неспецифического язвенного колита или болезни Крона наиболее эффективны глюкокортикоиды* (см. гл. 7) или глюкокортикоиды в комбинации с месалазином (или сульфасалазином). При их тяжелых приступах больному вводят солевые растворы с обязательным добавлением калия в соответствии с его дефицитом. При необходимости переливают кровь и больного переводят на парентеральное питание. Дополнительно или в качестве препаратов второй линии назначают цитостатики (*азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин, метотрексат***). Начали использовать и новые иммунодепрессанты – *такролимус* и *микофенолат-мофетил*. По мере улучшения состояния больного назначают препараты железа (см. гл. 16).

Препарат третьей линии – *инфликсимаб (ремикеид)*. Это химерические моноклональные антитела к фактору некроза опухоли, интерлейкину 1 и фосфолипазе А₂, играющим важную роль в патогенезе развития хронического воспаления толстой кишки. Инфликсимаб вводят внутривенно, 1 раз в 2 месяца, так

*Чаще используют *будесонид* или другие топические глюкокортикоиды, которые вводят через прямую кишку или назначают через рот. Глюкокортикоиды обладают очень высокой степенью сродства к специфическим рецепторам. Так, если степень аффинитета гидрокортизона к рецепторам составляет 9 ед., преднизолон – 16 ед., то степень аффинитета будесонида (буденофалька) – 935 ед. Благодаря этому свойству будесонид обладает целенаправленным местным действием. Кроме того, у этих препаратов очень высокая растворимость в воде и очень низкая биодоступность (9–10%), поэтому они не дают системных эффектов.

Необходимо использовать только высокие дозы гормонов (1–2 мг/кг/сут); при снижении дозы падает эффективность и возрастает частота рецидивов. Синдрома отмены, как правило, не возникает. Длительность курса лечения до 8 недель.

** Метотрексат практически не эффективен при язвенном колите, поэтому его применяют только при синдроме Крона. Циклоспорин (*сандимун*) применяют при острых формах язвенного колита и болезни Крона, резистентных к другим препаратам. Использование цитостатиков ограничено их высокой стоимостью и возможностью развития серьезных побочных эффектов.

как у большинства больных препарат выявляют в сыворотках по меньшей мере в течение 8 недель. Инфликсимаб не обнаруживается в моче. Значительных различий его клиренса и объема распределения в зависимости от возраста и веса больных не отмечено. Будучи белковым препаратом, он не подвергается метаболизму в печени цитохромами P-450. Поэтому генетический полиморфизм изоферментов P-450, нередко обуславливающей различную частоту токсических реакций на фоне приема химических лекарственных препаратов, не имеет существенного значения при лечении инфликсимабом.

Использование инфликсимаба может сопровождаться нежелательными явлениями: одышкой, крапивницей, головной болью, острыми трансфузионными реакциями, реакциями замедленной гиперчувствительности (миалгией, лихорадкой, артралгиями), очень редко – развитием волчаночноподобного синдрома.

В ближайшие годы круг заболеваний, при которых рекомендуется терапия инфликсимабом, будет расширен. Его уже с успехом начали применять при ревматических аутоиммунных болезнях и застойной сердечной недостаточности. Следует отметить, что препарат очень дорогой, практически мало доступный.

При резистентных формах хронических воспалительных заболеваний кишечника с разной эффективностью начали применять *талидомид*, *реаферон*, *аллопуринол*, *бутират* (короткоцепочечная жирная кислота). При тяжелых формах заболевания с проявлениями вторичной инфекции (гноя в кале) дополнительно назначают *метронидазол*, *ципрофлоксацин*.

При неэффективности интенсивного лечения неспецифического язвенного колита возможна операция.

В межприступный период при неспецифическом язвенном колите часто длительными курсами назначают *сульфасалазин* или *месалазин*.

Клинико-фармакологическая характеристика сульфасалазина (салазосульфапиридина)* и месалазина (салофалька)

Фармакодинамика. Сульфасалазин представляет из себя азо-соединение, состоящее из сульфапиридина и месалазина (5-аминосалициловой кислоты).

Сульфапиридин не оказывает противовоспалительного эффекта.

Механизм противовоспалительного действия месалазина пока точно не выяснен. Известно, что месалазин тормозит метаболизм арахидоновой кислоты по циклооксигеназному и липоксигеназному путям. Препарат нарушает образование цитокинов-интерлейкина 1 и интерлейкина 6 в слизистой оболочке кишечника, а также подавляет образование рецепторов для интерлейкина 2. Тем самым месалазин вмешивается непосредственно и в течение иммунных процессов.

* Близкими к сульфасалазину по своей клинико-фармакологической характеристике являются *салазопиридазин* (*салазодин*) и *салазодиметоксин* (см. гл. 3 «Сульфаниламидные препараты»).

В больших дозах месалазин может ингибировать определенные функции нейтрофильных гранулоцитов у человека (например, миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз и образование свободных кислородных радикалов). Кроме того, препарат тормозит синтез фактора, активирующего тромбоциты.

Кстати, сульфасалазин успешно применяют и при других воспалительных заболеваниях, например, ревматоидный артрит и т.п. (см. Главу 7.3.)

Фармакокинетика. а) Сульфасалазин назначают внутрь, обильно запивая таблетки 1–2% раствором натрия гидрокарбоната или боржомом. б) Месалазин применяют в виде таблеток для присма внутрь.

а) Сульфасалазин примерно на 75% расщепляется в толстой кишке под действием ферментов бактерий на сульфапиридин и месалазин. Сульфапиридин фактически является неактивным веществом, обеспечивающим лишь роль транспортного средства для месалазина, предупреждающего его преждевременное всасывание в тонкой кишке.

Сульфапиридин быстро всасывается из кишечника и именно его считают ответственным за возникновение большинства нежелательных эффектов. Сульфапиридин ацетилируется в печени и экскретируется с мочой.

Месалазин, активное вещество, в слизистой оболочке толстой кишки он частично превращается в метаболит N-ацетил-5-аминосалициловая кислота, который также сохраняет противовоспалительную активность. Большая часть препарата остается в кишечнике, около 20% от принятой дозы определяют в моче.

б) Другой возможностью доставки месалазина к месту воспаления в толстой кишке без потери его активности было *создание специальной лекарственной формы*. Месалазин (салофальк) был спрятан в кишечнорастворимую оболочку, делающую его устойчивым к действию желудочного сока. Препарат начинает освобождаться только в терминальных отделах тонкой кишки, что предотвращает его быстрое всасывание в верхних отделах тонкой кишки. Таким образом, препарат распределяется на достаточно обширной поверхности слизистой оболочки толстой кишки, оказывая эффект у большего числа пациентов, в частности у больных, страдающих болезнью Крона с поражением подвздошной кишки и восходящего отдела толстой кишки. При этом освобождение действующего вещества не зависит от кишечных бактерий, что имеет значение для больных с дисбактериозом кишечника*.

В крови обнаруживают сравнительно низкие концентрации месалазина и его активного метаболита (около 10%). Связывание месалазина с белками плазмы крови составляет 43%, а N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты – 78%. Макси-

* Следует отметить, что кроме месалазина есть близкие к нему лекарственные средства: *олсалазин, белсалазид и пентаза*. В олсалазине 2 молекулы 5-АСК соединены азосвязью, которая разрушается микробами толстой кишки. Белсалазид состоит из 5-АСК и инертного неабсорбируемого проводника, 5-АСК освобождается также под действием микробной флоры. Поэтому при дисбактериозе кишечника эффективность этих препаратов меньше. Пентазу применяют при болезни Крона с поражением тонкой кишки, в которой 5-АСК высвобождается под воздействием протеолитических ферментов уже в желудке при значениях pH, равных 1 (так как микросферы, содержащие препарат, покрыты этилцеллюлозой).

мальная концентрация месалазина в плазме крови возникает примерно через 5 часов. Показатели экскреции месалазина с мочой и калом составляют 55% и 45% соответственно. Период полуэлиминации из крови колеблется от 0,7 до 2,4 часа. Кратность назначения препарата – 3–4 раза в сутки.

Месалазин выпускают также в форме ректальных свечей и клизм. Этим лекарственным формам отдают предпочтение при тяжелых дистальных формах хронического воспаления толстой кишки.

Взаимодействие. Сульфасалазин и месалазин усиливают сахаропонижающее действие производных сульфонилмочевины (толбутамида и др.), эффекты кумаринов (неодикумарина и др.), метотрексата, а также ulcerогенное влияние глюкокортикоидов на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки.

Сульфасалазин и месалазин уменьшают диуретический эффект петлевых мочегонных средств (фуросемида и др.) и спиронолактона, снижают активность урикозурических препаратов (пробенецида и др.) и туберкулостатическое действие рифмапицина.

Нежелательные эффекты

Месалазин малотоксичный препарат, иногда при его применении *возникают диспепсические расстройства* (боли в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота), головная боль, головокружение.

Сульфасалазин чаще вызывает осложнения, в том числе может развиваться: *аллергическая сыпь, лихорадка, бронхоспазм, альвеолит, перикардит, миокардит, панкреатит, интерстициальный нефрит, синдром системной красной волчанки, миалгии, артралгии; очень редко — нейтропения, тромбоцитопения, импотенция, олигоспермия, бесплодие; моча при щелочной реакции окрашивается в желто-оранжевый цвет.*

Клинико-фармакологическая характеристика микофенолат-мофетила

МИКОФЕНОЛАТ-МОФЕТИЛ – иммунодепрессант, продуцируемый грибом *Penicillium stoloniferum*.

Фармакодинамика. Препарат нарушает синтез гуаниновых нуклеотидов, ингибируя инозинмонофосфатдегидрогеназу. Он угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, а также продукцию антител.

Фармакокинетика не изучена. Препарат назначают внутрь или парентерально. Кратность назначения – 2 раза в сутки.

Взаимодействие. Микофенолат-мофетил можно комбинировать с глюкокортикоидами и цитостатиками (кроме азатиоприна).

Нежелательные эффекты

1. *Лейкопения, тромбоцитопения, анемия.*

2. *Некроз почечных канальцев (гематурия, альбуминурия, дизурические явления).*

3. *Артериальная гипер- или гипотензия, сердечные аритмии, нарушение коронарного кровотока.*

4. *Гипер- или гипокалиемия, гипофосфатемия, гипер- или гипокальциемия, гиперволемиа, ацидоз.*

5. Гингивит, гиперплазия десен, язвенный стоматит.
6. Тошнота, рвота, боли в животе, запор или диарея, эзофагит, гастрит, гастроэнтерит, проктит, гепатит.
7. Гирсутизм, алопеция, зуд, акне, изъязвление кожи, злокачественные новообразования кожи.
8. Головокружение, тремор, нарушения сна, беспокойство, депрессия, сонливость, парестезии.
9. Конъюнктивит, амблиопия, катаракта.
10. Гипергликемия (вплоть до развития сахарного диабета), гиперхолестеринемия, гипопротеинемия.
11. Увеличение массы тела, нарушение функции паращитовидных желез.
12. Миалгии, артралгии, судороги мышц ног.
13. Кашель, одышка, фарингит, синусит, бронхоспазм.
14. Лимфома и другие злокачественные опухоли.

8.8. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ БОЛЯХ В ЖИВОТЕ

Боли в животе разделяются на функциональные (висцеральные), соматические (париетальные, перитонеальные, соматопариетальные) и отраженные (референтные).

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АБДОМИНАЛЬНАЯ БОЛЬ

В большинстве случаев именно функциональные заболевания являются причиной абдоминальных болей в возрасте от 0 до 50 лет.

К числу таких заболеваний следует отнести: кишечную колику (у детей первых месяцев жизни), функциональную диспепсию, абдоминальную мигрень, синдром раздраженного кишечника, дискинезию желчевыводящих путей, дисфункцию сфинктера Одди и другие.

Вышеназванные заболевания имеют благоприятный прогноз в отношении жизни пациента, но существенно ухудшают качество жизни.

Функциональная абдоминальная боль возникает при возбуждении полимодальных рецепторов, находящихся в слизистой оболочке и гладкой мускулатуре полых органов брюшной полости и малого таза, иннервируемых вегетативной нервной системой. Висцеральная боль передается по спинномозговым афферентным путям.

Первый нейрон, реагирующий на болевые раздражения, находится в спинных ганглиях. Аксоны этих клеток входят в спинной мозг в составе задних корешков и заканчиваются в сером веществе на нейронах задних рогов. Они получают информацию и от ноцицептивных нервных волокон, что обеспечивает двойную иннервацию внутренних органов и лежит в основе феномена иррадиации висцеральной боли.

Нейроны второго порядка далее в составе спинно-ретикулярного и спинно-таламического тракта достигают ретикулярной формации и моста зрительного бугра головного мозга.

Нейроны третьего порядка из ретикулярной формации передают возбуждение в лимбическую систему, в передние отделы коры головного мозга, где происходят осознание и анализ ощущений боли.

Висцеральную боль отличает диффузный характер, отсутствие четкой локализации, что обусловлено мультисегментарной иннервацией внутренних органов и небольшим количеством в них первичных окончаний по сравнению с кожей и мышцами. Соответственно, зоны восприятия висцеральной боли размыты и ограничиваются эпигастральной, мезогастральной и гипогастральной областями.

Характерны сопутствующие вегетативные реакции – слабость, бледность, потливость, одышка, рвота, особенно выраженные при острой висцеральной боли.

Висцеральная боль – приступообразна, кратковременна, без четкой локализации, иррадирующая, повторяющаяся, спазмолитики обычно помогают.

Для функциональных абдоминальных болей характерно:

- Отсутствие прогрессирования в течении заболевания
- Меняющийся характер жалоб
- Наличие многочисленных жалоб, касающихся других органов и систем
- Короткий анамнез
- Завышенные требования к ребенку, наличие проблем в школе
- Эмоциональный стресс в семье
- Отсутствие объективных изменений при обследовании

Для функциональных абдоминальных болей не характерно:

- Локальная стереотипная боль
- Пробуждение от болей во сне
- Особое поведение во время приступов
- Анорексия, рвота, упорный запор или диарея
- Наличие хронических заболеваний ЖКТ у членов семьи
- Отставание в физическом развитии или потеря массы тела
- Лихорадка, боли в суставах
- Любые изменения, выявленные при непосредственном исследовании больного (гепатомегалия, спленомегалия, увеличение лимфоузлов и т.д.)
- Любые изменения лабораторных показателей мочи, кала и крови (положительная реакция на скрытую кровь в кале, лейкоцитоз, анемия, эритроцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ, гематурия, гипербилирубинемия, гипергликемия и т.д.)
- Любые изменения, выявленные с помощью инструментальных исследований (жлчные камни, дивертикулы толстой кишки, кисты поджелудочной железы, расширенный общий желчный проток и т.д.)

Функциональная (висцеральная) боль в животе возникает в результате:

I. Избыточного накопления газа в кишечнике (метеоризма) и растяжения его стенок

II. Повышения висцеральной гиперчувствительности (снижения болевого порога)

III. Увеличение тонуса гладкомышечных клеток (спастический или гиперкинетический тип дистонии)

I. Избыточное накопление газа в кишечнике и растяжение его стенок

Выделяют метеоризм: алиментарный, дигестивный, дисбиотический, механический, динамический, циркуляторный, высотный, старческий, а также метеоризм, сопровождающий заболевания ЖКТ.

Особо следует отметить «метеоризм новорожденных», проявляющийся у большинства детей с 3–6 недельного до 3–6 месячного возраста в виде **кишечной колики**^{*}. В качестве наиболее вероятных причин колик называют: аллергию, конституциональную непереносимость лактозы и др.

Газы присутствуют в кишечнике человека в результате: 1) заглатывания воздуха (аэрофагии) – 65–70%; 2) образования газов (углекислого газа, водорода, метана, сероводорода, аммиака, индола, скатола, меркаптана и др.) – 30%; 3) диффузии из крови.

Целый ряд анатомо-физиологических особенностей детей раннего возраста (например, внутренние складки пищевода не сомкнуты, особенности микробиоценоза и ферментативных систем, характер пищи и т.п.) способствуют повышенному заглатыванию, образованию и накоплению газа в кишечнике, что приводит к растяжению его стенок и к боли.

Клиническая картина кишечных колик у детей раннего возраста:

- Приступ начинается внезапно, сопровождается громким, произвольным криком, психомоторным возбуждением младенца, плачем
- Живот вздут, напряжен, ноги подтянуты к животу, могут мгновенно выпрямляться, спина изгибается, кулачки сжимаются
- Правило «3»: начало колик в первые 3 недели, длятся в среднем 3 месяца, наблюдаются по крайней мере 3 часа в день
- Приступы возникают во время и после кормления
- Часто облегчение наступает после дефекации
- В межприступный период ребенок спокоен, нормально прибавляет в весе, имеет хороший аппетит

Метеоризм могут сопровождать:

- Болезненные колики
- Вздутие и тяжесть в желудке
- Диспепсия (отрыжка, регургитация, тошнота, дискомфорт в эпигастриальной области, раннее насыщение, запор или понос)
- Борборигмы («переливание» в животе)
- Флатуленция (отхождение газов через анус)
- Объективные симптомы (усиление тимпанического звука, аускультация шумов, пальпация слепой кишки, повышенная пневматизация ЖКТ на рентгенограмме, измерение объема газов в организме с помощью плетизмографии и т.п.)

^{*} Термин «колики» происходит от греческого «коликос», что означает «боль в толстой кишке».

II. Повышение висцеральной гиперчувствительности (снижение болевого порога)

В норме в желудочно-кишечном тракте взрослого человека в среднем содержится около 200 мл газа. При переваривании обеда образуется примерно 15000 мл газа. Однако у здорового человека это сопровождается минимальными симптомами. Для больных людей характерно снижение порога болевой чувствительности за счет нарушения механизмов регуляции центральной ноцицепции и эндогенных антиноцицептивных систем (нарушен процесс подавления восприятия боли корой головного мозга).

У детей раннего возраста, кроме центрального механизма висцеральной гиперчувствительности, важное значение имеет и периферический механизм: перевозбуждение большего, чем в норме, количества спинальных нейронов в ответ на растяжение кишки. В дальнейшем у таких больных формируется следовая память и даже при обычном наполнении кишки возникает боль.

Снижение болевого порога приводит к возникновению 3-х видов хронической функциональной боли в животе:

- **Гипералгезии** – боль возникает под воздействием мягких повреждающих стимулов, не вызывающих болевых ощущений у здоровых лиц (например, при метеоризме)
- **Алодинии** – боль возникает под воздействием стимулов неповреждающей интенсивности (например, прием пищи)
- **Спонтанные болевые спазмы** – боль возникает при отсутствии иницирующих стимулов

III. Увеличение тонуса гладкомышечных клеток (спастический или гиперкинетический тип дистонии)

Спазм гладких мышц стенки желудочно-кишечного тракта, желчных и панкреатических протоков является универсальным патофизиологическим эквивалентом хронической боли в животе.

Следует также отметить, что спастическая дискинезия толстой кишки нарушает отхождение газов и способствует ее болезненному растяжению:

- а) Синдром селезеночного изгиба – перенаполнение и боли в левом верхнем квадранте, иррадиирующие в левую сторону грудной клетки («стенокардия»)
- б) Синдром печеночного угла – перенаполнение и боли в правом подреберье, иррадиирующие в правую сторону грудной клетки («болезни желчных путей»)
- в) Синдром слепой кишки – перенаполнение и боли в правой подвздошной области.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛИ В ЖИВОТЕ

Для обезболивания в гастроэнтерологии рекомендован ступенчатый (ступенчатый) алгоритм.

В идеологию ступенчатой обезболивающей терапии заложен путь от более простых мероприятий к более сложным, что позволяет:

- На первой ступени – купировать функциональные кишечные заблевания минимальными средствами, которые могли бы применяться больными в качестве самолечения

- На второй и третьей ступенях – во время выявить и начать лечить патологический процесс

ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ НА ПЕРВОЙ СТУПЕНИ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

I. Лекарственные средства, устраняющие повышенное газообразование (метеоризм)

1. *Пеногасители* (препараты Симетикона): Саб Симплекс = Эспумизан = Дисфлатил

2. *Адсорбенты*: Смекта, Неосмектин, Полифепан, Энтеродез, Активированный уголь и др.

3. *Ветрогонные средства*: Ромашка, Тмин, Фенхель и др.

Устранение метеоризма имеет важное значение, т.к. кишечные газы не только вызывают боль, но и способствуют образованию газовой пены, которая покрывает тонким слоем слизистую оболочку кишки, что в свою очередь: затрудняет пристеночное пищеварение, снижает активность ферментов, нарушает усвоение питательных веществ, нарушает резорбцию газов, замыкая тем самым порочный круг.

Отличия Пеногасителей от Адсорбентов:

1. У Пеногасителей выше эффективность, чем у Адсорбентов

2. Адсорбенты связывают и выводят из организма витамины, микроэлементы и бактерии нормальной микрофлоры кишечника

3. Адсорбенты снижают эффективность одновременно с ними принимаемых (внутри) лекарств

4. Адсорбенты могут вызывать рвоту и запор

Отличия Пеногасителей от Ветрогонных средств:

1. У Пеногасителей выше эффективность, чем у Ветрогонных средств

2. Ветрогонные средства содержат вещества, вызывающие метеоризм у некоторых больных и при их приеме иногда возникает необходимость в ограничении объема питания у новорожденных

3. При использовании Ветрогонных средств требуется специальное их приготовление и хранение

4. Ветрогонные средства имеют специфический вкус, но к ним нельзя добавлять корректоры вкуса

5. При использовании Ветрогонных средств выше опасность возникновения аллергических реакций

6. Фенхель содержит лактозу

Пеногасители (Саб Симплекс и др.) – наиболее эффективные и безопасные препараты для устранения метеоризма.

Механизм действия Саb Симплекса

Препарат уменьшает поверхностное натяжение пузырьков газа, приводя к их разрыву. Возникает слияние газовых пузырьков и разрушение пены (коалесценция). Вследствие чего свободный газ получает возможность всасываться через слизистую оболочку кишки или эвакуироваться наружу.

Саб Симплекс уменьшает пенообразование в просвете кишечника на 84–87%.

Фармакологический профиль Саб Симплекса

- Молекулы препарата не проходят сквозь стенку желудка и не всасываются в кровь
- Препарат выводится в неизменном виде
- Препарат не адсорбирует на себе компоненты пищи и лекарства
- Препарат инертен – не вмешивается в биохимические процессы пищеварения и всасывания, не ферментируется микроорганизмами

Отличия Саб Симплекса от других Пеногасителей:

1. У Саб Симплекса выше эффективность
2. У Саб Симплекса приятный фруктовый вкус
3. Лекарственная форма Саб Симплекса – флакон с капельницей, обеспечивает точную дозировку и при необходимости длительную терапию (1 флакона хватает на 10 дней; во флаконе 50 доз; 1 доза = 15 капель).

К преимуществам Саб Симплекса следует также отнести: быстрое начало действия, высокую безопасность, отсутствие в составе препарата углеводов и красителей, удобное применение.

Показания к применению Саб Симплекса

1. Метеоризм любой этиологии (в том числе в послеоперационном периоде)
2. Подготовка к диагностическим исследованиям ЖКТ (рентген, ультразвук, скопия)
3. Острые отравления моющими средствами при их попадании в желудок

Противопоказания: механическая кишечная непроходимость, гиперчувствительность к компонентам лекарственного средства

Схема приема Саб Симплекса

Суспензия для приема внутрь во время или после еды.

Грудные дети	– 15 капель 3–5 раз в сутки
Дети дошкольного возраста	– 20 капель 3–5 раз в сутки
Дети школьного возраста и взрослые	– 20–30 капель 3–5 раз в сутки

Капли препарата можно добавлять в чай, сок, молоко, смеси.

II. Лекарственные средства, повышающие порог болевой чувствительности

Есть сообщения, что некоторые лекарственные средства (Тримебутин, Дицетел), участвующие в модуляции нейропептидов желудочно-кишечного тракта, могут повышать порог болевой чувствительности. Однако строгих доказательств этому пока нет!

III. Лекарственные средства, ликвидирующие спазм гладких мышц (Спазмолитики)

1. М-холинолитики: *Бускопан (Гиасцина бутилбромид)*

2. Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) IV типа:

Папаверин, Но-шпа (Дротаверин), Бенциклан (Галидор)

3. Блокаторы Ca^{2+} -каналов:

Спазмомен (Отилония бромид), Дицетел (Пинаверия бромид), Альверин, Метеоспазмил (Альверин + Симетикон)

4. Блокаторы Na^{+} -каналов: *Мебеверин (Дюспаталин), Одестон (Гимекромолон)*

Лечебный, обезболивающий эффект спазмолитиков основан на снижении сократительной активности гладкомышечных клеток, за счет регуляции нижеописанных процессов.

Мышечная клетка кишечной стенки проявляет свою контрактильную способность посредством ионов кальция (Ca^{2+}). Существуют два возможных пути поступления этих ионов в клетку: 1) вход из внеклеточного пространства по медленным кальциевым каналам (вызывает фазовое сокращение) и 2) высвобождение из внутриклеточного депо (обуславливает тоническое сокращение).

На уровне отдельной гладкомышечной клетки развивается последовательная цепь событий, сопровождающих мышечное сокращение, которое условно можно разделить на пять этапов.

I этап – нервно-мышечная передача возбуждения. Возбуждающее влияние холинергических нервов электрически проявляется в виде отдельных волн деполяризации и возникновения потенциала действия (ПД), что приводит к открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов, которые функционально тесно связаны с работой натриевой помпы. Под действием нейромедиаторов одновременно мобилизуется кальций из внутриклеточных депо (рецепторозависимые кальциевые каналы).

II этап – повышение содержания свободного Ca^{2+} в цитоплазме миоцитов за счет его притока из внеклеточного и внутриклеточного резервуаров.

III этап – образование комплекса Ca^{2+} -кальмодулин: кальмодулин – рецептивный блок для ионов кальция.

IV этап – фосфорилирование миозина. Комплекс Ca^{2+} -кальмодулин активирует фермент киназу легких цепей миозина. Киназа отщепляет фосфорный остаток от молекул АТФ, связанной с волокнами двигательного белка миозина.

V этап – взаимодействие миозина с актином. Между актином и миозином устанавливаются активные «молекулярные мостики». Благодаря этому волокна актина и миозина «сдвигаются» по отношению друг к другу, что приводит к сокращению кишки.

В период расслабления гладкомышечной клетки Ca^{2+} перераспределяется внутри саркоплазматического ретикулума клетки и содержание свободного Ca^{2+} в цитоплазме снижается. Этот процесс контролируется внутриклеточными регуляторами миорелаксации, функцию которых выполняют циклические нуклеотиды – циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ).

Распад цАМФ и цГМФ до неактивных форм катализирует фермент фосфодиэстераза (ФДЭ).

Поэтому одно из условий сокращения мышечного волокна – поддержание активности ФДЭ. Напротив, для достижения длительного расслабления необходимо подавление ее активности.

Передача висцеральной боли через *n. vagus* осуществляется с помощью многоканальной связи, с промежуточным участием сложной разветвленной структуры энтеральной нервной системы, имеющей большое сходство по строению с ЦНС и обладающей столь же сложной системой взаимодействия стимулирующих и тормозящих нейротрансмиттеров и гормоноподобных субстанций.

У разных больных нейротрансмиттеры вызывают боль, влияя на разные механизмы.

Какие именно механизмы боли надо блокировать у конкретного пациента? – Неизвестно! Поэтому для фармакологической регуляции моторики ЖКТ и купирования висцеральной боли спазмолитики выбирают наугад. При этом учитывают их клинико-фармакологическую характеристику.

Следует помнить, что М-холинолитики и Ингибиторы ФДЭ IV типа применяют только по требованию, а Блокаторы Ca^{+2} - и Na^{+} -каналов назначают при курсовом лечении (максимально – до 2-х недель), так как препараты последних двух групп не вызывают рефлекторной гипотонии.

У блокатора Na^{+} -каналов – Мебеверина (Дюспаталина) есть последствие, которое может продолжаться несколько месяцев.

Наиболее избирательным спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру сфинктера Одди, желчевыводящих путей и сфинктера желчного пузыря (Люткенса) обладают Мебеверин (Дюспаталин) и Одестон (Гимекромон).

Спазмолитики не являются анальгетиками в прямом смысле слова, поэтому они не препятствуют диагностике острой хирургической патологии. Исключением являются: подозрение на мегаколон и угроза кишечной непроходимости.

ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ НА ВТОРОЙ И ТРЕТЬЕЙ СТУПЕНЯХ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Если отсутствует существенная положительная динамика от вышперечисленных препаратов или даже происходит нарастание патологической симптоматики, то необходимо провести углубленное обследование больного и назначить ему соответствующее лечение основного заболевания, а также выбрать обезболивающие средства.

На второй ступени, при длительных и усиливающихся болях в животе, ведущим механизмом, поддерживающим ощущение боли, становится нарушение ее восприятия (процесса ноцицепции), что объясняет неэффективность предшествующей терапии. Возникает необходимость дополнить лечение Блокаторами серотониновых рецепторов (*Алостерон*), Нестероидными противовоспалительными препаратами, Неопиоидными анальгетиками и психотропными средствами.

Клиническими примерами подобных состояний являются синдром раздраженного кишечника среднетяжелого течения, дисфункция и стеноз сфинктера Одди, обострение хронического панкреатита и др.

Для третьей ступени характерны чрезвычайно интенсивные, устойчивые к лечению онкологические боли в животе, панкреатическая боль, болевая форма синдрома раздраженного кишечника тяжелого течения, хронический ишемический колит. У таких больных наблюдается тяжелая дезадаптация ноцицептивных структур ЦНС, выраженная психопатологическая симптоматика; в их лечении на первый план выступают психотропные средства, неопиоидные анальгетики и даже наркотические анальгетики.

Следует помнить, что боль в животе – это не только свидетельство физического страдания, но и тяжелейшая психоэмоциональная, стрессовая ситуация в жизни больного, которая существенно снижает качество его жизни и нарушает трудоспособность.

Врач не должен допускать ситуаций, при которых пациент длительно испытывает боли и ждет, пока определят их причину и назначат лечение.

В первую очередь мы должны избавить пациента от страданий и назначить симптоматическую терапию боли, выбрав наиболее эффективное и безопасное средство для ее купирования.

Глава 9

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

Дисбиоз (*дисбиозеноз*) – это качественное и количественное нарушение естественной флоры кишечника. Наиболее часто дисбаланс кишечной флоры возникает на фоне приема большими различными лекарственными препаратами – антибиотиков, сульфаниламидов и др. Кроме того, причиной развития дисбиоза может стать нерациональное питание (в том числе использование химизированных продуктов, убивающих микрофлору), токсикоинфекция, стрессы, воздействие аллергенов или ионизирующего излучения, отравления химическими веществами, и даже изменение состава воды и пищи влияет на баланс микроорганизмов, обитающих в просвете желудочно-кишечного тракта.

Нормальная (индигенная) микрофлора тонкого кишечника достаточно проста и немногочисленна: в подвздошной кишке общее количество бактерий составляет 10^6 колониобразующих единиц (КОЕ)/мл, а в остальных отделах тонкого кишечника менее – 10^4 КОЕ/мл. Если в двенадцатиперстной и тощей кишках доминируют стрептококки, лактобациллы и вейлонеллы, то в подвздошной – кишечная палочка и анаэробные бактерии.

Биотопом с высокой степенью микробной обсемененности является толстая кишка. Количество микроорганизмов в ней достигает 10^{11} КОЕ/г фекалий. Обсемененность слизистой оболочки толстой кишки определяют восьми-, девятикомпонентными ассоциациями анаэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов: бифидобактерии (10^8 – 10^9 КОЕ/г фекалий), лактобациллы (10^6 – 10^8 КОЕ/г фекалий), эшерихии (10^6 – 10^8 КОЕ/г фекалий), энтерококки (10^5 – 10^6 КОЕ/г фекалий) нептострептококки (10^5 – 10^6 КОЕ/г фекалий).

Кроме вышеназванных *облигатных (главных) микроорганизмов, кишечник заселен факультативной (условно-патогенной или сапрофитной) микрофлорой*. К числу последней относят: бактероиды (10^7 – 10^{11} КОЕ/г фекалий), пептострептококки (10^5 – 10^6 КОЕ/г фекалий), стрептококки (10^4 – 10^5 КОЕ/г фекалий), клостридии (10^3 КОЕ/г фекалий), плесневые грибки (10^2 КОЕ/г фекалий) и другие (стафилококки, аэробные бациллы, кандиды, протей, цитробактер, энтеробактер, серрации, клебсиеллы, фузобактерии, эубактерии, катсубактерии).

В зависимости от характера питания, образа жизни, состояния окружающей среды допускается наличие небольших (до 10^2 КОЕ/г) концентраций других, так называемых *транзиторных видов микроорганизмов* (неферментирующие грамотрицательные палочки, флавобактерии, некоторые псевдомонады, ацинетобактер и др.).

В жизни ребенка можно выделить два наиболее критических момента, оказывающих исключительно влияние на бактериальную колонизацию кишечника. Первый – при рождении ребенка, когда в течение первых нескольких суток происходит первичная колонизация стерильного кишечника, второй – когда ребенка отлучают от груди. В связи с существенным качественным изменением

характера питания в достаточно сжатые сроки происходят выраженные качественные и количественные изменения в составе микрофлоры кишечника.

Относительная стабильность индигенной микрофлоры кишечника является важным фактором в поддержании постоянства внутренней среды.

1. Микрофлора играет исключительную роль в процессах пищеварения и обмене веществ за счет выработки ею значительного количества ферментов, участвующих в метаболизме белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, холестерина, а также способствующих всасыванию кальция, железа, витамина D.

2. Микрофлора способна синтезировать необходимые организму вещества: витамины (группы B, K), незаменимые аминокислоты.

3. Индигенная микрофлора участвует в формировании колонизационной резистентности, т. е. обеспечивает предотвращение заселения организма хозяина патогенными или условно-патогенными (гемолизующей кишечной палочкой, кишечной палочкой с измененными ферментативными свойствами, лактозонегативными энтеробактериями) микроорганизмами. Колонизационная резистентность обеспечивается целым рядом факторов, важнейшими из которых являются: а) конкуренция с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания; б) выработка нормофлорой соединений, обладающих антибактериальной активностью (таких, как реутерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин, колицин и др.); в) продукция нормофлорой уксусной и молочной кислот, препятствующих размножению гнилостной (клубридий, протей и пр.) и патогенной (шигелл, сальмонелл и пр.) флоры.

В физиологических условиях слизистая оболочка кишечника покрыта биопленкой, основу которой составляет экзополисахаридный гликокаликс микробного происхождения и муцин бокаловидных клеток слизистой оболочки. Несмотря на то, что толщина этой пленки составляет всего от нескольких долей до десятков микрон, количество микроколоний индигенной флоры в ней может достигать несколько сотен и даже тысяч.

4. Микрофлора благодаря своей биохимической активности участвует в процессах детоксикации ксенобиотиков (лекарственных средств и т. п.). Принципиальным отличием метаболизма, протекающего в кишечнике, является то, что там доминируют реакции гидролиза и восстановления, тогда как в печени — окисления и синтеза с образованием водорастворимых продуктов. Ксенобиотики в кишечнике могут подвергаться биотрансформации с образованием нетоксических продуктов и изоформ с ускоренной элиминацией из организма.

5. Микрофлора принимает участие в механизмах формирования гуморального и клеточного иммунитета, а также неспецифических защитных реакций организма (стимуляция образования интерферона, лизоцима и т. п.).

6. Микрофлора является носителем генетической информации.

В случае возникновения дисбаланса индигенной микрофлоры кишечника возникают: а) функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (диарея, запор и др.) различной продолжительности, часто сопровождаемые сенсibiliзацией организма с клиническими проявлениями аллергического порядка или б) колонизация слизистой оболочки кишечника условно-

патогенными бактериями, входящими в состав микробных ассоциаций. В последнем случае развивается инфекционный процесс (кишечная инфекция)*, который, в случае нарушений функций иммунной системы, может приобретать генерализованный характер.

В зависимости от характера изменения просветной микрофлоры толстого кишечника и клинической картины выделяют 3 степени дисбиоза**.

I степень *дисбиоза (компенсированная)* характеризуется снижением количества бифидобактерий, лактобактерий или тех и других вместе на 1–2 порядка. Возможно снижение (менее 10^6 КОЕ/г фекалий) или повышение (более 10^8 КОЕ/г фекалий) содержания кишечных палочек с появлением небольших титров измененных их форм (более 15%). Изменения в общих показателях микробного метаболического паспорта фекалий (ММПФ) характерны лишь в отношении пула летучих жирных кислот (ЛЖК), содержания фенилпропионовой кислоты, скатола и метиламина. Общее содержание ЛЖК может быть меньше или больше нормы, содержание скатола снижено, а количество фенилуксусной кислоты и метиламина повышено. Отмечают изменения удельного веса щавелевоуксусной кислоты в профиле дикарбоновых кислот. Клинически – симптомы дисфункции кишечника (снижение аппетита, метеоризм, запор, неравномерная окраска каловых масс и т. п.).

II степень *дисбиоза (субкомпенсированная)* — наличие одного вида условнопатогенных микроорганизмов в концентрации не выше 10^5 КОЕ/г фекалий или ассоциаций условнопатогенных бактерий в небольших титрах (10^3 – 10^4 КОЕ/г фекалий). Для этой степени дисбиоза характерны высокие титры лактозоотрицательных кишечных палочек (более 10^4 КОЕ/г фекалий) или *E. Coli* с измененными ферментативными свойствами (гемолизирующие штаммы; штаммы, не способные гидролизовать лактозу или аминокислоты; штаммы,

* Неблагоприятное влияние патогенной и условно-патогенной флоры на состояние слизистой оболочки кишечника заключается в следующем:

а) прямое повреждающее действие микробных токсинов на структуру и активность мембранных ферментов в щеточной кайме энтероцитов — нарушение мембранного пищеварения;

б) стимуляция микробными токсинами секреции воды и электролитов энтероцитами, что приводит к увеличению объема кишечной секреции и снижению абсорбции — возникает секреторная диарея;

в) преждевременная дсмоньюгация желчных кислот в тонкой кишке; в результате нарушается эмульгирование жиров и снижается переваривающее действие панкреатической липазы; у больных нарушается гидролиз жиров и их всасывание — развивается стеаторея.

** Следует учитывать, что кишечная микрофлора человека — весьма лабильная система, подверженная колебаниям в зависимости от многих факторов, как эндогенных (нервный статус, пища, температура тела и т. п.), так и экзогенных (время года, атмосферные колебания и т. п.). Поэтому к оценке полученных результатов следует подходить дифференцированно. Отличию так называемых «дисбиотических реакций» от истинного дисбактериоза способствуют 2–3-кратные исследования с интервалом не менее 14 дней. В первом случае сдвиги в составе микрофлоры кишечника непродолжительны и исчезают через 5–7 дней без какого-либо лечения.

продуцирующие сероводород; и т. п.). Отмечают изменения как в общих, так и в специфических показателях ММПФ, что выражается в снижении величины экскреции с фекалиями фенольных соединений: крезола и индола. В десятки раз уменьшается количество скатола в испражнениях. Обратная картина наблюдается в отношении фенилпропионовой кислоты, количество которой на порядок превышает таковое у здоровых лиц. Профиль фенольных соединений также меняется: удельный вес индола возрастает более чем в 2 раза, несколько снижается удельный вес крезола и более чем в 10 раз снижен удельный вес скатола. В целом экскреция с фекалиями карбоновых и ароматических аминокислот, фенольных и индольных соединений (за исключением фенилаланина) – снижена. Уменьшается экскреция с фекалиями гистамина и серотонина. Изменен профиль аминов: удельный вес гистамина и серотонина ниже, удельный вес представителя простых аминов метиламина выше. Клиника энтерита, колита, реже – гастрита.

III степень дисбиоза (декомпенсированная) – выявление условнопатогенных микроорганизмов в высоких титрах как одного вида, так и в ассоциациях. Характерны выраженные изменения как в общих, так и в специфических показателях ММПФ. Снижена величина экскреции с фекалиями фенольных соединений: крезола и индола; практически отсутствует скатол. Напротив, содержание фенилпропионовой кислоты в каловых массах резко увеличивается. Профиль фенольных соединений меняется таким образом, что существенно увеличивается удельный вес индола и значительно снижается удельный вес крезола. Существенно изменяется величина экскреции аминов: содержание в фекалиях гистамина и серотонина может быть выше или ниже по сравнению с нормой (зависит от нозологической формы основного заболевания). Содержание карбоновых кислот в фекалиях меняется следующим образом: резко уменьшается пул ЛЖК, практически не обнаруживается щавелевоуксусная кислота и значительно возрастает экскреция альфа-кетоглутаровой кислоты. Изменен профиль ЛЖК. При нарушениях стула по типу диареи удельный вес уксусной кислоты ниже, удельный вес пропионовой и масляной кислот, наоборот, повышен; при запоре наблюдают противоположную картину. Отмечают снижение или увеличение удельного веса молочной и аналогичные изменения удельного веса альфа-кетоглутаровой кислот в профиле дикарбоновых кислот. Клинически – транзиторная бактериемия (кратковременное повышение температуры тела, озноб, головная боль, синдром желудочно-кишечной диспепсии (упорная диарея, схваткообразные боли в животе и т. д.), бактериохолия, бактериурия, очаги эндогенной инфекции).

При дисбиозе кишечника фармакотерапевтическое воздействие ориентировано в определенных направлениях. При этом применяют следующие лекарственные средства.

9.1. ПРЕПАРАТЫ, ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ ДЕФИЦИТ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

ПРОБИОТИКИ

С этой целью назначают *пробиотики*, состоящие из живых микроорганизмов или продуктов микробного происхождения, проявляющие профилактический и

лечебный эффект через регуляцию нормальной (индигенной) микрофлоры кишечника человека. Ожившие в кишечнике бактерии продуцируют уксусную и молочную кислоты, создавая в нем кислую среду, угнетающую гнилостные и газообразующие микроорганизмы (кlostридии, протей, бактериоиды и пр.); продуцируют и другие антибактериальные вещества, тормозящие деление различных условно-патогенных (гемолизирующей кишечной палочки, кишечной палочки с измененными ферментативными свойствами, лактозонегативных энтеробактерий) микроорганизмов и возбудителей кишечных инфекций (сальмонеллы, шигеллы и пр.).

Классификация пробиотиков. Можно выделить несколько поколений пробиотиков.

1-е поколение: монокомпонентные препараты (*бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин, нормофлор, лактобацилл, ромакол, паринэ, биобактон, энтеробифидин, биовестин* и т. п.). Они состоят из одного конкретного микроорганизма, являющегося типичным обитателем кишечника.

2-е поколение: препараты конкурентного действия, вытесняющие условно-патогенные и патогенные микробы и в дальнейшем не колонизирующие кишечник. К ним относят нетипичных обитателей кишечника: бактерий рода *Bacillus subtilis* (*бактисубтил, биоспорин* и т. п.) и дрожжи — *Saccharomyces boulardii* (*энтерол*).

3-е поколение: поликомпонентные препараты или симбиотики. Они состоят из нескольких штаммов бактерий (*бифацид, ацилакт, витафлор* и т. п.) или из нескольких видов бактерий (*линекс, бифидин, бифитон, бификол* и т. п.).

4-е поколение: комбинированные препараты или симбиотики. Они состоят из бактерий и специальных ингредиентов, способствующих их росту и/или размножению, и/или метаболической активности (*аципол, кипацид, нутролин В* и т. п.).

5-е поколение: поликомпонентные комбинированные препараты. Такими уникальными препаратами являются, например, *бион 3, бифиформ, бифилиз*. В их состав входят 2-3 вида бактерий (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки) и специальные ингредиенты, способствующие их росту, размножению и метаболической активности. Они одновременно являются и симбиотиком, и синбиотиком.

Использование пробиотиков на практике осложняется целым рядом обстоятельств. Так, для большинства пробиотиков (особенно жидких лекарственных форм) требуются особые температурные условия (5–6 °С) при их транспортировке и хранении. Пробиотики недостаточно устойчивы к колебаниям pH среды и осмотического давления, а также к воздействию желчи и ферментов желудочно-кишечного тракта. Для того чтобы избежать этого недостатка, бактерии приходится прятать в специальные капсулы. Многие пробиотики чувствительны к антибиотикам, химио- и лучевой терапии. Это необходимо учитывать при одновременном назначении пробиотиков с этими препаратами и у больных, требующих облучения. Трудно подобрать пробиотик для конкретного больного. Невысоки показатели их приживления, так как пробиотики — нормальные, но, как правило, чужие (фенотипически и генетически) для данного человека микробы. Важно отметить, что пробиотики решают главным обра-

зом вопрос преобразования П-микрофлоры (полостной), оказывая несущественное влияние на М-микрофлору (мукозную).

Механизм лечебного воздействия пробиотиков не сводится к простому заселению кишечника, он значительно сложнее, это:

- конкурентное подавление бактериальной адгезии;
- конкуренция за нутриенты;
- продукция антимикробных веществ (перекиси водорода, пироглютамата) и других;
- ацидификация кишечного содержимого, неблагоприятная для роста патогенов;
- стимуляция иммунного ответа (повышение синтеза IgA, IgG, продукции цитокинов, фагоцитоза);
- продукция цитопротективных веществ (аргинин, глютамин, полиамины);
- стимуляция секреции муцина путем стимуляции гена, ответственного за синтез муцина; восстановление эпителия кишечника.

9.2. ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ РОСТ МИКРООРГАНИЗМОВ НОРМОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

ПРЕБИОТИКИ

Пребиотики — лекарственные средства или биологически активные добавки к пище, не содержащие живых микроорганизмов. Они оказывают благоприятное влияние на различные функции макроорганизма через селективную стимуляцию роста и/или размножения, и/или метаболической активности одного вида или определенной группы микроорганизмов, резидентных для кишечника.

Пребиотики не подвергаются гидролизу ферментами ЖКТ, не всасываются в тонкой кишке и, попадая в неизменном виде в толстую кишку, являются селективным субстратом для роста нормальной микрофлоры.

Пребиотическими свойствами могут обладать как пищевые продукты, так и фармацевтические препараты и биологически активные добавки.

К пребиотикам относят:

- олигосахариды: *галакто-, фруктоолигосахариды, N-ацетилглюкозамин* (в естественных условиях их содержат крупы, кукуруза, цикорий, фасоль, горох, лук-порей, молочные продукты);
- *инулин* (содержит топинамбур, артишок, одуванчик, георгин);
- *лактuloзу* (входит в состав препаратов *дюфалак, нормазе, лактусан*);
- *хилак-форте*;
- *эубикор* и др.

Ферментируемые и частично ферментируемые пищевые волокна также обладают пребиотическими свойствами.

Механизм действия пребиотиков обусловлен тем, что они являются пищей для сахаролитической флоры, к которой относят облигатные штаммы бифидо- и лактобактерий и молочнокислых стрептококков. В кишечнике под воздействием микробных ферментов пребиотики гидролизуются с образованием лату-

чих жирных кислот: масляной, уксусной, пропионовой. Эти короткоцепочечные жирные кислоты являются важнейшим энергетическим субстратом кишечного эпителия, где они вступают в цикл Кребса, обеспечивая рост и регенерацию клеток слизистой оболочки кишечника. Одновременно благодаря некоторому осмотическому действию происходит увеличение массы фекалий за счет водного компонента, что может быть особенно благоприятно при сочетании дисбиоза с запорами. Поскольку пребиотики обеспечивают преимущественный рост сахаролитической флоры, протеолитическая флора, к которой относят клостридий, бактероидов, протей и другие условно-патогенные микробы, подавляется, что уменьшает образование таких токсичных продуктов метаболизма, как аммиак, индол и скатол, а также некоторых бактериальных ферментов, обладающих потенциальной канцерогенностью (глюкуронидаза, азоредуктаза, нитроредуктаза).

Таким образом, пребиотики улучшают не только микробиотические соотношения, но и функциональное, и морфологическое состояние кишечника.

Пребиотики входят в состав некоторых продуктов функционального питания детей первых месяцев жизни («Нутрилон Омнео», «Мамекс», «Семпер бифидус»).

Пребиотики обычно назначают на фоне приема пробиотиков и продолжают после отмены последних, курс лечения не ограничен.

Пребиотики лишены целого ряда недостатков, присущих большинству пробиотиков. Их проще хранить и транспортировать, не требуется разработки специальной защитной упаковки (например, капсул), можно принимать вместе с антибактериальными средствами, легче подбирать для конкретного больного (без учета его «микробного пейзажа»), выше точность дозирования, они не могут стать причиной инфекционного заболевания и т. д.

Однако пребиотики имеют определенные *ограничения применения*. Использование некоторых из них ограничено при галактоз-, фруктоземиях и сахарном диабете (лактолоза, хилак-форте); непроходимости, целиакии (эубикор), тромбозах (лизоцим, памба). Эффект при использовании пребиотиков развивается значительно медленнее, чем при назначении пробиотиков.

Назначение пробиотиков рекомендуют только (!) в случаях определения в фекалиях нормального содержания лактобацилл.

Для получения более стойкого клинко-бактериологического эффекта целесообразно пробиотики и пребиотики назначать вместе. Существуют, как уже было сказано, и готовые комплексные препараты (например, *бифилиз* состоит из *Bifidobacterium bifidum* и лизоцима), *бифиформ* состоит из *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium* и неактивных ингредиентов, необходимых для питания и размножения бактерий), *бион 3* (состоит из *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, комплекса витаминов, минеральных веществ и микроэлементов).

Показания к назначению пробиотиков и пребиотиков достаточно широки. Это не только дисбиоз кишечника различной этиологии, но и воспалительные заболевания кишечника, запоры, диарея, эрадикация *Helicobacter pylori* при язвенной болезни, пищевая аллергия с гастроинтестинальными синдромами, профилактика опухолей и другие.

9.3. ПРЕПАРАТЫ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ РАЗМНОЖЕНИЕ УСЛОВНОПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ ИЛИ ИХ АССОЦИАЦИЙ

Для избирательного влияния на условнопатогенную флору применяют фаги: *колипротейный бактериофаг* (активен в отношении наиболее распространенных сероваров энтеропатогенных эшерихий, протеев мирабилис и вульгарис), *синегнойный бактериофаг*, *стафилококковый бактериофаг* (активен против золотистого и эпидермального стафилококков), *клебсиеллезный поливалентный очищенный бактериофаг*, *пиобактериофаг комбинированный жидкий* (активен против клебсиелл пневмонии, синегнойной и кишечной палочек, протеев, стафилококка, стрептококка; препарат очищен от бактериальных метаболитов), *пиобактериофаг поливалентный* (активен против стафилококков, стрептококков, клебсиелл пневмонии, эшерихий, псевдомонад азругиноза, протеев; очищен от бактериальных метаболитов).

Бактериофаги назначают с учетом чувствительности к ним соответствующих микроорганизмов, поэтому предварительно следует провести бактериологическое исследование каловых масс больного. Недостатками такого способа лечения являются отсроченность назначения препаратов (в среднем на 4–5 дней) в связи с необходимостью проведения микробиологической диагностики.

До завершения бактериологического исследования можно назначить *интести-бактериофаг жидкий*, так как в состав препарата входит очень широкий спектр фагов.

Следует отметить, что бактериофаги часто превосходят по эффективности другие антибактериальные препараты, а кроме того не вызывают побочных токсических и аллергических реакций, практически не имеют противопоказаний к применению.

Антибиотики применяют только в случае декомпенсированного дисбиоза. Лечение данными антибактериальными препаратами должно быть кратковременным – 5–7 дней, с учетом вида условного патогена, преобладающего в биоценозе, и его индивидуальной чувствительности.

Выбор антибиотика должен осуществляться дифференцированно: в случае необходимости только селективной деконтаминации кишечной микрофлоры предпочтительно применение препарата, не всасывающегося из кишечника и не оказывающего подавляющего влияния на лакто- и бифидофлору; при вторичных очагах инфекции внекишечной локализации (дисбиоз сопровождается фебрильной лихорадкой, артралгиями, общей интоксикацией) необходимо использовать антибиотики как локального, так и резорбтивного действия.

Для лечения декомпенсированного дисбиоза можно назначать: аминогликозидные и макролидные антибиотики, монобактамы, пенициллины, цефалоспорины, противогрибковые препараты, а также оксихинолоны (в том числе сложный препарат *интетрикс*), нитроимидазолы, нитрофураны (*нифуроксазид=эрцефурил*) и другие препараты. Необходимо подчеркнуть, что при применении данных препаратов гибнет не только условно-патогенная, но и индигенная микрофлора, а кроме того могут появиться штаммы патогенных микроорганизмов, устойчивых к воздействию антибиотиков, и в дальнейшем

при более тяжелых заболеваниях эти лекарственные средства окажутся неэффективными.

Антибактериальную терапию можно сочетать с лечением бактериофагами или проводить сразу после курса фаготерапии.

Для защиты нормальной микрофлоры кишечника антибактериальную терапию осуществляют на фоне одновременного или раннего (на 3–5-й день от начала лечения антибиотиками) подключения некоторых пробиотиков (лактобактерина, бактисубтила, бифидумбактерина форте).

9.4. ПРЕПАРАТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ ИММУНИТЕТА

При развившихся декомпенсированных дисбиозах, сопровождающихся клинически манифестными иммунодефицитами, показано назначение иммуностимуляторов, например, *миелонида*, *ликопида*, *натрия наклейната* и др. (см. гл. 6 «Иммуностимуляторы»). Иногда назначают *комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП)*, содержащий антитела к энтеробактериям, а также к другим грамотрицательным микроорганизмам. В состав КИПа входят иммуноглобулины трех основных классов (G, M и A).

Иммуностимуляторы позволяют уменьшить дозы антибактериальных препаратов и/или сократить продолжительность лечения.

9.5. ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Это ферментные препараты: *панкреатин*, *панзинорм*, *абомин*, *мезим форте*, *фестал*, *креон* и др. (подробно см. гл. 8.3).

9.6. ПРЕПАРАТЫ, ЛИКВИДИРУЮЩИЕ ГИПОВИТАМИНОЗЫ

Необходимость в назначении витаминпрепаратов (группа B, K, и др.) при дисбактериозе обусловлена нарушением их выработки индигенной микрофлорой и плохим усвоением витаминов воспаленной слизистой оболочкой кишечника (см. гл. 4).

Следует отметить, что витаминпрепараты вводят больным дисбактериозом чаще парентерально.

9.7. АДСОРБЕНТЫ БАКТЕРИЙ, ТОКСИНОВ, АЛЛЕРГЕНОВ И ГАЗОВ

Терапию декомпенсированного дисбактериоза начинают с краткосрочного (3–7 дней) назначения сорбентов. На фоне их применения или сразу после лечения сорбирующими препаратами проводят курс бактериофагов или антибиотиков.

Основные группы энтеросорбентов:

- угольные (активированный уголь, карболен, карбоктин, гастросорб, карболонг, вуален, актилен «Днепр», микросорб II);
- поливалентные препараты лигнина или волокнистые сорбенты (полифепан, билигнин, энтеггин, лигносорб);
- природные энтеросорбенты (смекта, неосмектин, каолин, полисорб МП, отруби злаковых, целлюлоза, детоксал, полисорбовит, хитозан, медетопект);
- производные поливинилпирролидона (энтеродез, энтеросорб);
- анионообменная смола (кайексилит, холестирамин);
- кремний- и алюминийорганические соединения и другие (альмагель, глина белая, сукральфат, силикагель, цеолит).

У энтеросорбентов разная удельная сорбционная емкость. Так, у активированного угля она составляет — 1,5–2 м²/г, у полифепана — 3–4 м²/г, у смекты — 100 м²/г, у полисорба МП — 300 м²/г.

Энтеросорбенты назначают через рот. В том случае, если больной по ряду причин не может проглотить лекарство, его необходимо ввести через назогастральный или кишечный зонд. Для получения хорошего эффекта достаточно выдержать энтеросорбент в кишечнике в течение 30 минут, после чего его можно удалить через тот же зонд. При необходимости процедуру проводят повторно. В редких случаях энтеросорбенты вводят с помощью клизм в толстую кишку. Энтеросорбенты надо назначать, как правило, в дозе 10–20 г/сут в течение 3–7 дней. Дозу препарата во время лечения уменьшать не следует.

Энтеросорбенты хорошо комбинировать с пероральной регидратацией, они потенцируют действие антибиотиков, антисептиков, биопрепаратов, что позволяет уменьшить дозу последних во избежание развития дисбиоза. В то же время необходимо помнить, что энтеросорбенты снижают эффективность одновременно принимаемых внутрь других лекарственных средств и связывают витамины, вырабатываемые микрофлорой кишечника. Кроме того, энтеросорбенты не различают «хороших» и «плохих» микробов. Большинство бактерий, находящихся в пределах досягаемости препарата, могут быть связаны и принудительно удалены из просвета кишки.

Энтеросорбенты (особенно смекта, полисорб МП) являются препаратами выбора в лечении легких и среднетяжелых форм кишечных инфекций, а также при «водянистой» (в меньшей степени при «инвазивной») диарее.

С профилактической целью обычно применяют природные энтеросорбенты, так как негативные свойства этих препаратов у них выражены в меньшей степени, чем у других энтеросорбентов.

К числу нежелательных эффектов данных препаратов относят рвоту (возникает из-за дисперсности сорбентов), аллергические реакции, гиповитаминозы, запор. При задержке стула в течение более 2 суток сорбент отменяют.

Критерии выбора и оценки эффективности препаратов, применяемых при дисбактериозе кишечника

1. Выбор пробиотиков, бактериофагов и антибиотиков (или синтетических антибактериальных средств) основан на бактериологическом анализе; а) кала;

б) соскоба со слизистой оболочки кишечника; в) биохимического исследования кишечного содержимого.

1. Для проведения *бактериологического анализа* кала на дисбактериоз забор фекалий в количестве 0,1–1,0 грамм производят в стерильную посуду стерильным инструментом. Срок доставки материала в лабораторию с момента его забора — не более 2 часов. При невозможности доставки материала в указанный срок, допустимо его хранение в холодильнике при 4 °С не более 6 часов.

2. *Бактериологическое исследование соскоба слизистой оболочки двенадцатиперстной или проксимальной части тощей кишки*, а также смывов с данных отделов методов еюноперфузии возможно только при эндоскопическом исследовании желудка и тощей кишки. Анализ позволяет выявить дисбактериоз проксимальных отделов кишечника. Увеличение степени микробной обсемененности свыше 10^4 КОЕ/мл (или грамм при биопсии слизистой оболочки) и редукция лактобацилл являются показателями дисбактериоза.

Бактериологическое исследование соскоба со слизистой оболочки толстой или прямой кишки, выполняемое при колоноскопии или ректороманоскопии, позволяет оценить пристеночную микрофлору дистального отдела кишечника.

3. *Биохимическое исследование кишечного содержимого* выявляет изменения ферментативной активности (микробный метаболический паспорт фекалий = ММПФ), связанной с изменением обменных процессов в энтероцитах (например, при дисбактериозе характерно появление в кале ферментов щелочной фосфатазы и энтерокиназы, которые в норме инактивируются в толстой кишке) и метаболизма микрофлоры. Так, при пролиферативном росте в кишечнике лактозоотрицательной кишечной палочки увеличивается количество лактозы. Газово-жидкостная хроматография фекалий при дисбактериозе выявляет нарушение в звене анаэробной флоры, являющихся представителями защитной флоры толстокишечного микробиоценоза, регистрирующиеся пиками летучих жирных кислот ряда C_2 – C_6 в общем пуле (в норме 9200 мг/л)*. С помощью хроматографии можно выявить дисбактериоз по изменениям количества:

а) ароматических (фенольных) веществ в фекалиях: индола (в норме 1,2 мг/л), крезола (в норме 1,0 мг/л), скатола (в норме 1,3 мг/л) и фенилпропионовой кислоты (в норме 1,0 мг/л); профиль (соотношение содержания в фекалиях) фенольных соединений характеризует биохимическую активность толстокишечного микробиоценоза в отношении ароматических аминокислот, в норме он составляет для индола : крезола : скатола – 34% : 24 : 37% соответственно;

б) дикарбоновых кислот : альфа-кетоглутаровая (в норме 125 мг/л), щавелевоуксусная (в норме 9,9 мг/л), молочная (в норме 380 мг/л): их профиль характеризует биохимическую активность как аэробных, так и анаэробных кишечных бактерий в отношении углеводов; в норме он составляет – альфа-кетоглутаровая : щавелево-уксусная : молочная – 24% : 2% : 74% соответственно;

в) аминов : метиламин (в норме 0,1 мг/л), гистамин (в норме 0,2 мг/л), серотонин (в норме 1,5 мг/л); их профиль характеризует декарбоксилазную активность представителей толстокишечного микробиоценоза в отношении амино-

* В норме профиль летучих жирных кислот составляет для уксусной, пропионовой, масляной — 64%, 24%, 12% соответственно.

кислот; в норме он составляет для метиламина : гистамина : серотонина – 7% : 9% : 84% соответственно.

Несмотря на высокую эффективность хроматографических методов исследования, они не получили широкого распространения в клинической практике из-за их ограниченной доступности.

Существует и биохимический экспрессный метод, включающий в себя определение индола, крезола, фенола, водорода, метана, короткоцепочечных летучих жирных кислот ряда C_2-C_6 , десконъюгированных желчных кислот, меченных радиоактивным углеродом ^{14}C , аммиака и ряда других химических соединений, в метаболизме которых в организме человека его микрофлора принимает непосредственное участие. Достоинство этих методик в том, что они позволяют обнаружить дисбиотические изменения в кишечнике в течение 30–120 минут. Возможность повторного проведения анализа в тот же день также дает немаловажное преимущество. Кроме того, к преимуществам биохимического экспресс-метода можно отнести относительную несложность транспортировки образцов, доступность, небольшую стоимость и простоту получения ответа.

2. Выбор ферментных препаратов, улучшающих процессы пищеварения основан на копрологическом исследовании.

При дисбактериозе, сопровождающемся бродильной диспепсией, количество кала значительно увеличено (полифекалия), характер стула – кашицеобразный, пенистый, реакция – резко кислая; в кале находятся мышечные волокна и жирные кислоты, увеличено количество выделяемых органических кислот. Реакции на крахмал, переваренную и непереваренную клетчатку, а также иодофильную флору резко положительные.

При дисбактериозе, сопровождающемся гнилостной диспепсией, количество кала увеличено, резко гнилостный запах, характер стула жидкий, реакция – щелочная, в кале много мышечных волокон и соединительной ткани. Реакции на крахмал, непереваренную клетчатку, слизь и иодофильную флору положительные. Резко увеличено количество выделяемого аммиака (10–14 усл. ед.).

При микроскопическом исследовании повышенное количество жира в кале – стеаторея (норма менее 5 г/сут при пребывании взрослого больного на рационе, содержащем не менее 100 г жира в день) является одним из ранних лабораторных признаков недостаточности поджелудочной железы. При стеаторее стул становится частым и липким. При хронической стеаторее вторично развивается гиповитаминоз по жирорастворимым витаминам. Довольно закономерны коагулопатия и остеопороз. При панкреатической стеаторее, в отличие от ахолической (см. ниже), нарушено переваривание и всасывание и других нелипидных компонентов пищи (см. ниже).

Повышенное количество мышечных волокон в кале – креаторея (норма менее 10 мышечных волокон в поле зрения, имеющих вид единичных желтоватых глыбок, при употреблении 200 г мяса в день) обнаруживаются на более поздних стадиях заболевания, чем стеаторея. При креаторее в кале присутствуют непереваренные (цилиндрические, с прямыми углами) или полупереваренные (цилиндрические, с закругленными углами) мышечные волокна. В большей или меньшей степени они сохраняют поперечную исчерченность. При панкреатической креаторее преобладают непереваренные, при желудочной – полупереваренные, а при кишечной – переваренные мышечные волокна.

Наиболее частые причины выраженной креатореи – первичная и вторичная панкреатическая недостаточность (при панкреатитах, муковисцидозе и т. д.), закупорка вирсунгова протока при холелитиазе, а также инактивация кишечного содержимого при синдроме Золлингера–Эллисона (из-за быстрой эвакуации гиперацидного желудочного секрета). Креаторея может возникнуть при тотальной резекции желудка у лиц, не придерживающихся специальной дробной диеты, так как непереваренные белки попадают в кишечник слишком обильной порцией. Резкое ускорение моторики кишечника также препятствует нормальному перевариванию белка. Более экзотической причиной нарушения гидролиза белка в кишечнике служат ингибиторы пептид-гидролаз. Соя и другие бобовые содержат их в большом количестве и могут тормозить переваривание белка. При очень выраженной недостаточности желудочного и панкреатического пищеварения креаторея сменяется лиенторсией – когда в фекалиях имеются крупные комки непереваренной пищи.

Гидролиз крахмала практически не нарушается при поражении поджелудочной железы в результате высокой активности кишечной амилазы. Эта последовательность является важным дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим отличить нарушения процессов пищеварения при заболеваниях поджелудочной железы от другой патологии.

В последнее время появился новый метод определения экзокринной недостаточности поджелудочной железы, основанный на определении эластазы-1 в кале, концентрация которой в кале при хроническом панкреатите достоверно снижается.

В случае нарушения пристеночного этапа пищеварения при дипептидазной недостаточности затрагивается не только мембранное пищеварение, но и всасывание аминокислот и других нутриентов. Все это сопровождается синдромом мальдигестии – мальабсорбции. Объективный метод регистрации степени нарушения переваривания и всасывания белков – определение общего азота кала по Моделю. У взрослого здорового человека суточное выделение азота с фекалиями не превышает 2,5 г. При нарушении усвоения белка регистрируют азоторею с выделением более 3 г фекального азота в сутки. При панкреатической недостаточности, спру и особенно язвенном колите, болезни Крона, кишечном дивертикулезе азоторея может превышать 5 г/сутки.

Как и иные формы мальабсорбции, нарушение пищеварения и всасывания белков осложняется осмотической диареей, дисбактериозом (по типу гнилостной диспепсии) и аутоинтоксикацией продуктами бактериального разрушения аминокислот. Это, прежде всего, различные токсичные амины.

При дефиците желчи в кишечнике развивается тяжелая стеаторея, стул обесцвечен, часто глинистый на вид, содержит липидные капли и беловатые комочки мыл (кальциевых и магниевых солей жирных кислот).

При дисбактериозах, клинически проявляющихся воспалением слизистой оболочки кишечника и сопровождающихся запорами, количество кала уменьшено, характер – «в виде овечьего кала», реакция – щелочная, определяется слизь, много лейкоцитов, клеток кишечного эпителия.

3. Выбор витаминпрепаратов основан на клинической картине и соответствующих лабораторных данных (подробно об этом см. в гл. 4).

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

10.1. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Сердечные гликозиды (СГ) – безазотистые соединения растительного происхождения, характеризующиеся кардиотоническим действием. Они содержатся в нескольких видах **наперстянки** (шерстистая, пурпуровая, ржавая и пр.), **ландыше майском**, **горицвете весеннем**, **строфанте**, **морском луке**, **олеандре** и других растениях.

У всех СГ принципиально одинаковое химическое строение. Молекула состоит из двух частей: сахаристой (гликона) и несахаристой (агликона). Носителем биологической активности гликозидов является агликон, в котором различают два циклических компонента: стероидный (циклопентанпергидрофенантрен) и лактоновый. Полярность молекулы зависит от числа кетонных и спиртовых групп в ее структуре. **Полярные гликозиды (строфантин, коргликон и др.)** содержат по 4–5 таких групп, **относительно полярные (дигоксин, лантозид С=изоланид=целанид, бета-ацетилдигоксин=новодигал, метилдигоксин=бемекор и др.)** – по 2–3 группы, а **неполярные (дигитоксин, мепросцилларин=клифт и др.)** – не более одной. Чем более полярна молекула, тем больше ее растворимость в воде и меньше – в липидах. Это имеет существенное значение для фармакокинетики препаратов.

В настоящее время известно огромное количество СГ. Однако врачу в повседневной практике достаточно уметь пользоваться тремя препаратами СГ: **строфантином, дигоксином и дигитоксином**, о которых и пойдет речь ниже.

Фармакодинамика. СГ, имитируя действие эндогенных дигиталисоподобных веществ (кардиодигинов), взаимодействуют с сарколеммой Na^+ , K^+ -АТФазой, угнетая ее. При этом увеличивается уровень внутриклеточного натрия, и в связи с этим кальция (за счет повышения активности Na^+ , Ca^{2+} -обменного механизма). Кальций устраняет тропомиозиновую депрессию актомиозина, активирует АТФазу миозина, следствием чего и является увеличение силы сокращений миофибрилл. Положительный инотропный эффект гликозидов обусловлен угнетением Na^+ , K^+ -АТФазы примерно на 35%. При уменьшении тормозящего влияния препаратов – эффект исчезает, а при угнетении активности фермента более чем на 60% появляется токсический эффект.

СГ влияют и на уровень внутриклеточного калия, играющего важную роль в синтезе макроэргов, сократительных белков, в поляризации клеточных мембран, ликвидации внутриклеточного ацидоза и внеклеточного алкалоза.

Угнетая Na^+ , K^+ -АТФазу в миокарде и других тканях (в частности, в скелетных мышцах), они нарушают этим возврат калия в клетку, что может привести к гипокалиемии, особенно выраженной при приеме токсических доз. Снижая

поступление калия в клетку, гликозиды увеличивают его внеклеточный уровень, приводя к гиперкалиемии.

Между тем терапевтические дозы СГ увеличивают содержание этого иона в клетке. Сказывается ликвидация гликозидами гиперальдостеронемии, имеющей место при сердечной недостаточности.

Рассмотренные механизмы воздействия СГ на обмен кальция, натрия, калия и энергетический баланс клеток являются основой их кардиотонического действия.

Увеличивая силу сердечных сокращений, другими словами, ликвидируя гипосистолию у больных с сердечной недостаточностью, СГ одновременно вызывают брадикардию, то есть отрицательный хронотропный эффект. Урежение сокращений в основном связано со стимулирующим влиянием более сильной ударной волны крови, выбрасываемой из сердца, на барорецепторы дуги аорты и каротидного синуса, с которых импульсы поступают к центру блуждающего нерва, а от него по центробежным волокнам к сердцу. В наибольшей степени отрицательный хронотропный эффект выражен у дигиталисных препаратов дигитоксина и дигоксина. Допускают, что эти различия отчасти связаны с неодинаковым вмешательством СГ в функцию медиаторных систем.

Нормализация числа сердечных сокращений, ликвидация тахикардии приводит к уменьшению потребления кислорода миокардом, улучшению питания его во время удлиненной диастолы, более полному восстановлению энергетических ресурсов, что с избытком компенсирует большую потребность сердца в кислороде. В свою очередь улучшение энергетического обмена нормализует работу ионных насосов, обеспечивающих удаление кальция из цитоплазмы клетки во внеклеточное пространство (экструзию), а также в саркоплазматический ретикулум и митохондрии (секвестрацию). Этим гликозиды ликвидируют неполное расслабление во время диастолы (гиподиастолию), а следовательно, неоправданный расход энергии.

При постепенном увеличении доз СГ вначале проявляется их положительное инотропное и отрицательное хронотропное действие, а затем отрицательное дромотропное и, наконец, положительное батмотропное.

Отрицательное дромотропное действие СГ – это способность препаратов замедлять атриовентрикулярную и синоаурикулярную проводимость за счет прямого влияния на клетки и волокна проводящей системы и за счет увеличения активности центра блуждающего нерва. У больных без тахисистолической формы мерцательной аритмии замедление атриовентрикулярной проводимости является нежелательным эффектом. Это действие гликозидов начинает проявляться с предельно допустимых доз, близких к токсическим.

Положительное батмотропное действие СГ – это способность препаратов в токсических дозах повышать возбудимость элементов проводящей системы в предсердиях и желудочках, что приводит к возникновению гетеротопных очагов автоматизма.

Фармакологические эффекты

1. Увеличение минутного объема сердца.
2. Разгрузка венозной части большого круга кровообращения и снижения давления в нем. Это уменьшает приток крови к сердцу (т. е. преднагрузку), его

растяжение во время диастолы, а следовательно, и напряжение, которое необходимо производить мышце сердца для выталкивания крови из его полостей.

3. Увеличение диуреза, так как в почках усиливается кровоток и процесс фильтрации.

4. Уменьшение отеков за счет ликвидации застоя в венах большого круга кровообращения и падения гидростатического давления.

5. Улучшение кровоснабжения сердца, так как уменьшается остаточный объем крови, снижается ее давление на стенку желудочков во время диастол.

6. Улучшение газообмена и устранение отека легких, так как увеличение кровотока в большом круге кровообращения способствует разгрузке малого круга, снижению давления в его сосудах.

7. Устранение одышки и высокого периферического сопротивления сосудов (т. е. постнагрузки), так как в артериальной крови возрастает содержание кислорода, а концентрация углекислоты падает, поэтому снижается возбудимость дыхательного и сосудодвигательного центров.

Фармакокинетика. **Строфантин вводят внутривенно; дигитоксин назначают внутрь; дигоксин, являющийся относительно полярным веществом и поэтому занимающий промежуточное положение между первыми двумя гликозидами, можно применять и внутривенно, и перорально.** Внутримышечное введение строфантина или дигоксина с новокаином осуществляют не более 1–2 раз и только в особых случаях, когда препарат не могут ввести внутривенно. Внутримышечное введение болезненно, опасно развитием некрозов; всасывание препарата из мышц происходит медленно и нестабильно.

Поскольку СГ, с одной стороны, оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, а с другой, – могут образовывать невсасывающиеся комплексы с компонентами пищи, а также с антацидами, аминогликозидами, тетрациклинами, холестирамином — рекомендуют их назначать внутрь через 1–1,5 часа после еды и принимать с интервалом в 2–3 часа с вышеназванными препаратами.

Перед внутривенным введением ампулированный раствор препарата разводят 10–20 мл изотонического (0,85%) раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. СГ, даже в самых экстренных случаях, вводить надо медленно (3–5 минут), чтобы успело произойти разведение препарата во всей массе циркулирующей крови. При быстром внутривенном введении существует опасность возникновения спазма (за счет прямого и опосредованного через освобождение катехоламинов действия) системных сосудов, а следовательно, увеличение пред- и постнагрузки на больное сердце, и коронарных сосудов. В связи с этим, гликозиды при острой сердечной недостаточности, когда требуется внутривенное введение, используют редко.

При резком снижении артериального давления и спадении вен раствор СГ иногда вводят в уздечку языка (объем раствора не должен превышать 1–2 мл). Эта область имеет хорошее кровоснабжение, и всасывание препарата происходит очень быстро.

Абсорбция из желудочно-кишечного тракта для дигоксина колеблется от 60 до 80%, а для дигитоксина – от 95 до 97%. Наличие сердечной недостаточности I–II степени не нарушает всасывание препаратов. При более тяжелой степе-

ни недостаточности нарушается кровоснабжение слизистой оболочки желудка и кишечника, что ухудшает их всасывание.

От степени полярности препаратов зависит и их связывание с белками плазмы крови. Так, для дигитоксина оно составляет примерно 95%, для дигоксина 20–30%, а для строфантина около 0%. При гипоальбуминемии (гипотрофии, заболеваниях печени и почек), повышении остаточного азота или билирубина в крови, назначении некоторых лекарственных средств (см. ниже) связывание гликозидов с белками плазмы крови уменьшается. Это имеет большое значение при использовании дигитоксина (свободная фракция его составляет всего лишь 3–5%) и гораздо меньшее при введении дигоксина (свободная фракция – 70–80%) и тем более строфантина.

СГ поступают практически во все ткани организма, хотя и в разной степени, что связано с неодинаковым кровоснабжением тканей, разным содержанием в них липидов и белков, наличием в них специальных рецепторов и т. п.

Эффект возникает при применении дигитоксина через 2–3 часа, дигоксина – 0,5–1 час (при внутривенном введении через 10–20 минут), строфантина – 5–10 минут. Максимальное действие названные препараты оказывают через 8–12 часов, 1–2 часа и 0,5–1,5 часа соответственно. Следует обратить внимание на то, что максимальный эффект от гликозидов при внутривенном введении развивается поздно. Это безусловно ограничивает их использование при острой сердечной недостаточности.

Элиминация разных СГ осуществляется неодинаково: дигитоксин преимущественно биотрансформируется в печени и выводится в виде неактивных и малоактивных метаболитов с мочой (80%) и с желчью (20%); дигоксин выводится в основном в неизменном виде с мочой (90%); а строфантин не подвергается биотрансформации и экскретируется из организма в неизменном виде как с мочой (60%), так и с желчью (40%). Необходимо подчеркнуть, что все гликозиды (даже те, которые вводятся внутривенно) подвергаются энтерогепатической циркуляции. Это задерживает их выведение из организма.

Величину суточной экскреции гликозидов характеризует коэффициент элиминации, который для дигитоксина равен 7–10%, дигоксина – 20–35%, строфантина – 40–50%.

При почечной недостаточности требуется коррекция режима дозирования дигоксина, так как этот препарат выводится в неизменном виде и практически только почками. Снижение клиренса эндогенного креатинина до 50 мл/мин требует уменьшение поддерживающих доз препарата на 1/3–1/2. Кроме того, существует эмпирическая формула для расчета коэффициента элиминации дигоксина по клиренсу эндогенного креатинина у конкретного больного:

$$K_{21} = 14 + \frac{Cl_{кр}}{5},$$

где K_{21} – коэффициент элиминации дигоксина у конкретного больного; 14 и 5 – эмпирические коэффициенты; $Cl_{кр}$ – клиренс эндогенного креатинина у конкретного больного (в мл/мин).

Период полуэлиминации СГ из плазмы крови для дигитоксина составляет около 7 суток, для дигоксина – примерно 1,5 суток, для строфантина около

1 суток. Длительность сохранения терапевтического действия после прекращения назначения поддерживающих доз для дигитоксина составляет до 21 дня, для дигоксина – до 7 дней, для строфантина – до 3 дней.

Взаимодействие. Существует целый ряд препаратов, которые вводят вместе с СГ для усиления их действия. При этом следует отметить, что к назначению синергистов СГ должен существовать осмысленный дифференцированный подход. Другими словами, они должны влиять на те процессы жизнедеятельности миокарда, которые нарушены. К числу синергистов относят: препараты калия, витамины В₁, В₅, В₆, В₁₂, В_с, Е, а также стероидные анаболизанты, оротат калия, рибоксин, карнитин и другие. Вместе с СГ для потенцирования их эффектов одновременно назначают один (максимум два) препарата из приведенного выше перечня. Причем применять синергисты имеет смысл только в том случае, если получен эффект от самих гликозидов.

Сердечные гликозиды комбинируют с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и диуретиками. Причем гликозиды чаще присоединяют к двум последним только в том случае, если симптомы сердечной недостаточности сохраняются несмотря на проведенную терапию.

Нецелесообразно использовать СГ одновременно вместе с диуретиками тиазидового ряда (так как они способствуют развитию гиперкальциемии, гипомагниемии и гипокалиемии, предрасполагающих к интоксикации гликозидами), нестероидными противовоспалительными средствами, хинидином, сульфаниламидами, гепарином, непрямые антикоагулянтами (так как эти препараты вытесняют гликозиды из связи с белками плазмы крови, увеличивают их свободную фракцию, а следовательно, и опасность интоксикации), адреномиметиками и ксантинами (так как эти препараты повышают чувствительность миокарда к гликозидам, увеличивают опасность интоксикации ими), антацидами, холестирамином, аминогликозидами, тетрациклинами (так как эти препараты образуют не всасывающиеся комплексы с гликозидами в кишечнике и этим резко снижают их биоусвоение).

Лекарственные средства – фенобарбитал, дифенилгидантоин, бутадиион, рифампицин и некоторые другие индукторы ферментов печени, участвующих в биотрансформации гликозидов, снижают их эффективность.

Показания к применению

1. *Лечение хронической систолической формы сердечной недостаточности, являющейся результатом нарушения сократительной функции миокарда (миокардит, кардиодистрофии, дилатационная кардиомиопатия и т. п.) или перегрузки сердца «объемом» (недостаточность клапанов, дефект межжелудочковой перегородки, открытый Боталлов проток и т. п.).*

Эффективность СГ при хронической систолической форме сердечной недостаточности, возникшей в результате перегрузки сердца «давлением» (стеноз легочной артерии, коарктация аорты, артериальная гипертензия и т. п.), низка, а при диастолической форме сердечной недостаточности (экссудативный и констриктивный перикардит, опухоли миокарда, амилоидоз сердца, сдавление устья полых вен, трепетание и мерцание желудочков и т. п.) и при сердечной недостаточности с нормальным или высоким минутным объемом сердца (гипертиреоз, анемия, легочное сердце, синдром бери-бери, болезнь Педжета) – практически отсутствует.

СГ, чаще дигоксин, при хронической сердечной недостаточности назначают в малых дозах (до 0,25 мг/сут), так как при увеличении дозы их влияние на нейрогуморальные системы не усиливается, а риск возникновения интоксикации существенно возрастает.

2. *Суправентрикулярная* (но не вентрикулярная!) *тахикардия*. При этой патологии предпочтительней применять дигиталисные препараты (дигоксин, дигитоксин). Следует отметить, что они слабо влияют на конверсию фибрилляции предсердий к синусовому ритму и даже могут на практике увеличить продолжительность эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий. Однако у пациентов с сердечной недостаточностью они могут предотвратить фибрилляцию предсердий, а также пароксизмальную наджелудочковую тахикардию и трепетание предсердий. При мерцательной аритмии Дигоксин можно использовать в качестве средства «первой линии».

3. *Реже назначают СГ с профилактической целью для предотвращения развития сердечной недостаточности* (при пневмониях, токсикозах, некоторых отравлениях, ревматическом поражении сердца и т. п.), так как гликозиды – препараты с малой шириной терапевтического действия, велика опасность возникновения интоксикации ими (см. ниже). Необходимо подчеркнуть, что профилактически проводимая дигитализация никоим образом не замедляет наступление сердечной недостаточности, а риск интоксикации в таких случаях чрезвычайно велик, поскольку симптомы недостаточности отсутствуют, а именно по их исчезновению судят об эффективности сердечных гликозидов. Кроме того, в настоящее время появились новые, существенно менее опасные препараты из других групп (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др.). По этим же причинам в цивилизованных странах практически отказались от использования СГ при *острой сердечной недостаточности*. Тем более, как уже было сказано выше, при внутривенном введении (даже очень медленном!) повышается тонус коронарных и системных сосудов, а максимальный эффект развивается поздно, лишь через 0,5–1,5 часа.

СГ не только улучшают качество жизни*, но и увеличивают ее продолжительность (оценивают с помощью кривой Каплана – Майера и т. п.). Однако в случаях применения гликозидов у больных с синусовым ритмом продолжительность их жизни не увеличивается.

Критерии оценки эффективности и безопасности применения СГ

1. Лабораторные:

а) Определение концентрации СГ в крови (для дигитоксина терапевтический уровень до 20–30 нг/мл, для дигоксина — до 1,5–2,5 нг/мл, а для строфантина до 3–5 нг/мл).

б) Определение Na^+/K^+ -коэффициента в эритроцитах больных. Увеличение его на 30–40% после назначения гликозидов свидетельствует о достижении ими терапевтической концентрации у данного больного.

* Качество жизни — это интегральная характеристика физического, психического, эмоционального и социально-экономического состояния больного, основанная на его субъективных ощущениях.

в) Динамическое определение ионограммы в крови.

2. Параклинические:

а) Увеличение интервала PQ (более 0,14–0,15 мсек) и исчезновение ригидности ритма* на электрокардиограмме.

б) Оценка интенсивности коронарного кровотока под эндокардом по изменению зубца T на электрокардиограмме. Электрокардиография не позволяет выявить специфические признаки сердечной недостаточности, но с ее помощью можно получить сведения о факторах, предрасполагающих к развитию данной недостаточности.

в) Определение степени дилатации левого желудочка, фракции изгнания крови сердцем**, конечного диастолического объема крови в желудочках, сократительной способности миокарда и т. п. эхокардиографическим методом. Эхокардиография – выявляет также аневризму левого желудочка, тромб в полости пораженного желудочка, перикардальный выпот и форму врожденного порока сердца. Тяжесть клапанного порока сердца можно оценить с помощью доплерэхокардиографии. Непрерывно-волновая доплерография позволяет рассчитать градиент давления в местах клапанных стенозов по скорости кровотока. Допплерография, включая цветной метод, помогает определить клапанную регургитацию и кровоток через внутрисердечные шунты. Эхокардиография это единственный неинвазивный метод, позволяющий разграничить систолическую и диастолическую сердечную недостаточность.

г) Обнаружение признаков застоя в малом кругу кровообращения и кардиомегалии с помощью рентгенологического исследования.

д) Использование сложных диагностических методов (катетеризации полостей сердца, коронарной ангиографии, радиоизотопной сцинтиграфии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, проб с физической нагрузкой, определение нейрогормонов). Несмотря на высокую диагностическую ценность, эти методы не получили широкого распространения.

е) Изучение результатов физической нагрузки (например, с помощью беговой дорожки – тредмила).

3. Клинические: исчезновение тахипноэ (одышки) и ортопноэ (приступов удушья в ночное время), нормализация частоты сердечных сокращений: ликвидация дефицита пульса; уменьшение размеров сердца, хрипов в легких, цианоза, отеков; уменьшение размеров и болезненности печени; увеличение диуреза, а также быстрое снижение массы тела; исчезновение набухания шейных вен.

Дозирование СГ осуществляется в два этапа. Во время первого этапа происходит насыщение миокарда препаратом, т. е. в нем создается терапевтическая концентрация. О том, что последняя достигнута, судят по перечисленным выше критериям эффективности. Препарат вводят больному, ориентируясь на известную усредненную дозу насыщения (дигитализации).

* Ригидным ритмом называют медленный и очень равномерный ритм. В норме колебаниям сердечного ритма присущ периодический, волновой характер (дыхательная аритмия, волны Майера).

** При выраженной дисфункции левого желудочка фракция изгнания крови сердцем меньше 35%.

Дигитализацию можно проводить с разной скоростью. Чаще применяют средний (за 3 дня) или медленный (за 8 дней) темп насыщения. Быстрый темп дигитализации (за 1 день не менее чем в 6 приемов) по вышеперечисленным причинам в настоящее время используют редко.

Схема проведения дигитализации за 3 дня:

1) в первый день назначают $1/2$ (в 3–4 приема) от рассчитанной для данного больного дозы насыщения;

2) во второй день назначают $1/4$ (в 2 приема) от рассчитанной для данного больного дозы насыщения и ту часть дозы первых суток, которая элиминирована за первый день (т. е. коэффициент элиминации от дозы, введенной в первый день);

3) в третий день назначают $1/4$ (в 2 приема) от рассчитанной для данного больного дозы насыщения и ту часть дозы первого и второго дня, которая элиминирована за двое суток (т. е. коэффициент элиминации от общей дозы препарата, сохранившейся в организме за 2 дня его введения).

На втором этапе больного переводят на поддерживающие дозы. Предварительно необходимо достигнуть при насыщении терапевтического эффекта и подсчитать, какая доза насыщения (ДН) вызвала этот эффект, а затем, зная коэффициент элиминации данного гликозида, определить поддерживающую дозу (ПД) для конкретного больного. Рассчитав поддерживающую дозу ($ПД = ДН \times K_{эл}$), врач, опираясь на вышеназванные критерии эффективности и безопасности применения СГ, окончательно оттитровывает дозу препарата для больного*.

Возможно проведение так называемой *нагрузочной постепенной дигитализации*. В этом случае больному назначают СГ в средней поддерживающей дозе, деля ее на 3–4 приема. Через 4–5 периодов полуэлиминации обычно возникает насыщение. Затем дозу СГ, как правило, немного уменьшают и продолжают давать данному больному.

Суточную поддерживающую дозу нет необходимости делить на отдельные приемы.

Противопоказания к назначению СГ

Относительные: резкая брадикардия, групповые экстрасистолы, синдром Вольфа–Паринсона–Уайта (из-за возможности увеличения частоты сокращения желудочков), значительная гипокалиемия и гиперкальциемия, выраженное нарушение атриовентрикулярной проводимости, застойная сердечная недостаточность с выраженной дилатацией полостей сердца (конечный диастолический объем левого желудочка более 250 мл).

Абсолютные: гипертрофическая кардиомиопатия, в том числе у новорожденных от матерей, страдающих сахарным диабетом; интоксикация СГ.

Интоксикация СГ

При применении СГ примерно у каждого четвертого больного, получающего данные препараты, возникают явления передозировки. Основная причина стол-

* Поддерживающую дозу дигоксина можно определить по уровню креатинина (К) в плазме крови (мг %): для мужчин $ПД = ДН \times (11,6 + 20/К)$; для женщин $ПД = ДН \times (12,6 + 16/К)$.

большого процента интоксикации гликозидами – малая широта их терапевтического действия.

Механизм интоксикации связан с сильным (на 60% и более) угнетением функции мембранной Na^+ , K^+ -АТФазы на сердце, ЦНС и других органах. Тормозя активность Na^+ , K^+ -насоса, токсические дозы СГ нарушают этим удаление из клетки натрия (повышается возбудимость), попавшего в нее в процессе возбуждения, и возврат калия (возникает *гипосистолия*, тормозятся процессы метаболизма, уменьшается поляризация клеточных мембран), вышедшего из нее в момент реполяризации мембраны. Существенно увеличивается поступление в клетку кальция в обмен на натрий. Кроме того, нарушается удаление кальция из кардиомиоцитов в период диастолы, уменьшается расслабление миофибрилл (возникает *гиподиастолия*). Избыточная концентрация свободного кальция внутри клетки способствует освобождению различных протеолитических ферментов из лизосом, что приводит к структурным повреждениям клеток и к возникновению очагов некроза, являющихся еще одной из причин гипосистолии. Калий – антагонист, а кальций – синергист токсического действия СГ, так как первый активирует, а второй угнетает активность мембранной АТФазы.

Гиподиастолия и гипосистолия нарушают процесс изгнания крови из полостей желудочков, возрастает конечное диастолическое давление. В результате *нарушается кровоток под эндокардом*, что усугубляет ишемию миокарда. Частота сокращений не возрастает, так как повышена активность блуждающего нерва, и не компенсирует снижения сердечного выброса как при сердечной недостаточности. При тяжелой интоксикации вновь развивается недостаточность кровообращения и все ее следствия: гипоксия, одышка, цианоз и пр.

В токсических дозах СГ оказывают вазоконстрикторное действие на сосуды в связи с их способностью увеличивать освобождение катехоламинов. Это, безусловно, также неблагоприятно сказывается на работе сердца: повышение тонуса вен *увеличивает преднагрузку*, а повышение тонуса артерий *увеличивает постнагрузку* на сердце.

Важную роль в реализации токсических эффектов СГ играет их влияние на центральную и периферическую нервную систему. Проникая в мозг, гликозиды взаимодействуют с Na^+ , K^+ -АТФазой на поверхности нейронов и окончаний их аксонов и тем самым изменяют интенсивность освобождения нейромедиаторов и условия функционирования нейронов.

И наконец, существенное значение имеет способность токсических доз СГ выражено угнетать Na^+ , K^+ -АТФазу и в скелетных мышцах. При этом нарушается возврат калия в клетку и поэтому увеличивается уровень внеклеточного калия, что может привести к опасной гиперкалиемии, вызывающей нарушение сердечной деятельности.

Симптомы интоксикации не отличаются при использовании разных СГ. Их условно делят на несколько групп:

1. Кардиальные явления интоксикации (50–90%) – нарушение ритма (начальные признаки: брадикардия, на ЭКГ удлинение интервала PQ, снижение S-T, отрицательный T; вслед за ними возникают узловые, желудочковые и предсердные экстрасистолы, предсердная тахикардия, атриовентрикулярный блок), возобновление сердечной и появление признаков коронарной недостаточности.

2. Диспепсические явления интоксикации (75–90%) – анорексия, тошнота, рвота, диарея, боли в животс.

3. Неврологические явления (30–90%) – утомление, головная боль, мышечная слабость, расстройство зрения (микро- и макропсия, нарушение цветоощущений – ксантопсия появление пятен в поле зрения и т. п.), страх, бред, галлюцинации, судороги.

4. Крайне редко встречающиеся явления: тромбоцитопения, аллергический васкулит, гинекомастия, бронхоспазм и пр.

Подход к лечению интоксикации СГ зависит от степени тяжести отравления ими

I степень тяжести отравления СГ: клинически – небольшая брадикардия; на ЭКГ – удлинение интервала PQ до 0,18–0,2 мсек, небольшое снижение ST.

При легкой передозировке – препарат может быть кратковременно отменен или только снижена его доза; лечебных мероприятий не требуется.

II степень тяжести отравления СГ: клинически – анорексия, тошнота, диарея, увеличивающаяся брадикардия, усталость, головная боль, невралгия (преимущественно нижней части лица); на ЭКГ – атриовентрикулярный блок I–II степени, резкое снижение интервала S–T, отрицательный зубец T, экстрасистолы.

При средней степени передозировки гликозид необходимо отменить. Лекарства, применяемые в этом случае, можно объединить в несколько групп:

1) препараты, уменьшающие поступление гликозидов из желудочно-кишечного тракта в кровь – *танин, холестирамин, активированный уголь* (препараты образуют невсасывающиеся комплексы с СГ); слабительные (*вазелиновое масло, магния сульфат, реже – английская или карловарская соль*). Их назначают независимо от пути введения СГ, так как и при внутривенном введении гликозиды участвуют в энтероспатической циркуляции;

2) препараты, связывающие гликозиды, циркулирующие в крови *унитиол, диджибайнд* (антитела или их F_{ab}-фрагменты к дигиталисным гликозидам);

3) препараты калия и магния – *калия хлорид, панангин, аспаркам, поляризующие смеси* (калия хлорид, инсулин и глюкоза), магния сульфат, магния аскорбинат. Препараты калия и магния, как и сердечные гликозиды, тормозят проведение возбуждения, поэтому их не назначают у больных при брадикардии и атриовентрикулярном блоке II степени (исключение: суправентрикулярная тахикардия с блоком, которая может улучшиться после их введения).

Необходимо подчеркнуть, что порог токсического действия магния близок к терапевтическому, поэтому при внутривенном капельном введении препарата необходимо проводить контроль за его токсическим действием. Каждый час следует оценивать: ЭКГ, наличие коленных рефлексов, частоту дыхания (урежение наступает позже угнетения рефлексов, не должно быть менее 15–16 в 1 мин), выделение мочи (не менее 30 мл/ч).

III степень тяжести отравления СГ: клинически – симптомы сердечной и коронарной недостаточности, неукротимая рвота, «глазные» симптомы (ксантопсия и др.), галлюцинации, афазия, судороги; на ЭКГ – предсердные и

узловые желудочковые экстрасистолы, предсердная тахикардия, полный атрио-вентрикулярный блок.

При тяжелой передозировке гликозид необходимо отменить и вместо него назначить другое кардиотоническое средство (например, *дофамин* или *добутамин*, реже – *глюкагон*). Препараты, используемые для оказания помощи больному в этом случае, объединяют в несколько групп:

1) препараты, связывающие гликозиды, циркулирующие в крови (см. выше);
2) противорвотные средства – *метоклопрамид*, *домперидон*, *ондансетрон*;
3) препараты, устраняющие гиперкалиемию, – инсулин с глюкозой, соли магния. При тяжелом отравлении гликозидами происходит значимое угнетение Na^+ , K^+ -АТФазы в скелетных мышцах и других органах, где этот фермент имеет меньшее сродство к СГ, чем в сердце и ЦНС. Поэтому возникает гипокалигемия и гиперкалиемия (больше 5,5 ммоль/л), которые нарушают сердечную деятельность. *Инсулин* и *магний* увеличивают поступление калия в клетки, этим они и нормализуют его внутриклеточную концентрацию, и устраняют гиперкалиемию. В клетках калий связывается с вновь синтезированным из глюкозы гликогеном (на 1 г последнего расходуются 13 мг калия). Кроме того, для устранения гиперкалиемии целесообразно проводить форсированный диурез, гемодиализ или заменное переливание крови;

4) препараты, снижающие в крови и миокарде концентрацию кальция, угнетающего активность мембранной Na^+ , K^+ -АТФазы – *натрия цитрат*, *трилон Б*;

5) препараты, устраняющие симптомы интоксикации, в первую очередь аритмии – *дифенилгидантоин* (*дифенин*), *лидокаин*, реже – *верапамил*, *атропин* (последний при тяжелых формах брадикардальных нарушений ритма); и другие симптомы: гипоксию – оксигенотерапия; судороги, бред, галлюцинации – *фенобарбитал* и *аминазин*; артериальную гипотензию – *мезатон* и т. п.

10.2. ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) делят на **два поколения**:

Первое поколение. *Каптоприл* (*капотен*).

Второе поколение. *Эналаприл* (*ренитек*, *энам*); *лизиноприл* (*привинил*); *рамиприл* (*тритаце*); *квинаприл* (*аккупро*); *беназеприл* (*лотензин*); *цилазаприл* (*инхибейс*); *периндоприл* (*престариум А*); *фозиноприл* (*моноприл*); *зофеноприл* (*зокардис*), *трандолаприл* (*гоптен*), *спираприл* (*квадроприл*, *квадрига*).

Препараты второго поколения отличаются от первого целым рядом особенностей: большей активностью; отсутствием в химической структуре сульфгидрильных групп (кроме зофеноприла), которые способствуют аутоиммунизации; фармакокинетическими отличиями; меньшей частотой появления нежелательных эффектов и др.

Фармакодинамика. Ренин образуется в корковом слое почек под влиянием симпатической импульсации, а также при уменьшении почечного кровотока, снижении почечного артериального давления или увеличении концентрации натрия в дистальных канальцах. Ренин, взаимодействуя с ангиотензиногеном

(α_2 -глобулином), отщепляет от него ангиотензин I, который является неактивным декапептидом. Последний под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (кининазы II, дипептидилкарбоксипептидазы) конвертируется в ангиотензин II, который является высокоактивным веществом октапептидной структуры. Следует отметить, что ангиотензин II образуется не только в крови, но и в тканях: сердце, головном мозге, легких и многих других органах и тканях. Высокая концентрация киназы II обнаружена в эндотелии сосудов. Из ангиотензина II в надпочечниках образуется ангиотензин III.

Для ангиотензина II имеются специальные рецепторы. В настоящее время идентифицировано четыре разных типа рецепторов для ангиотензина II. Все основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II опосредуются ангиотензиновыми рецепторами первого типа.

Ангиотензин II оказывает очень сильное сосудосуживающее действие; кардиостимулирующее влияние; является ростовым фактором кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов; увеличивает секрецию вазопрессина, адренокортикотропного гормона и пролактина. Кроме того, ангиотензины II и III стимулируют освобождение альдостерона, который: а) задерживает ионы натрия и воды и вторично увеличивает выведение калия из организма; б) способствует развитию сосудистой «жесткости»; в) стимулирует синтез коллагена, развитие фиброза миокарда.

Необходимо подчеркнуть, что ангиотензинпревращающий фермент (кининаза II), кроме перевода ангиотензина I* в ангиотензин II, вызывает инактивацию брадикинина* и энкефалинов, которые расширяют сосуды, снижают артериальное давление, увеличивают выведение натрия и воды из организма, уменьшают агрегацию тромбоцитов.

Итак, ИАПФ, блокируя ангиотензинпревращающий фермент, уменьшают образование ангиотензина II и тем самым препятствуют возникновению его вышеназванных эффектов. И наоборот, ингибция ангиотензинпревращающего фермента с помощью ИАПФ сохраняет от разрушения брадикинин и энкефалины и тем самым способствует проявлению их действия.

Фармакологические эффекты

1. Снижение тонуса артериальных и венозных сосудов, что приводит к снижению артериального давления, уменьшению рабочей нагрузки на сердце, увеличению кровотока в сердце, почках и других органах.

2. Уменьшение гипертрофии сердечной мышцы и сосудов (ремоделирование сердца и сосудов).

3. Увеличение диуреза.

Фармакокинетика. ИАПФ в основном назначают внутрь, только лизиноприл и вазотек (активная форма эналаприла) можно вводить внутривенно.

* Накопление ангиотензина I (при назначении ИАПФ) способствует повышенному его превращению в ангиотензин — (1-7), обладающий вазодилатирующим и натрийуретическим действиями за счет активации специальных рецепторов (AT_1).

* При стимуляции рецептор к брадикинину высвобождаются эндотелий — релаксирующий фактор (NO), эндотелий — гиперполяризующий фактор (EDHF) и простагландины.

ИАПФ хорошо и быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта. Их (кроме каптоприла) применение **не зависит от приема пищи**. Каптоприл назначают за 2–3 часа до еды. **Все препараты (кроме каптоприла и лизиноприла) являются пролекарствами, они превращаются (деэстерифицируются) в активные метаболиты при первом прохождении через печень**. Биодоступность колеблется около 50%, лишь у периндоприла она больше 65%.

Связывание с белками плазмы крови для большинства ИАПФ составляет 70–90%. Исключением являются каптоприл – 30% и лизиноприл – меньше 20%. Препараты обнаруживаются во всех тканях и органах, в меньшей степени – в ЦНС.

Терапевтический эффект возникает через 2 часа (для каптоприла через 1 час); максимальное действие развивается через – 6 часов (для каптоприла через 2 часа) с момента приема. Длительность сохранения терапевтического эффекта после однократного приема 24 часа (для каптоприла 6 часов), поэтому эти препараты назначают с кратностью 1 раз в сутки (каптоприл – 4 раза в сутки).

Каптоприл трансформируется в метаболиты – дисульфиды каптоприла, которые образуют комплексы с эндогенными соединениями, имеющими сульфгидрильные группы, а также с аминокислотами — цистеином и глутатионом. Эти комплексы способны снова превращаться в дисульфиды каптоприла. Выведение каптоприла происходит главным образом (75%) почками в неизмененном виде. Коррекция его дозирования зависит от клиренса креатинина.

Лизиноприл не подвергается метаболизму в печени. Выводится с мочой (90%) в неизмененном виде. При почечной недостаточности велика опасность кумуляции, поэтому при использовании препарата необходим контроль клиренса эндогенного креатинина.

Все остальные ИАПФ, как уже было сказано, являются пролекарствами, которые в печени превращаются в активную форму. Экскреция из организма для эналаприла (70%), квинаприла (90%) и фозиноприла (70%) происходит в основном почками; а для рамиприла, цилазаприла, беназеприла и периндоприла – главным образом печенью (60%). Следует отметить, что ИАПФ (кроме каптоприла и лизиноприла, а также активной формы эналаприла — вазотека) не имеет смысла назначать больным с тяжелой патологией печени.

Период полуэлиминации из крови для разных ИАПФ существенно отличается. В среднем он составляет: для каптоприла – 4 часа, эналаприла – 20 часов, лизиноприла и цилазаприла – 30 часов, рамиприла и квинаприла – 3 часа, беназеприла и фозиноприла – 11 часов, периндоприла – 24 часа. Напомним, что чем меньше период полуэлиминации лекарственного средства, тем быстрее достигается его равновесная концентрация в крови, а значит раньше в начале лечения появится антигипертензивный эффект, который связан с блокадой циркулирующих факторов ренин-ангиотензиновой системы, а не с угнетением ее тканевого аналога.

Взаимодействие. ИАПФ для усиления антигипертензивного эффекта можно комбинировать с бета-адренолитиками, блокаторами кальциевых каналов, празозином (селективным альфа₁-адренолитиком), фуросемидом и тиазидовыми диуретиками. Существуют готовые комплексные препараты ИАПФ с тиазидовыми мочегонными средствами: *ко-ренитек, энал-Н, капозид, принизид, зесто-*

ретик, нолипрел и др. Эти комбинации не только способствуют усилению антигипертензивного эффекта и уменьшению доз составляющих их лекарственных средств, но и обеспечивают поддержание уровня калия в крови в пределах нормы.

При хронической сердечной недостаточности синергидными будут комбинации ИАПФ с сердечными гликозидами, диуретиками (торасемидом, фуросемидом).

Нельзя (!) одновременно с ИАПФ назначать препараты калия и калийсберегающие мочегонные средства (опасность гиперкалиемии), а также глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные средства (антагонизм, так как они тормозят образование простагландинов, через которые действуют брадикинины).

Нежелательные эффекты

1. *Гипотензивный эффект* (особенно на введение первой дозы препарата): головокружение, обмороки, рефлекторная тахикардия, боли в груди, коронарная гипоперфузия, ортостатический коллапс. У препаратов второго поколения это осложнение менее выражено, чем у каптоприла.

Если больной получает антигипертензивные средства, то их прием надо прекратить за 2–3 дня до назначения ИАПФ.

Чтобы уменьшить опасность возникновения данного нежелательного эффекта, начальная доза ИАПФ должна быть минимальной.

2. *Аллергические реакции*: сыпь, зуд, набухание слизистых оболочек, афтозные язвы в полости рта, отеки, спазм бронхов, синдром Стивенса–Джонсона, ангионевротический отек (лица, губ, языка, гортани, конечностей).

Эта группа осложнений чаще возникает при использовании каптоприла, что связывают с наличием в его химической структуре сульфгидрильной группы, вызывающей аутоиммунизацию. Другие ИАПФ содержат карбоксильные или фосфорные группы.

3. *Кашель*: сухой, имеет настойчивый характер, не купируется центральными противокашлевыми средствами (кодеином, тусупрексом), исчезает после окончания терапии в течение 2-х недель. Его возникновение, как и аллергических реакций, связывают с накоплением в организме брадикинина.

4. *Диспепсическое расстройство*: нарушение вкусовых ощущений (проходят через 2–3 месяца после отмены препарата), сухость во рту, рвота, боли в животе, запор или диарея.

5. *Гиперкалиемия*. Особенно велика опасность возникновения этого осложнения у больных с почечной недостаточностью.

6. *Протеинурия*³. Чаще возникает между 3–5 месяцами лечения у больных с исходным неблагоприятным фоном.

7. *Азотемия*.

Критерии оценки эффективности и безопасности применения ИАПФ

1. *Лабораторные*. Определять концентрацию препарата в крови нецелесообразно, так как нет корреляции между дозой и эффектом. Не обнаружено четкой

³ В норме потеря белка с мочой за сутки составляет менее 60 мг.

корреляции и между уровнем ренина в крови и гипотензивной эффективностью препарата, поэтому активность ренина измеряют крайне редко.

Для выявления патологии печени и почек определяют уровень мочевины, билирубина, креатинина, активность трансаминаз, количество калия и натрия в крови; белка – в моче.

2. *Параклинические*: 1) эхокардиография (измерение степени дилатации левого желудочка и стеноза клапанных отверстий сердца, фракции выброса левого желудочка, конечного диастолического давления и т. п.); 2) электрокардиография (выявление аритмий, определение интенсивности кровотока в сердце и т. п.); 3) рентгенография органов грудной клетки (выявление застойных явлений и кардиомегалии); 4) радиоизотопная сцинтиграфия, магнитно-резонансная томография и другие сложные диагностические методы; 5) тредмил (изучение результатов физической нагрузки).

3. *Клинические*: исчезновение тахипноэ и ортопноэ; мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений; ликвидация дефицита пульса; уменьшение размеров сердца, хрипов в легких, цианоза, отеков; уменьшение размеров печени; увеличение диуреза; снижение массы тела; исчезновение набухания шейных вен.

Противопоказания к применению

1. *Гиперкалиемия* (более 5,5 ммоль/л).
2. *Стеноз (тромбоз) почечной артерии единственной почки или с двух сторон.*
3. *Второй и третий триместры беременности.* Возможно развитие олигогидрамниона (по-видимому, вследствие уменьшения функции почек плода), что может привести к *контрактуре конечностей, деформации черепа, гипоплазии легких.*

Показания к применению

1. *Эссенциальная и симптоматическая реноваскулярная гипертензия.*

Начинать лечение надо с минимальных рекомендуемых доз.

После первой дозы препарата артериальное давление у больного в положении стоя должно снижаться в среднем не более чем на 9/5 мм рт. ст. После снижения давления в ответ на введение первой дозы возможен последующий его подъем с сохранением плато в последующие 4–6 дней. В дальнейшем снижать давление надо медленно в среднем на 10 мм рт. ст. в течение двух недель.

При хорошей переносимости ИАПФ, дозу препарата титруют до оптимальной.

ИАПФ в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами (Престанс=периндоприл аргинин+амлодипин, Нолипрел А форте=периндоприл аргинин+ индапамид и другие) применяют при любой стадии артериальной гипертензии.

2. *Систолическая форма хронической сердечной недостаточности* (профилактика и лечение). Дозы ИАПФ, назначаемые в этом случае, должны быть меньше, чем дозы, применяемые при артериальной гипертензии, чтобы не произошло падения давления и возникновения рефлексорной тахикардии.

3. *Постинфарктный кардиосклероз*, в том числе сразу после перенесенного инфаркта миокарда.

4. *Диабетическая нефропатия* (профилактика и лечение). ИАПФ расширяют отводящую артерию клубочков и за счет этого устраняют внутриклубочковую ги-

пертензию, основную причину возникновения гломерулосклероза. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 40 мл/мин (в норме 120–130 мл/мин) ИАПФ противопоказаны. В случае снижения СКФ менее 15 мл/мин и повышения креатинина сыворотки более 600 мк моль/л необходим гемодиализ.

Кстати сказать, в последние годы значительный интерес вызывает применение гликозаминогликанов при диабетической нефропатии с целью нормализации свойств базальных мембран клубочков. В нашей стране зарегистрирован *сулодексид*, применение которого сопровождается уменьшением не только микроальбуминурии (нормоальбуминурия менее 30 мг/сут), но и протеинурии (нормопротеинурия менее 60–80 мг/сут). Однако пока неясным остается вопрос о длительности лечения, особенно учитывая высокую стоимость препарата.

Сулодексид – гепариноид; обладает антитромботическим и гиполипидемическим средством, а также подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, способствует восстановлению структуры и функции клеток эндотелия сосудов. Препарат вводят внутримышечно и назначают внутрь между приемами пищи. Нежелательные эффекты: тошнота, рвота, боли в эпигастральной области; кожная сыпь; в месте введения – боль, жжение, гематома. При применении сулодексида необходимо регулярно контролировать состояние свертывающей системы крови (коагулограмма).

5. *Стабильная стенокардия* (доказана эффективность для Периндоприла и Рамиприла).

Таким образом, ИАПФ являются очень важными препаратами в лечении и профилактике вышеназванных заболеваний. Они существенно повышают выживаемость и качество жизни больных, кроме того, имеют ряд преимуществ перед традиционными средствами: нет синдрома отмены; отсутствует депримирующее действие; они не изменяют толерантность к глюкозе; не влияют на липидный обмен, уровень мочевой кислоты и креатинина в плазме крови; не вызывают (и даже уменьшают) гипертрофию левого желудочка, которая опасна развитием сердечной недостаточности и аритмий; не вызывают гипертрофии гладкомышечных клеток сосудистых стенок, которая опасна развитием инсультов и разрывов сосудов; данная группа препаратов не противопоказана больным со стенокардией и с нарушением ритма сердечных сокращений, так как при длительном приеме не вызывает рефлекторной тахикардии, а также больным с бронхиальной астмой.

Заметим, что при использовании ИАПФ привыкание к ним развивается, хотя и медленно; не у всех больных они эффективны. Оказалось, что образование ангиотензина II регулируется не только ангиотензинпревращающим ферментом, но и другими энзимами, в частности химазами, катепсином и т. п. Поэтому были созданы препараты, блокирующие рецепторы для ангиотензина II (см. ниже).

10.3. АНГИОТЕНЗИНО II-ЛИТИКИ

Родоначальником в данной группе препаратов был *саралазин* (*сарилезин*). Он был синтезирован в 1970 году. Однако в настоящее время от него отказались. Причин этому несколько.

1. Он имел пептидную структуру, поэтому вводить его приходилось внутривенно и постоянно (очень короткий период полуэлиминации).

2. Часто возникали аллергические реакции.

3. Препарат у некоторых больных оказывал агонистическое действие, что приводило к резкому повышению артериального давления.

Сейчас созданы новые ангиотензино II-литики, препараты непептидной структуры и не вызывающие агонистического действия. К их числу относят: лозартан (козаар); ирбезартан (апровель); валзартан (диован); эпросартан (теветен); кандезартан (атаканд); золарзартан; телмизартан (микардис, прайтор); тозазартан, олмесартан.

Фармакодинамика. Эти препараты блокируют ангиотензино II-рецепторы первого типа и тем самым предупреждают эффекты ангиотензина II (см. гл. 10.2).

Фармакокинетика. Ангиотензино II-литики назначают через рот независимо от приема пищи. При необходимости таблетку можно делить на части и даже разжевывать. Биодоступность составляет более 30%. Препараты проникают в разные ткани и органы. Связь с белками плазмы крови высокая. Антигипертензивный эффект возникает в течение 6 часов после их приема. Длительность эффекта сохраняется 24 часа. Кратность назначения 1 раз в сутки. Максимальное действие развивается на 3–6 неделе постоянного приема.

Ангиотензино II-литики являются активными пролекарствами. В эпителии желудочно-кишечного тракта и в печени они подвергаются карбоксилированию с образованием более активных метаболитов. Выводятся препараты и их метаболиты печенью с желчью. Даже при тяжелой почечной недостаточности нет необходимости в коррекции доз. При заболеваниях же печени надо назначать более низкие дозы.

Взаимодействие. При необходимости блокаторы ангиотензино II-рецепторов хорошо комбинируются с препаратами из других групп. Однако надо соблюдать осторожность при их совместном применении с другими антигипертензивными средствами (опасность резкого снижения артериального давления) и препаратами калия, калийсберегающими диуретиками (опасность гиперкалиемии).

Существуют комбинированные препараты *гизаар*, состоящий из лозартана и гидрохлортиазида; *кодиован*, состоящий из валзартана и гидрохлортиазида.

Нежелательные эффекты

1. Головная боль, головокружение, реже – тахикардия, ортостатическая реакция.

2. Гиперкалиемия.

3. Транзиторное повышение активности аланин-трансаминазы.

4. Тератогенность.

5. Кашель (возникает во много раз реже, чем при приеме ИАПФ).

Противопоказания — см. ИАПФ.

Показания к применению

1. Эссенциальная артериальная гипертензия.

2. Реноваскулярная гипертензия.

3. В настоящее время изучают вопрос об эффективности применения данных препаратов при сердечной недостаточности.

4. Выявление повышенной активности ренин-ангиотензиновой системы (с диагностической целью).

Таким образом, ангиотензино II-литики обладают всеми достоинствами ИАПФ и лишены многих их недостатков.

Однако следует отметить, что ангиотензино II-литики оказывают протромботическое действие, поэтому их нельзя применять при остром инфаркте миокарда.

10.4. ПРЯМОЙ ИНГИБИТОР РЕНИНА

Фармакодинамика. Алискирен (*Расилез*) – селективный прямой ингибитор ренина непептидной структуры. Ренин воздействует на ангиотензиноген, в результате этого образуется неактивный декапептид – ангиотензин I (АТ I), который с помощью ангиотензинпревращающего фермента и, частично, без его участия, преобразуется в активный октапептид ангиотензин II (АТ II). АТ II является мощным вазоконстриктором, стимулирует высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников и пресинаптических нервных окончаний. Он также повышает выработку медиаторов воспаления, способствует развитию фиброза и усиливает секрецию альдостерона и реабсорбцию ионов натрия, что, в конечном итоге, ведет к повышению артериального давления и поражению органов мишеней.

Все препараты, ингибирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РАСС), включая ингибиторы ренина, подавляют отрицательную обратную связь, приводя к компенсаторному повышению концентрации ренина в плазме крови, что при лечении ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов АТII приводит к повышению активности ренина плазмы, однако при терапии алискиреном эффекты отрицательной обратной связи нейтрализуются, в результате чего активность ренина плазмы (у больных с артериальной гипертензией в среднем на 50-80%), АТ I и АТ II снижается, как при монотерапии алискиреном, так и при комбинации его с другими гипотензивными средствами.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь 1 раз в сутки и принимают независимо от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови возникает через 1-3 часа. Препарат умеренно связывается с белками плазмы крови (47-51%) и равномерно распределяется в организме. Средний период полуэлиминации составляет 40 часов. Выводится – главным образом в неизменном виде через кишечник (91%). Около 1,4% принятой внутрь дозы метаболизируется с участием изофермента CYP3A4. После приема внутрь около 0,6% алискирена выводится почками.

Взаимодействие. Вероятность нежелательного взаимодействия алискирена с другими лекарственными средствами низкая. Комбинированная терапия данным препаратом с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, блокаторами кальциевых каналов и диуретиками хорошо переносится пациентами и позволяет достичь дополнительного снижения артериального давления. Однако нужна осторожность при его назначении вместе с лекарствами способными повышать концентрацию калия в крови.

Нежелательные эффекты: диарея (часто), усталость, кожная сыпь, незначительная гиперкалиемия, ангионевротический отек (редко).

Показания к применению. Артериальная гипертензия.

При приеме 1 таблетки Алискирена 1 раз в сутки (1 таблетка содержит 150 или 300 мг активного вещества) снижается как систолическое, так и диастолическое давление в течение 24 часов. Через 2 недели регулярного приема препарата отмечается существенное снижение артериального давления: гипотензивный эффект сохраняется на достигнутом уровне в ходе длительного применения. Через 4 недели с момента отмены препарата уровень артериального давления достоверно ниже в сравнении с плацебо. При использовании алискирена не отмечено эффекта первой дозы и рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений; не возникает и синдрома отмены.

Алискирен высокоэффективен у пациентов, трудно поддающихся лечению. Препарат действует дольше (эффект сохраняется через 48 часов после принятой дозы) и сильнее, чем ИАПФ. Алискирен можно применять как в качестве монопрепарата, так и в комбинированной терапии с ИАПФ, ангиотензино II – литиками, диуретиками и другими препаратами.

Алискирен противопоказан при повышенной чувствительности к активному веществу или любому из ингредиентов препарата, при беременности и кормлении грудью, а также у детей в возрасте до 18 лет.

10.5. БЕТА-АДРЕНОЛИТИКИ

В данной группе препаратов наибольшее практическое значение имеют следующие:

- пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал);
- надолол (коргард);
- алпренолол;
- окспренолол (тразикор);
- пиндолол (вискен);
- атенолол (тенормин, теноблок);
- метопролол (беталок);
- талинолол (корданум);
- ацебуталол (сектраль);
- бисопролол (конкор);
- карведилол (дилатренд);
- небиволол (небилет);
- эсмолол (бревиблок).

Фармакодинамика. Бета-адренолитики блокируют бета-адренорецепторы I-го и 2-го подтипов. Бета₁-адренорецепторы находятся в клетках рабочего миокарда и проводящей системы сердца, в клетках юксто-гломерулярного аппарата почек и в жировой ткани. Бета₂-адренорецепторы обнаружены в гладкомышечных клетках бронхов, некоторых сосудов (в основном скелетных мышц), беременной матки, а также в печени, скелетных мышцах, поджелудочной железе и на мембранах пресинаптических окончаний адрен- и холинергических волокон. В ЦНС есть оба подтипа рецепторов.

Созданы селективные бета-адренолитики, которые блокируют только бета₁-адренорецепторы. К их числу относят: атенолол, талинолол, метопролол, небиволол, эсмолол и ацебуталол. Однако при применении в больших дозах эти препараты оказывают блокирующий эффект на оба подтипа бета-адренорецепторов, поэтому очень важно правильно их дозировать.

Бета-адренолитики отличаются не только способностью блокировать бета₁- или бета₂-адренорецепторы, но и наличием или отсутствием внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности.

Внутренней симпатомиметической активностью обладают пиндолол, окспренолол, алпренолол, в меньшей степени – ацебуталол и талинолол. Их особенность в том, что наличие амино- или гидроксильных групп в боковой цепи ароматического кольца позволяет им наряду с блокирующим эффектом взаимодействовать с активным центром адренорецепторов, стимулируя его до физиологического уровня. Благодаря этому частота сердечных сокращений и сократимость миокарда в покое не меняется, а их бета-блокирующая активность проявляется при физических и эмоциональных нагрузках, когда повышается уровень катехоламинов.

Мембраностабилизирующей активностью обладают пропранолол, окспренолол, ацебуталол, в слабой степени – надолол, алпренолол, пиндолол и метопролол. Это действие, заключающееся в уменьшении проницаемости мембраны для ионов натрия и калия, не связано с блокированием бета-адренорецепторов.

Некоторые бета-адренолитики обладают дополнительными эффектами. Так, например, небиволол вызывает вазодилатацию, влияя на механизм образования в эндотелии L-аргинина/оксида азота.

Фармакологические эффекты

1. Торможение автоматизма в синусовом узле и в различных гетеротопных очагах возбуждения, а также замедление проводимости через атриовентрикулярный узел.

2. Уменьшение сократимости миокарда.

3. Расслабление гладкой мускулатуры сосудов и уменьшение объема циркулирующей крови. Эти эффекты вторичны, они обусловлены комплексом механизмов действия. Препараты оказывают центральное депрессирующее действие; уменьшают освобождение норадреналина из пресинаптических окончаний и секрецию ренина в юксто-гломерулярном аппарате почек.

4. Понижение активности липолиза приводит к уменьшению концентрации свободных жирных кислот в плазме крови и миокарде. Следовательно, для их утилизации потребуется меньше кислорода, энергетических ресурсов. Кроме того, бета-адренолитики способствуют диссоциации оксигемоглобина. Это в большой степени нормализует работу сердца.

5. Уменьшение секреции инсулина.

6. Повышение тонуса гладкомышечных клеток бронхов.

Последние два эффекта не вызывают селективные бета₁-адренолитики (в малых дозах).

Фармакокинетика. Бета-адренолитики вводят парентерально и назначают через рот. Большинство препаратов хорошо (70–90%) и быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, однако биотрансформация при первом прохож-

дении через печень значительно снижает их биодоступность в среднем до 50%. Сказанное относится к пропранололу, окспренололу, алпренололу, метопрололу и ацebutалолу. Другие препараты мало подвергаются пресистемной элиминации, их биологическое усвоение почти соответствует показателю всасывания (для пиндолола – 90%, атенолола и талинолола – 60–65%, надолола – 25%). Необходимо подчеркнуть, что степень биотрансформации бета-адреноблокаторов у разных людей может очень существенно отличаться, что делает крайне затруднительным пересчеты между дозами, назначаемыми внутрь и вводимыми внутривенно, а также подбор индивидуальных доз, особенно назначаемых внутрь.

У разных бета-адреноблокаторов показатель связывания с белками (кислыми 1-гликопротеинами) плазмы крови значительно отличается. Например, у пропранолола, окспренолола, ацebutалолола величина этого показателя колеблется от 80 до 90%, а у атенолола, метопролола, талинолола, надолола – от 5 до 25%.

Объем распределения у липидорастворимых препаратов (пропранолола, окспренолола, пиндолола, алпренолола, метопролола, ацebutалолола) достаточно большой (3–4 л/кг), они хорошо проникают в разные ткани и органы, в том числе и в центральную нервную систему.

Длительность эффекта после однократного приема большинства бета-адренолитиков равна 8 часам, их назначают 3 раза в день. Исключение составляют метопролол – 12 часов (назначают 2 раза в день), атенолол и надолол – 24 часа (вводят 1 раз в сутки).

Препараты данной группы, как уже было отмечено, интенсивно биотрансформируются печенью (75–95%); это основной путь их элиминации. Бета-адреноблокаторы, плохо растворяющиеся в липидах, интенсивно выводятся в неизменном виде почками: атенолол (85%), надолол (70%), талинолол (50%), пиндолол (40%).

Период полужизни из крови в среднем равен 3 часам. Исключением являются надолол (20 часов), атенолол и пропранолол (6 часов)*. Следует подчеркнуть, что при длительном введении эти препараты в меньшей степени захватываются печенью и инактивируются ею, поэтому период их полувыведения увеличивается, что требует уменьшения назначаемой дозы.

Взаимодействие. Бета-адреноблокаторы успешно комбинируют со следующими препаратами: альфа-адренолитиками; пролонгированными нитратами при наличии ишемической болезни сердца; с диуретиками (удлиняется срок действия последних за счет подавления активности ренина); хинидином, новокаиномидом при резистентных аритмиях; и с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензиноподобными и блокаторами кальциевых каналов группы нифеидипина (малые дозы!) при артериальной гипертензии.

* В медицинской практике есть бета-адреноблокатор ультракороткого действия — эсмалон (бrevilox), период полужизни которого составляет всего 8–9 мин. Эсмалон применяют у больных с повышенным риском (при пароксизмальных нарушениях ритма, у больных с бронхиальной астмой, во время оперативных вмешательств и т. п.), а также при лечении гипертонических кризов и острых коронарных синдромов.

Бета-адренолитики **нельзя сочетать** с симпатолитиками (резерпином и др.), холинопозитивными препаратами (пилокарпином, прозерином и др.), верапамиллом (возможно развитие брадикардии, артериальной гипотензии, левожелудочковой сердечной недостаточности); сердечными гликозидами (опасность возникновения брадиаритмий, атриовентрикулярного блока, асистолии); бета-адреномиметиками, противогистаминными и кортикостероидными средствами (уменьшение эффекта); антидепрессантами (имипрамином и др.) (высока вероятность негативных сердечно-сосудистых эффектов, вплоть до остановки сердца, а кроме того, нарушается антидепрессивный эффект); теофиллином (замедляется его биотрансформация в печени и происходит кумуляция); инсулином и синтетическими антидиабетическими препаратами (развитие гипогликемии).

Нежелательные эффекты

1. *Брадикардия* (меньше 50 ударов в минуту), *нарушение атриовентрикулярной проводимости, сердечная недостаточность, артериальная гипотензия.*

2. *Бронхоспазм.*

3. *Ухудшение липидного спектра плазмы крови* (увеличивается количество липопротеинов низкой и очень низкой плотности, что способствует развитию атеросклероза).

Последние два осложнения чаще возникают при использовании неселективных бета-адренолитиков или препаратов, не обладающих внутренней симпатомиметической активностью.

4. *Нарушения функции центральной нервной системы* (утомляемость, увеличение времени принятия решения, головокружение, головная боль, нарушения сна, состояние возбуждения или депрессии, судороги в икроножных мышцах, импотенция и др.). Эти осложнения характерны для липидорастворимых препаратов, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер.

5. *Транзиторная гипергликемия.* Однако у больных сахарным диабетом I типа уменьшить секрецию инсулина практически невозможно, зато подавление гликогенолиза приводит к резкой гипогликемии. Кстати, у больных сахарным диабетом II типа (инсулинонезависимого) при использовании бета-адреноблокаторов еще больше усугубляется нарушение липидного обмена. Поэтому при любом типе диабета эти препараты лучше не применять.

6. *Спазм сосудов конечностей* (перемежающаяся хромота, обострение болезни Рейно и т. п.).

7. *Повышение тонуса беременной матки*, сочетающееся с урежением частоты сердечных сокращений плода.

Последние 3 группы осложнений характерны для препаратов с бета₂-адренолитической активностью.

8. *Синдром отмены.* Он возникает спустя 24–48 часов после прекращения приема бета-адреноблокаторов, максимально выражен с 4-го по 8-й дни и проходит через 1,5–2 недели. Следует постепенно (в течение 1 недели или дольше) снижать дозу препаратов. К моменту отмены она должна составлять не более 50% от минимальной терапевтической. Опасность возникновения синдрома отмены при использовании бета-адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью (пиндолола, окспренолола, алпренолола) существенно меньше, так как при их приеме практически не увеличивается количество соот-

ветствующих рецепторов. Необходимо подчеркнуть, что если при лечении клинический эффект отсутствует, то и синдром отмены тоже не развивается.

9. *Диспепсические расстройства* (тошнота, рвота, диарея).

10. Редко встречающиеся осложнения: аллергические реакции, окулокутанный или глазослизистый-кожный синдром (вначале появляются кожные высыпания, поражение внутреннего уха и конъюнктивит, а после развивается слипчивый перитонит).

11. При внутривенном введении может возникнуть *чувство жара, повышенное потоотделение, резкое снижение артериального давления, аритмия, бронхоспазм, повышение внутричерепного давления, флебит.*

Критерии эффективности и безопасности применения бета-адренолитиков (БАЛ):

1. *Лабораторные:*

а) Определение концентрации препаратов в крови, как правило, не применяется из-за большой индивидуальной вариабельности степени их биотрансформации в печени и существенного разброса первоначально назначаемой дозы.

При подборе поддерживающих или профилактических доз препарата можно пользоваться следующей рекомендацией: если при умеренной физической нагрузке (например, приседания, работа на велоэргометре) частота сердечных сокращений не возрастает выше 100–120 ударов в минуту, значит применяемая доза препарата создает адекватную концентрацию в крови и тканях больного.

б) Определение уровня сахара и липопротеинов низкой и очень низкой плотности в крови и сахара в моче.

2. *Параклинические:* увеличение интервала PQ на ЭКГ больше чем на 25% является опасным из-за нарушения атриовентрикулярной проводимости; контроль за сократительной функцией сердца с помощью эхокардиографии.

3. *Клинические:* брадикардия (не более чем на 15–30%); мониторинг артериального давления; признаки сердечной недостаточности. Доза БАЛ должна быть подобрана так, чтобы частота сердечных сокращений в покое была в пределах 50–60 ударов в 1 минуту, а систолическое артериальное давление при этом не снижалось меньше 100 мм ртутного столба.

Показания к применению

1. *Профилактика или устранение преимущественно наджелудочковых аритмий, экстрасистол*, в том числе провоцируемых психоэмоциональными и физическими нагрузками, тиреотоксикозом, феохромоцитомой, ишемической болезнью сердца, а также при синдромах удлиненного интервала Q–T (врожденные синдромы Романо–Уорда и Эрвела–Ланге–Нильссена, приобретенные, например, после применения амиодарона или хинидина). Антиаритмический эффект лучше выражен у бета-адренолитиков с мощным мембраностабилизирующим действием и без внутренней симпатомиметической активности. Таким препаратом выбора является пропранолол (см. гл. 10.6.1 «Противоаритмические средства»).

2. *Эссенциальная или симптоматическая артериальная гипертензия.* Первоначальный эффект возникает через несколько часов (иногда через 2–5 дней),

стабильный гипотензивный эффект развивается в течение длительного срока (его оценивают через 4 недели постоянного приема). Бета-адреноблокаторы лучше назначать больным с гиперкинетическим ответом на физическую нагрузку (чрезмерный рост систолического артериального давления, чрезмерная тахикардия и т. п.). При снижении систолического артериального давления до 90 мм рт. ст. дозу препарата или уменьшают, или отменяют. Препараты данной группы в большинстве случаев используют не для монотерапии, а в комбинации с другими лекарственными средствами (см. выше). Лучше использовать бета-адренолитики с внутренней симпатомиметической активностью (талинолол, ацебуталол).

3. *Стенокардия (напряжения), нечувствительная к нитратам, с тенденцией к росту артериального давления и частоты сердечных сокращений у больного.* Обычно применяют селективные препараты в комбинации с лекарственными средствами из других групп. У больных с редким пульсом или склонностью к брадикардии, скрытыми проявлениями сердечной недостаточности лучше использовать бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью.

Следует отметить, что антигипертензивный и антиангинальный эффекты достигаются большими дозами, чем антиаритмический.

4. *Гипертрофическая кардиомиопатия (для снижения напряжения мускулатуры желудочков и особенно межжелудочковой перегородки).* Улучшение диастолического расслабления сердца ведет к увеличению ударного и минутного объема крови и к улучшению гемодинамики.

5. *Возбуждение родовой деятельности у женщин с различными видами экстрагенитальной патологии, тяжелыми формами позднего токсикоза с артериальной гипертензией, преждевременным излитием околоплодных вод.* Применяют только неселективные препараты.

6. *Тиреотоксикоз у пациентов с аллергическими реакциями на мерказолил.* В этом случае бета-адреноблокаторы являются основными препаратами при подготовке больных к субтотальной резекции щитовидной железы или к лечению радиоактивным йодом. Бета-адренолитики нарушают переход менее активного тироксина в трийодтиронин (обладающий большей физиологической активностью) и защищают рецепторы от чрезмерного влияния на них катехоламинов.

7. *Эмоциональные нарушения в виде страха, тревоги, напряжения, а также при паркинсонизме с преобладанием в клинической картине дрожательного гиперкинеза.* Препаратами выбора являются липидорастворимые препараты, хорошо проникающие в мозг (пропранолол, окспренолол и некоторые другие).

Итак, бета-адреноблокаторы являются высокоэффективными препаратами. Однако они нарушают углеводный и липидный обмен, поэтому при длительном приеме (артериальная гипертензия, стенокардия, аритмии) они уменьшают продолжительность жизни.

10.6. БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Препараты, входящие в группу блокаторы кальциевых каналов (БКК), делят на три поколения:

Первое поколение:

а) верапамил (изоптин, финоптин) ;

б) нифедипин (фенигидин, адалат, коринфар, кордафен, кординин)* ;

в) дилтиазем (дилзем, дильрен)**.

Второе поколение:

а) группа всерапамила: галопамил, анипамил, фалипамил;

б) группа нифедипина: исрадинин (ломир), амлодипин (норваск), фелодипин (плендил), нитрендипин (байпресс), нимодипин (нимотоп), никардипин (локсен), лацидипин (лаципил), риодипин (форидон);

в) группа дилтиазема: клентиазем.

Главные отличия БКК второго поколения от первого: большая продолжительность действия, более высокая тканевая специфичность, меньше нежелательных эффектов.

Третье поколение — это новые БКК с дополнительными особыми свойствами: нафтопидил (обладает альфа-адренолитической активностью); эмопамил (обладает симпатолитическими свойствами), а также **лерканидипин** (леркамен) — обладает выраженной липофильностью и самым высоким фактором толерантности к холестерину.

Место некоторых из вышперечисленных препаратов в современной стратегии лечения сердечно-сосудистых заболеваний еще окончательно не определено.

Фармакодинамика. Кальциевые каналы (трансмембранные белки сложного строения, состоящие из 5 субъединиц) служат для поступления кальция внутрь клетки. Каждый канал может пропустить около 30 000 ионов кальция в секунду. Через эти каналы поступают также ионы натрия, бария и водорода. Различают потенциал-зависимые и медиатор-зависимые кальциевые каналы. Потенциал-зависимые каналы могут быть разных типов (Т, N, P, L), в зависимости от вида ткани, где они находятся. **БКК влияют только на L-потенциал-зависимые кальциевые каналы***, которые обнаружены в кардиомиоцитах; в клетках проводящей системы сердца (синоаурикулярном и атриовентрикулярном узлах); гладкомышечных клетках артериальных сосудов, бронхов, матки, мочеточников, желчного пузыря, желудочно-кишечного тракта, а также в клетках скелет-**

* Производные фенилалкиламина.

** Производные дигидропиридина.

*** Производные бензотиазепина.

**** Относительно недавно прошел клиническое испытание дериват тетралола — **мибефрадил** (позикор), который зарегистрирован как прототип нового класса антагонистов кальция — блокаторов Т-каналов, которые присутствуют в гладкомышечных и в нейрогормональных клетках. Блокада Т-каналов в нейрогормональных клетках под влиянием мибефрадила способна предотвратить рефлекторное увеличение секреции ренина и альдостерона и симпатическую активацию, которая может наблюдаться при применении традиционных блокаторов кальциевых каналов. За счет угнетения Т-каналов мибефрадил несколько уменьшает частоту сердечных сокращений. В то же время препарат не оказывает отрицательного инотропного действия, так как в клетках миокарда преобладают каналы L-типа.

ных мышц и тромбоцитах. Препараты этой группы неодинаково влияют на функцию разных тканей и органов.

Снижение уровня кальция и натрия в клетках вызывает тропомиозиновую депрессию актомиозина, нарушает функцию миозиновой АТФазы, подавляет процессы возбудимости и проводимости.

Фармакологические эффекты.

1. Расслабление гладкой мускулатуры сосудов (снижение артериального давления; уменьшение пост- и (в меньшей степени) преднагрузки на сердце; улучшение коронарного, мозгового, почечного кровотока и микроциркуляции в конечностях; снижение давления в малом круге кровообращения) и внутренних органов.

2. Уменьшение сократимости миокарда.

3. Замедление автоматизма Р-клеток синусового узла, эктопических очагов в предсердиях и скорости проведения через атриовентрикулярный узел.

4. Уменьшение агрегации тромбоцитов.

В наиболее общем виде различия в действии БКК на сердечно-сосудистую систему выражаются в более сильном влиянии верапамила и препаратов его группы на атриовентрикулярную проводимость и в меньшей степени – на гладкие мышцы сосудов; нифедипин и препараты его группы больше воздействуют на мышцы сосудов и меньше – на проводящую систему сердца; дилтиазем и препараты его группы примерно в равной степени влияют на мышцы сосудов и проводящую систему сердца, хотя и слабее чем предыдущие.

Фармакокинетика. БКК вводят парентерально, назначают внутрь и сублингвально. Препараты очень хорошо (более 90%) и быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, но при первом прохождении через печень они подвергаются пресистемной элиминации. Биодоступность большинства БКК менее 35%, исключением являются нифедипин (65%), нитрендипин (70%) и амлодипин (65–90%). Поэтому при пероральном приеме их надо назначать в значительно больших дозах (в 4–5 раз), чем при парентеральном введении. Время возникновения максимальной концентрации в крови – 45–60 минут (при сублингвальном пути введения – 5–10 минут). БКК очень хорошо связываются с белками плазмы крови (более 90%), что необходимо учитывать при назначении их больным с диспротеинемиями, так как может произойти значительное увеличение концентрации их свободной фракции. Они хорошо (объем распределения 5–6 л/кг) проникают в различные ткани и органы, в том числе и в ЦНС. Длительность действия БКК первого поколения 4–6 (их кратность назначения 3–4 раза в сутки), второго поколения в среднем 12 часов (их принимают 1–2 раза в день).

БКК почти полностью биотрансформируются печенью с образованием неактивных метаболитов, исключением являются только верапамил и дилтиазем, их метаболиты норверапамил и деацетилдилтиазем обладает фармакологической активностью (примерно 20% от активности исходных препаратов).

Экскреция осуществляется в основном с помощью почек (80–90%) и частично печенью.

При заболеваниях печени дозу БКК необходимо снижать; в случае же почечной недостаточности снижают дозу только верапамила и дилтиазема, так как возникает опасность их кумуляции.

Период полуэлиминации из крови для БКК первого поколения варьирует от 3 до 7 часов, для второго поколения – от 5 до 11 часов. Создан препарат амлодипин с периодом полувыведения 35–50 часов.

Взаимодействие. При одновременном назначении нестероидных противовоспалительных средств, сульфаниламидов, лидокаина, диазепама, дизопирамида, дигитоксина или непрямых антикоагулянтов с **БКК** может произойти **значительное увеличение концентрации свободной фракции** последних. **Опасно вводить БКК** (особенно группы верапамила и дилтиазема) совместно с хинидином, новокаиномидом и сердечными гликозидами, так как может произойти чрезмерное урежение частоты сердечных сокращений.

Синергидными являются комбинации БКК с диуретиками, клофелином, аллессинном, бета-адреналитиками (малые дозы!), ингибиторами ангиотензин пре-вращающего фермента, ангиотензино II-литиками и др.

Нежелательные эффекты

1. *Головная боль (очень часто), головокружение, артериальная гипотензия.*
2. *Приливы (покраснение кожи лица, чувство жара). Возникают обычно при использовании нифедипина.*
3. *Отеки стоп и лодыжек ног, локтей.*
4. *Брадикардия (возникает чаще при применении верапамила), иногда рефлекторная тахикардия (при назначении нифедипина).*

Нужна большая осторожность при назначении БКК детям и взрослым после операции на сердце, так как у них может быть дисфункция синоаурикулярного и атриовентрикулярного узлов.

5. *Запоры (чаще при использовании верапамила).*
6. *Сердечная недостаточность – редко.*
7. *Лекарственный паркинсонизм – редко.*
8. *Канцерогенез – редко.*

Критерии оценки эффективности и безопасности применения БКК

1. *Отрицательный дромотропный эффект (на ЭКГ увеличение интервала P–Q не более, чем на 25%).*
2. *Нормализация на ЭКГ сегмента S–T и зубца T (особенно в 1 стандартном отведении).*
3. *Нормализация показателей артериального давления (мониторирование).*
4. *Уменьшение частоты болевых приступов за грудиной, в области сердца и возрастание толерантности к физической нагрузке.*

Показания к применению

1. *Эссенциальная гипертоническая болезнь и симптоматическая артериальная гипертензия.* При злокачественной гипертонии БКК группы нифедипина комбинируют с другими антигипертензивными средствами.

При гипертонических кризах нифедипин назначают сублингвально (таблетку лучше разжевать). Обычно артериальное давление через 10 минут снижается в среднем на 12%, а через 30 минут – на 22%*. При гипертонических кризах, со-

*Артериальное давление должно быть снижено за период времени от нескольких минут до двух часов. Однако у больных с гипертоническим кризом снижать артериальное давление более чем на 25–30% нельзя, так как может возникнуть ишемия почек, головного мозга и миокарда.

провожающихся пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией, средством выбора является верапамил, который назначают внутривенно.

2. *Стенокардия напряжения и вариантная* (включая Принцметала! или вазоспастическую, покоя и нестабильную или прогрессирующую). Если стенокардия сопровождается суправентрикулярными нарушениями ритма, тахикардией, то выбирают препараты из группы верапамила или дилтиазема. Если стенокардия сопровождается брадиаритмией, нарушениями атриовентрикулярной проводимости и артериальной гипертензией, то выбирают нифедипин и его препараты.

При лечении больных артериальной гипертензией и стенокардией применяют и комбинированные препараты: *Престанс* (амлодипин+периндоприл аргинин), *Эксфорж* (амлодипин+валсартан) и другие.

3. *Наджелудочковая (синусовая) тахикардия, тахиаритмия, экстрасистолия, а также трепетание и мерцание предсердий.* Применяют препараты из группы верапамила и дилтиазема.

4. *Устранение сосудистых нарушений:* гипертония малого круга кровообращения, нарушение мозгового кровообращения (выбор – нимодипин), мигрень, болезнь Рейно.

5. *Гипертрофическая кардиомиопатия* (так как кальций выполняет функцию ростового фактора). Используют верапамил или его аналоги, препараты второго поколения. При гипертрофической кардиомиопатии нарушен процесс расслабления сердца в диастолу. Течение болезни часто осложняется аритмиями.

6. *Предупреждение холодового бронхоспазма.*

7. *Устранение заикания за счет подавления спастического сокращения мышц диафрагмы.*

8. *Тромбозы.*

9. *В комплексном лечении заболеваний центральной нервной системы:* болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, сенильной деменции, амиотрофического склероза, наркомании, алкоголизма, вестибулярных расстройств.

Таким образом, БКК являются важными препаратами в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. **Они метаболически нейтральны** (не нарушают углеводного, липидного и уратного обменов); **не повышают тонуса бронхов; не нарушают концентрацию калия и магния в плазме крови** (так как расширяют приводящую клубочковую артерию); **не уменьшают физическую, умственную и сексуальную активность; не вызывают депрессии; вызывают регресс гипертрофии левого желудочка и обладают нефропротективными свойствами.**

БКК улучшают качество жизни, однако препараты первого поколения не увеличивают выживаемости. Что касается препаратов второго поколения, то вопрос об их влиянии на продолжительность жизни в настоящее время еще окончательно не выяснен.

10.7. ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противоаритмические средства (ПАС) делят на две группы: этиотропные средства (устраняют причины, приведшие к нарушению ритма сокращений) – и истинные ПАС, влияющие на автоматизм и проводимость сердца.

К этиотропным средствам относят: стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты; препараты, нормализующие электролитный и энергетический обмен в миокарде (*поляризующие смеси, панангин/аспаркам, калия хлорид, кокарбоксилаза, витамины В₃, В₆, Е, сердечные гликозиды* и др.); седативные средства (*бромиды, валериана, сибазон*); препараты, нормализующие уровень кальция в крови (*кальцитонин, цитрат натрия*) и др. Эти препараты описаны в соответствующих главах.

Истинные ПАС делят на препараты, ликвидирующие тахикардии или брадикардии.

СРЕДСТВА, УСТРАНЯЮЩИЕ ТАХИКАРДИИ

IA класса – *хинидин, новокаинамид, дизопирамид, морацизин*;

IB класса – *лидокаин, дифенин, мексилетин*;

IC класса – *аймалин, этацизин, боннекор, пропафенон*;

II класса – *бета-адреноблокаторы (пропранолол и др.)*;

III класса – *амиодарон, бретилий*;

IV класса – *блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем и др.)*.

СРЕДСТВА, УСТРАНЯЮЩИЕ БРАДИКАРДИИ

M-холинолитик – *атропин*.

Адреномиметик – *адреналин*.

Гормонопрепарат – *глюкагон*.

В практической медицине обычно одновременно назначают этиотропные препараты и истинные ПАС.

Причины нарушений ритма сокращений сердца могут быть самыми разными: в **90% случаев это результат поражения сердца** (ишемическая болезнь – миокардит, кардиосклероз, пороки), **в остальных случаях имеют значение инфекционно-токсикоаллергические факторы** (ревматизм, вирусные инфекции), **интоксикация** (сердечными гликозидами, фторотаном, циклопропаном, ксантинами, противоаритмическими препаратами), **электролитные** (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкалиемия, гипокальциемия) и **гормональные нарушения, врожденная патология** (сохранение эмбриональных структур проводящей системы сердца – синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта) и др.

У новорожденных детей органических поражений сердца, как правило, не обнаруживают, и аритмии в основном являются следствием **нарушения гомеостаза**. У детей первых двух лет жизни преобладают суправентрикулярные тахикардии, часто связанные с сохранением эмбриональных путей проведения импульса.

Известно, что автоматические клетки синусового и дистальной части атрио-вентрикулярного узлов являются «медленными», тогда как все остальные – «быстрыми».

Ритм сердечных сокращений определяется активностью «медленных» автоматических Р-клеток (pace maker). В них в период покоя возникает спонтанная деполяризация кальциевого типа (фаза 4 потенциала действия), являющаяся следствием преимущественного вхождения ионов кальция (и в меньшей степе-

ни натрия) через «медленные» каналы в клетку. После достижения пороговой величины деполяризации проницаемость клеточной мембраны для ионов натрия и кальция резко возрастает, они проникают через «быстрые» каналы, и развивается быстрая деполяризация (фаза 0 потенциала действия) мембраны и даже возникает так называемый овершут, т. е. состояние, когда наружная поверхность мембраны приобретает более отрицательный заряд, чем ее внутренняя поверхность. Вслед за этим развивается **фаза реполяризации клеточной мембраны. Различают три этапа этого процесса:** быстрый (фаза 1), связанный с входением ионов хлора; медленный (фаза 2), связанный с выходом ионов калия и медленным входом кальция; поздний (фаза 3), связанный с активностью Na^+ , K^+ -АТФазы, удаляющей из клетки натрий и возвращающей калий. Параллельно функционируют кальциевый насос, удаляющий избыток кальция из клетки, и механизмы депонирования его в митохондриях или в саркоплазматическом ретикулуме.

Скорость спонтанной деполяризации в Р-клетках зависит от функции вегетативной нервной системы: активация симпатических влияний повышает входение ионов кальция (и натрия), ускоряет спонтанную деполяризацию; активация парасимпатических влияний увеличивает выход калия, приводит к гиперполяризации клеточной мембраны, что замедляет ее деполяризацию и частоту сокращений сердца.

В «быстрых» клетках нет спонтанной деполяризации. Для возникновения в них потенциала действия необходим электрический импульс, который откроет главным образом натриевые и в меньшей степени кальциевые каналы. Однако под влиянием особых условий (см. вышеназванные причины аритмий) мембрана этих клеток может приобрести способность к спонтанной деполяризации натриевого типа, т. е. к самопроизвольному возбуждению. Если такое происходит с клетками проводящей системы сердца (расположенными ниже дистальной части атриовентрикулярного узла), то возникают **гетеротопные очаги**, если с клетками рабочего миокарда, то начинают функционировать **эктопические очаги**. В этом случае появляются дополнительные более медленныеводители ритма и экстрасистолы. Нарушения распространения возбуждения по проводящей системе сердца или возникновение дополнительных очагов возбуждения изменяют длительность рефрактерного периода, что может служить причиной ретроградного возврата возбуждения и рециркуляции импульсов, что также может стать причиной как отдельных экстрасистол, так и постоянной тахикардии. Напомним, что пришедшее из проводящей системы сердца к рабочему миокарду возбуждение может вызвать его сокращение, если у него закончился эффективный рефрактерный период (ЭРП). ЭРП охватывает абсолютный рефрактерный период (АРП), когда сердце не способно ни к возбуждению, ни к сокращению, и тот период, когда сердце способно к слабому возбуждению, не приводящему к сокращению миокарда. **На ЭКГ ЭРП соответствует зубцу QRS и всему сегменту S-T.**

Критерии оценки эффективности и безопасности применения ПАС

1. *Лабораторные:* определение концентрации препарата в крови. К сожалению, нет четкой корреляции между уровнем препарата и выраженностью его противоаритмического эффекта.

2. Параклинические:

а) Суточное мониторирование ЭКГ и регистрация ЭКГ при физической нагрузке позволяют зарегистрировать скрытые аритмии, определить частоту аритмических эпизодов, время их возникновения. Особенно важно это делать в первые дни лечения и при изменении дозы.

б) Если при применении ПАС частота сердечных сокращений уменьшается на 15–30% ниже нормы или происходит увеличение от исходных значений интервала P–Q на 25%, комплекса QRS на 25%, интервала Q–T на 20%, то эти препараты надо отменять или существенно снижать дозу (на 1/4–1/3).

в) Электрограмма пучка Гиса. Это исследование проводят до и на фоне лечения с помощью электрода, введенного в пищевод или в полость сердца. Оно дает возможность оценить влияние ПАС на функцию синусового узла по интервалу P–A, атриовентрикулярного узла по интервалу A–H и желудочков по интервалу H–V. Если ПАС увеличивают порог возникновения аритмий, значит препарат эффективен у данного больного.

3. Клиническая оценка состояния сердечно-сосудистой системы в динамике.

Выбор ПАС. При выборе препарата необходимо учитывать вид аритмии, характер основного заболевания, фармакодинамические и фармакокинетические особенности ПАС, характер их нежелательных эффектов и особенности их взаимодействия с другими препаратами и между собой, а также продолжительность предполагаемого лечения.

Подбор оптимального препарата и его дозы осуществляют в период ремиссии с помощью электрофармакологического вмешательства: проводят чрезпищеводную электростимуляцию предсердий, вызывающую слабую аритмию, а затем назначают ПАС. По ЭКГ определяют длительность интервала сцепления (P–P). При его удлинении считают, что эффект получен. Можно регистрировать электрограмму пучка Гиса (см. выше).

10.7.1. ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, УСТРАНЯЮЩИЕ ТАХИАРИТМИИ

Характеристика отдельных препаратов ПАС IA-класса (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, морацизин)

Фармакодинамика. Препараты этой группы понижают проницаемость клеточной мембраны для ионов натрия по «медленным» каналам автоматических клеток эктопических очагов, а следовательно, замедляют в них скорость спонтанной деполяризации натриевого типа (фаза 4). Кроме того, препараты данной группы тормозят в названных клетках проникновение ионов натрия и кальция по «быстрым» каналам (фаза 0) и выход иона калия из клетки во время реполяризации (фаза 2), т. е. увеличивают ЭРП. Происходит выравнивание длительности рефрактерного периода в эктопическом очаге с длительностью названного периода в нормальных участках рабочего миокарда, это препятствует возврату возбуждения.

ПАС IA-класса на ЭКГ увеличивают длительность интервалов P–Q и Q–T, а также комплекса QRS (в больших концентрациях). Они существенно снижают

функцию левого желудочка и вызывают артериальную гипотензию. Хинидин, дизопирамид и морацизин увеличивают частоту сердечных сокращений (так как обладают М-холинолитической активностью и поэтому способствуют атриовентрикулярной проводимости).

1. ХИНИДИН

Фармакокинетика. Препарат в основном назначают внутрь, хотя есть лекарственная форма и для внутривенного введения. Последний путь введения применяют редко из-за опасности возникновения артериальной гипотензии и сердечной недостаточности. Биосушение из желудочно-кишечного тракта колеблется от 44 до 89%. Вариабельность биосуваемости обусловлена разной скоростью его биотрансформации в печени при первом прохождении через нее до поступления в системный кровоток. Хинидин хорошо связывается с белками (кислыми α_1 -гликопротеинами) плазмы крови (70–80%) и при этом может вытеснять из данной связи другие лекарства (например, сердечные гликозиды, непрямые антикоагулянты). Объем распределения составляет 2,3 л/кг; при сердечной недостаточности он уменьшается, и концентрация хинидина в крови возрастает. Время возникновения эффекта при приеме препарата внутрь – 1–2 часа; время продолжительности его действия – до 8 часов. При этом кратность назначения может колебаться от 3 до 5 раз в сутки. Это связано с индивидуальными особенностями биотрансформации препарата в печени. Около 80% хинидина окисляется в печени с образованием четырех активных метаболитов, скорость их превращения зависит от активности ферментов. Люди могут быть «быстрыми» ($t_{1/2}$ равен 6 часам), «медленными» ($t_{1/2}$ – от 6 до 10 часов) и «очень медленными» ($t_{1/2}$ более 10 часов) окислителями хинидина. Поэтому эффективность применения хинидина у больных с различной активностью окислительных ферментов может существенно отличаться. Так, у «быстрых» окислителей (57% европейцев) суточная доза хинидина должна быть в 1,5–2 раза больше, чем у «медленных» (37%), и в 2,3–3 раза больше, чем у «очень медленных» (6%) окислителей хинидина. Хинидин в неизменном виде выводится с мочой (20%). Он лучше реабсорбируется из щелочной мочи, чем из кислой, и подщелачивание мочи может приводить к задержке препарата в организме. Элиминация хинидина замедляется при гипоальбуминемии, гепатите, сердечной недостаточности и тяжелом поражении почек, а также при совместном назначении с препаратами (циметидин, метилдопа и др.), тормозящими процессы его биотрансформации в печени. И наоборот, фенобарбитал, дифенилгидантоин, рифампицин ускоряют превращение хинидина в печени, уменьшая период его полуэлиминации.

Нежелательные эффекты. *Диспепсические расстройства* (анорексия, тошнота, диарея); *усугубление сердечной недостаточности* при ее наличии у больного; *артериальная гипотензия* (так как у препарата есть альфа-адренолитическая активность); *проаритмическое действие* (особенно при наличии мерцания или трепетания предсердий, из-за повышенной проводимости через атриовентрикулярный узел может возникнуть желудочковая тахикардия и даже фибрилляция); *нарушение зрения* (так как препарат обладает холинолитическим действием); *цинхонизм* (звон в ушах, снижение слуха, нарушение зре-

ния, тошнота, головная боль); *тромбоцитопения; аллергические реакции; гепатотоксичность.*

Показания к применению. Препарат наиболее эффективен *при предсердных формах аритмий*, особенно при пароксизмальной и постоянной предсердной тахикардии, мерцательной аритмии, фибрилляции предсердий. Можно применять дюрانتные препараты хинидина (*хинипэк, хинидинтолигалактозонат, хинидинбисульфат* и др.) с кратностью назначения 2–3 раза в день.

2. НОВОКАИНАМИД (прокаинамид)*

Фармакокинетика. Препарат вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно) и назначают внутрь. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность составляет 85%. Время возникновения максимальной концентрации в крови – 1 час (при внутримышечном введении – 15–60 минут). С белками плазмы крови новокаинамид связан всего на 15–20%, он быстро поступает из крови в ткани (объем распределения 2,2 л/кг).

Экскреция препарата осуществляется в основном почками (50–80%) в неизменном виде за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Большая часть (70%) остального препарата подвергается в печени ацетилированию с образованием N-ацетилновокаинамида. Он также обладает противоритмической активностью. Однако этот метаболит в 2–3 раза медленнее, чем сам новокаинамид выделяется почками. Его период полуэлиминации 6–11 часов, тогда как у новокаинамида всего 3–4 часа. Скорость ацетилирования у разных людей может существенно отличаться, поэтому дозу подбирают индивидуально. В отличие от новокаинамида N-ацетилновокаинамид меньше способствует образованию антиядерных антител, и у «быстрых ацетиляторов» реже возникает лекарственная красная волчанка.

Кратность назначения новокаинамида 4–6 раз в сутки.

При нарушении функции почек, сердца и печени фармакокинетика новокаинамида изменяется, период полуэлиминации может увеличиться в несколько раз. Необходима коррекция режима дозирования.

Нежелательные эффекты: *диспепсические явления* (тошнота, рвота, горечь во рту), *артериальная гипотензия* (так как препарат может блокировать симпатические ганглии); при длительном применении — «синдром красной волчанки» (в отличие от идиопатического синдрома не бывает поражения почек, ЦНС и аденопатии); *тромбоцитопения, агранулоцитоз; холестаз; миалгии и артралгии*; при быстром внутривенном введении возможны: коллапс, проаритмическое действие (желудочковая тахикардия, внутрижелудочковая блокада), судороги.

Показания к применению: препарат наиболее эффективен *при желудочковых формах аритмий*, особенно при желудочковых экстрасистолиях и пароксизмальной желудочковой тахикардии. Его не используют *при хронических формах аритмий.*

3. ДИЗОПИРАМИД (ритмилен, ритмодан, норпейс)

Фармакокинетика. Препарат вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно) и назначают внутрь. Он хорошо всасывается, его биодоступность со-

*В скобках указано генерическое название препарата.

ставляет 70–85%. Связывание с белками плазмы крови 20–30%, объем распределения 1,3 л/кг (в ЦНС препарат не проникает). Время возникновения максимальной концентрации в крови – 0,5–3 часа (при приеме внутрь), время сохранения терапевтической концентрации 4–5 часов (кратность назначения 3–4 раза в сутки). При внутривенном введении отмечают наличие двух концентрационных пиков в крови: через 5 минут и 5 часов. Дизопирамид подвергается биотрансформации в печени (50%) с образованием метаболитов, обладающих слабой антиаритмической и М-холинолитической активностью. Экскреция осуществляется в основном почками: 40–60% в неизменном виде, остальное в виде метаболитов.

Нежелательные эффекты. Большая их часть обусловлена М-холинолитической активностью препарата и его метаболитов – *сухость во рту, нарушение аккомодации, повышение внутриглазного давления, затрудненное мочеиспускание, тахикардия, диспепсические явления*; описаны случаи возникновения *агранулоцитоза и фотосенсибилизации*.

Показания к применению. *Монотонные и политонные желудочковые экстрасистолы; пароксизмы суправентрикулярной и желудочковой тахикардии; профилактика аритмий во время хирургических вмешательств на сердце и крупных сосудах.*

4. МОРАЦИЗИН (этмозин)

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно (капельно) и назначают внутрь. При внутривенном введении он быстро элиминируется; уже через 20–60 минут в плазме крови остается 15–20% от введенной дозы. Поэтому необходима внутривенная инфузия. При приеме через рот препарат достаточно хорошо всасывается, но его биодоступность составляет 38%, так как морацизин подвергается пресистемной элиминации. Поэтому доза при приеме через рот должна быть больше, чем при внутривенной инъекции. Связывание с белками плазмы крови менее 10%, объем распределения 4 л/кг. Эффект возникает при внутривенном введении через 10–20 минут, а при приеме внутрь иногда лишь через 2–3 дня. Он почти полностью окисляется в печени с образованием высокоактивных метаболитов. По скорости окисления среди больных можно выделить «быстрых», «медленных» и «очень медленных» окислителей препарата. Соответственно период полуэлиминации у них при приеме внутрь составляет 3,5 часа; 3,5–6,5 часов; более 6,5 часов. Выводится морацизин в основном почками в измененном виде.

Нежелательные эффекты. *Сухость во рту, тахикардия, нарушение зрения (аккомодации), затрудненное мочеиспускание* (так как препарат обладает М-холинолитической активностью); *болезненность в эпигастральной области (при приеме внутрь)*; кожный зуд; головокружение; онемение языка.

Показания к применению

1. *Тяжелые желудочковые аритмии (экстрасистолы, пароксизмы желудочковой тахикардии) на фоне стенокардии* (так как препарат обладает спазмолитическим и коронарорасширяющим эффектом).

2. *Трепетание и мерцание предсердий* (препарат применяют в меньших дозах, чем в первом случае).

ПАС ІВ-класса (*лидокаин, дифенин, мексилетин*)

Фармакодинамика препаратов этой группы отличается от предыдущей только тем, что они увеличивают мембранную проницаемость для ионов калия, облегчая их выход из клетки, чем ускоряют фазу 2 реполяризации мембраны. В результате уменьшается длительность ЭРП, что способствует ликвидации рециркуляции возбуждения.

ПАС-ІВ-класса на ЭКГ не увеличивают длительность интервала P–Q и комплекса QRS. Они уменьшают длительность интервала Q–T. ПАС ІВ-класса не снижают сократительную функцию левого желудочка.

1. ЛИДОКАИН (*ксикаин*)

Фармакокинетика. Препарат вводят внутримышечно, внутривенно (капельно) и назначают внутрь. Биосвоеимость из желудочно-кишечного тракта менее 30% из-за интенсивной биотрансформации при первом прохождении печени после всасывания. При внутримышечном введении эффект возникает лишь через 30 мин и сохраняется 3–4 часа. В клинике наиболее часто пользуются внутривенным введением лидокаина. При этом эффект возникает через несколько минут. Препарат связывается с альбуминами (10–40%) и кислыми альфа₁-гликопротеинами. Он быстро распределяется в организме (объем распределения 1,3 л/кг) и подвергается превращениям в печени с образованием токсичных метаболитов: моноэтилглицинксиламида и глицинксиламида. При длительной инфузии лидокаина из-за его быстрого распределения и биотрансформации в печени плато концентрации в крови достигается через 6–9 часов, и именно в это время чаще всего проявляются нежелательные эффекты препарата. При многочасовом введении препарата (12 часов и более) скорость инфузии необходимо снижать на 30–40% из-за снижения его клиренса, происходящего, по-видимому, из-за уменьшения экстракции лидокаина печенью. Любые заболевания, которые снижают печеночный кровоток и уменьшают обезвреживающую функцию печени, могут вести к кумуляции лидокаина, удлинению периода его полувыведения с 90 минут до 4 (иногда до 10) часов.

С мочой выводится всего 5–10% препарата в неизменном виде и более 70% – в виде метаболитов. Поэтому при почечной недостаточности велика опасность кумуляции токсичных метаболитов.

Нежелательные эффекты: *артериальная гипотензия* (так как препарат может блокировать симпатические ганглии); *слабость, сонливость, головокружение, эйфория, беспокойство; онемение языка и губ.*

При кумуляции препарата и/или его метаболитов появляются: *дизартрия, затрудненное глотание, тремор рук, резкое снижение кровяного давления, нарушение дыхания, психоз, судороги, кома.*

Показания к применению. Остро развивающиеся желудочковые аритмии (желудочковая экстрасистолия и тахикардия) на фоне сердечной недостаточности, инфаркта, отравления сердечными гликозидами; с профилактической целью лидокаин используют только при наличии предвестников фибрилляции желудочков (ранние экстрасистолы высокой градации, спаренные экстрасистолы, «пробежки» желудочковых экстрасистол).

При возникшей фибрилляции желудочков (в случае отсутствия дефибриллятора) вводят внутривенно лидокаин (1 мг/кг) в виде болюса, так как медленное введение не эффективно. Однако при фибрилляции желудочков лучше производить электрическую дефибрилляцию. При этом один из электродов, покрытых специальным проводящим составом, накладывают на грудину, другой — на область верхушки сердца. Используют электрический разряд 100–400 Дж. Начиная с минимального разряда, затем повышают его до эффективного. В промежутках между разрядами производят наружный массаж сердца для обеспечения адекватного коронарного кровотока.

Близкие к лидокаину по своим клинико-фармакологическим характеристикам являются следующие препараты: *тримекаин, кватернид, пиромекаин*.

2. ДИФЕНИН (*дифенилгидантоин, фенитоин*)

Фармакокинетика. Препарат можно вводить внутривенно, но чаще назначают внутрь. Он всасывается медленно, однако его биодоступность из желудочно-кишечного тракта очень высокая (98%). Время возникновения максимальной концентрации в крови при приеме внутрь — 6–12 часов. Связывание с белками плазмы крови очень высокое (87–93%), поэтому при гипоальбуминемии свободная фракция препарата может существенно увеличиться. Объем распределения дифенина равен 0,5–0,8 л/кг. Препарат на 90% биотрансформируется в печени, поэтому при снижении печеночного клиренса увеличивается опасность интоксикации. Особенно часто возникают осложнения у больных с низкой толерантностью к дифенину (гипер- и гипотиреозидизм, врожденный дефицит ферментов печени). Выводится он почками в измененном (35–60%) и неизменном (5%) виде и печенью.

Период полуэлиминации препарата из крови в зависимости от дозы колеблется от 8 до 60 часов. Кратность назначения 3–4 раза в день.

Нежелательные эффекты. *Центральные симптомы* (нистагм, атаксия, дизартрия, повышенная раздражительность или заторможенность); при назначении больших доз или кумуляции — *брадикардия и артериальная гипотензия*; при длительном применении — *гиперплазия десен, атеросклероз сосудов, диспепсические расстройства, мегалобластная анемия и остеопороз* (так как дифенин повышает активность ферментов печени, ускоряется инактивация фолиевой кислоты, витамина D и т. п.).

Показания к применению. *Нарушения ритма, обусловленные интоксикацией сердечными гликозидами*, так как это единственный препарат, способный существенно улучшать проведение импульса через атриовентрикулярный узел. Кроме того, он снижает влияние ЦНС на деятельность сердца; оказывает антиаритмическое действие в случае гипокалиемии и не уменьшает силу сердечных сокращений.

3. МЕКСИЛЕТИН (*мекситил*)

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно (болюсом или инфузионно) или назначают внутрь. Он хорошо, хотя и достаточно медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность около 90%. Время возникновения максимальной концентрации 2–4 часа. Связывание с белками плазмы крови примерно 50%, объем распределения очень большой (5 л/кг). Время сохранения терапевтической концентрации 6–8 часов (кратность назначения 3–4 раза в сутки).

Мексилетин биотрансформируется в печени (90%) путем ароматического и алифатического гидроксилирования с образованием 8 метаболитов, которые частично сохраняют свою активность (примерно 20% от активности препарата). При снижении печеночного клиренса увеличивается опасность возникновения осложнений. Экскреция осуществляется главным образом с помощью почек: 10% в неизменном виде, остальное в виде метаболитов. Период полуэлиминации из крови в среднем 10 часов.

Нежелательные эффекты. *Центральные симптомы* (головокружение, нистагм, дизартрия, беспокойство, тремор); *диспепсические явления* (тошнота, рвота); редко – *брадикардия, артериальная гипотензия, внутрижелудочковые блокады*.

Показания к применению. *Желудочковые экстрасистолы и тахикардии; состояния после фибрилляции желудочков сердца для профилактики рецидивов аритмий.*

ПАС IC-класса (*аймалин, этацизин, боннекор, пропафенон*)

Фармакодинамика препаратов этой группы похожа на механизм действия ПАС IA-класса и отличается только тем, что они не влияют на мембранную проницаемость для ионов калия (фаза 2). Необходимо отметить, что у боннекора есть способность блокировать медленные потенциалзависимые кальциевые каналы, у пропафенона – бета-адренолитическая активность, у аймалина – симпатолитическая активность, а у этацизина – M-холинолитическая активность.

ПАС IC-класса на ЭКГ увеличивают длительность интервала P–Q, комплекса QRS (в малых концентрациях) и не влияют на длительность интервала Q–T. Они уменьшают сократительную способность миокарда (но в меньшей степени, чем ПАС IA-класса) и снижают артериальное давление. Аймалин, боннекор и пропафенон уменьшают, а этацизин увеличивает частоту сердечных сокращений.

1. АЙМАЛИН (*гилуритмал, тахмалин*)

Фармакокинетика. Препарат вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно – капельно) или назначают внутрь. Стабильную концентрацию в крови создать трудно. Из желудочно-кишечного тракта препарат плохо всасывается, при парентеральном пути введения он быстро исчезает из плазмы крови (через 30 минут остается лишь 0,5% от введенной дозы). Препарат плохо связывается с белками плазмы крови. Почти полностью подвергается биотрансформации в печени и выводится в неизменном виде почками. Период полуэлиминации около 4 часов. Кратность назначения 3–6 раз в сутки.

В настоящее время получен новый препарат на основе аймалина – *проаймалина битартрат (неогилуритмал)*, обладающий целым рядом преимуществ: биоусвояемость из желудочно-кишечного тракта 80%, период полуэлиминации 15 часов, кратность назначения 3 раза в день.

Нежелательные эффекты. *Диспепсические расстройства* (при приеме внутрь); при быстром внутривенном введении – *артериальная гипотензия, асистолия, проаритмическое действие* (так как препарат является алкалоидом

раувольфии и обладает симпатолитической активностью); *холестаза и даже цирротические изменения в печени.*

Показания к применению. *Желудочковые формы аритмий (пароксизмальная желудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная аритмия при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта).*

2. ЭТАЦИЗИН

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно (болюсом или капельно) и назначают внутрь. Он хорошо всасывается, но биодоступность менее 40%, так как препарат подвергается пресистемной элиминации. Поэтому доза при приеме через рот должна быть больше, чем при внутривенной инъекции. Он связывается с белками плазмы крови на 5%. Эффект возникает при внутривенном введении через 10–15 минут, а при приеме внутрь через 1–2 дня. Препарат биотрансформируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится в основном почками в измененном виде. Период полуэлиминации из крови 2–5 часов (зависит от индивидуальных особенностей печеночного клиренса).

Нежелательные эффекты. *Тошнота, чувство онемения языка (так как у препарата есть местноанестезирующая активность), головокружение, нарушение аккомодации (за счет М-холинолитической активности), аритмогенное действие, при внутривенном введении – шум в ушах, онемение разных частей тела, «сетка» перед глазами.*

Показания к применению. *Желудочковые и суправентрикулярные аритмии.*

3. БОННЕКОР (тирацизин)

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно и назначают внутрь. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, но биоусвоение колеблется от 30 до 40%, так как препарат подвергается пресистемной элиминации. Максимальная концентрация в крови возникает через 1–1,5 часа, но она быстро снижается, поэтому вводят его 4 раза в сутки. Элиминируется боннекор из организма печенью, образовавшиеся в ней метаболиты имеют значительно больший период полуэлиминации (14–17 часов), чем сам препарат (2–3 часа).

Нежелательные эффекты. *Диспепсические явления, сухость во рту, онемение слизистой оболочки полости рта, кожные аллергические реакции, ощущение жара, головокружение, парестезии, слабый аритмогенный эффект, в эксперименте на животных вызывает новообразования в печени.*

Показания к применению. *Желудочковые и наджелудочковые формы аритмий на фоне постинфарктного кардиосклероза и острой формы инфаркта миокарда.*

4. ПРОПАФЕНОН (ритмонорма, пролекофен)

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно и назначают внутрь. Таблетку нельзя разжевывать, так как возникает поверхностноанестезирующее действие, а кроме того, появляется резкий горький вкус. Биусвояемость из желудочно-кишечного тракта 50%. Время возникновения эффекта при приеме внутрь – 1 час, а продолжительность действия – 6–7 часов. Кратность назначения 4 раза в день. Связывание с белками плазмы крови более 95%, объем распределения 3–5 л/кг. Элиминируется препарат печенью и почками (20–40%). Период полуэлиминации 4–5 часов.

Нежелательные эффекты. Диспенсические явления (чувство онемения во рту, горький вкус, тошнота, рвота), нарушение зрения, головокружение, головная боль, аллергические реакции, ортостатическая реакция (чаще у пожилых людей), проаритмическое действие, лейкопения, тромбоцитопения и даже агранулоцитоз, редко – кошмарные сны, психические нарушения в виде состояния страха и спутанности сознания, экстрапирамидные расстройства, судороги.

Показания к применению

1. Желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма на фоне миокардиодистрофий, миокардитического кардиосклероза, пороков сердца и т. п. при условии, что сократительная способность миокарда серьезно не снижена (фракция выброса более 40%).

2. Сложные аритмии разного генеза.

ПАС II класса – бета-адреноблокаторы (пропранолол и другие) – см. гл. 10.5

Фармакодинамика. Бета-адреноблокаторы нарушают поступление кальция и натрия в период спонтанной деполяризации (фаза 4) как в синусовом, так и в гетеротопных и эктопических водителях ритма. Кроме того, они ускоряют выход ионов калия из клетки, укорачивая этим фазу 2 реполяризации, а следовательно, и ЭРП. Существенное значение имеет их седативное влияние на центральную нервную систему и благоприятное воздействие на обмен миокарда. Но они нарушают поступление ионов натрия и кальция в фазу 0 потенциала действия рабочего миокарда и проводящей системы, ослабляя этим сокращения сердца и нарушая проведение возбуждения.

ПАС II класса на ЭКГ увеличивают длительность интервала P–Q. Они уменьшают частоту сердечных сокращений, сократительную способность миокарда и снижают артериальное давление.

ПАС III класса (амиодарон, бретилий=орнид)

Фармакодинамика. Амиодарон угнетает проницаемость клеточной мембраны для ионов калия (выход из клетки) в фазу 2, бретилий – для ионов кальция (вход в клетку) в фазу 2. Этим они удлиняют процесс реполяризации клеточной мембраны и увеличивают ЭРП. Кроме того, амиодарон обладает способностью не полностью блокировать бета- и альфа-адренорецепторы, полностью блокировать в сердце рецепторы, чувствительные к глюкагону. Бретилий является симпатолитиком и обладает способностью уменьшать освобождение катехоламинов из пресинаптических окончаний.

ПАС III класса на ЭКГ увеличивают длительность интервала Q–T. Они уменьшают частоту сердечных сокращений, снижают артериальное давление и не влияют на сократительную функцию левого желудочка. Амиодарон увеличивает длительность интервала P–Q.

1. АМИОДАРОН (кордарон, седакорон)

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно (болюс или инфузия) или назначают внутрь. Он плохо всасывается и подвергается пресистемной биотрансформации в стенке кишечника и в печени. Биоусвоение около 20%. Максимальная концентрация в крови после однократного приема возникает через

7 часов. Связывание с белками плазмы крови более 90%, причем он может вытеснять из связи с белками другие лекарственные средства (сердечные гликозиды, гепарин и т. п.). В первые дни амиодарон практически не выводится из организма, так как он накапливается в жировой ткани и мышечной ткани сердца. У препарата огромный объем распределения 71 л/кг. После насыщения организма выведение становится равным поступлению. Для получения терапевтического эффекта концентрация амиодарона в миокарде должна быть в 100 раз больше, чем в плазме крови. Эффект возникает через 3–14 дней постоянного приема большой дозы препарата. О насыщении судят по урежению пульса. Затем переходят на поддерживающую дозу (по схеме: 5 дней прием, 2 дня выходных). После отмены препарата эффект сохраняется от нескольких дней до 4 недель. Кратность назначения — 1 раз в сутки. Элиминация осуществляется с помощью печени. Во время биотрансформации препарата от его молекулы отщепляется йод, который выделяется с мочой в виде солей. Почки выводят только 1% препарата в неизмененном виде. Период полужизни из крови 28–30 дней.

Нежелательные эффекты

1. *Диспепсические явления* (тошнота, тяжесть в подложечной области).
2. *Пигментация роговицы, не опасная для зрения* (появляется радужный нимб по периферии зрительного поля) и *кожи* (появляется серо-голубое окрашивание, повышается чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам).
3. *Аллергические реакции.*
4. *Гипо- или гипертиреоз* (так как препарат содержит йод).
5. *Неврологические реакции* (парестезии, тремор, атаксия, головная боль).
6. *Проаритмическое действие.*
7. *Диффузная интерстициальная пневмония; фиброз легких, гепатоцеллюлярный некроз.* Эту группу осложнений связывают с образованием дисметиламиодарона, метаболита, обладающего цитотоксическим и иммунологическим эффектами. Лечат данные осложнения с помощью глюкокортикоидов.

Показания к применению

1. *Мерцательная аритмия и трепетание предсердий.*
2. *Аритмии при гипертрофической кардиомиопатии* (амиодарон уменьшает риск внезапной смерти).
3. *Желудочковые тахикардии и фибрилляции у больных с ишемической болезнью сердца.*
4. *Стенокардия напряжения.*

Амиодарон часто используют в амбулаторной практике.

2. БРЕТИЛИЯ ТОЗИЛАТ (орнид, бретилан)

Фармакокинетика. Препарат вводят внутримышечно и внутривенно. Из желудочно-кишечного тракта он не всасывается. Максимальная концентрация в крови при внутримышечном введении возникает через 30 минут – 1 час. Объем распределения 1,6 л/кг. Препарат распределяется в организме неравномерно, накапливаясь в окончаниях симпатических волокон и в сердце (в нем концентрация препарата в 30 раз больше, чем в плазме крови). Гипотензивный эффект возникает через 20–40 минут, а антиаритмическое действие препарата сохраняется в течение 12 часов.

Препарат не подвергается биотрансформации, он полностью в неизменном виде выводится почками. При почечной недостаточности велика опасность его кумуляции. Период полураспада из крови 10 часов.

Нежелательные эффекты. *Чувство жара, болезненность и напряженность икроножных мышц, тошнота и рвота, набухание слизистой оболочки носа, временное ухудшение зрения, местный некроз тканей (при многократном внутримышечном введении), редко – ортостатический коллапс.*

Показания к применению. *Желудочковые формы аритмий (экстрасистолия, тахикардия, фибрилляция) особенно в острую фазу инфаркта миокарда или в случаях, рефрактерных к лидокаину и мексилетину.*

Необходимо особо отметить препарат **СОТАЛОЛ (соталекс)** обладающий свойствами ПАС II и III классов.

Фармакодинамика. Соталол является неселективным бета-адреноблокатором без внутренней симпатомиметической активности, с минимально выраженным кардиодепрессивным действием и обладающий свойствами ПАС III класса (вызывает удлинение потенциала действия с соответственным увеличением длительности фазы реполяризации и удлинением рефрактерного периода).

Фармакокинетика изучена недостаточно.

Препарат назначают внутрь перед едой. Кратность назначения – 3 раза в день. У больных с ограниченной функцией почек соталол должен назначаться в соответствии с величиной почечного клиренса: при снижении креатининового клиренса до 10–30 мл/мин рекомендуется уменьшение дозы препарата наполовину; при клиренсе креатинина меньше 10 мл/мин рекомендуется уменьшение дозы до одной четверти.

Нежелательные эффекты соталола связаны в основном с бета-адреноблокирующими свойствами:

1) *брадикардия, атриовентрикулярная блокада, усиление симптомов сердечной недостаточности, артериальная гипотензия, бронхоспазм;*

2) *возможны – головокружение, головная боль, утомляемость, сонливость, парестезии, похолодание конечностей, мышечная слабость;*

3) *редко – тошнота, диарея, запор, кожные аллергические реакции, нарушение сна, сухость во рту, гипогликемия, половая дисфункция, депрессия, нарушение остроты зрения, воспаление роговицы и конъюнктивы, усиление приступов стенокардии.*

Показания к применению

1. *Наджелудочковые нарушения ритма сердца (пароксизмальная предсердная тахикардия, мерцательная аритмия, узловая пароксизмальная тахикардия, тахикардия при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта).*

2. *Желудочковые нарушения ритма сердца (тахикардия, включая фибрилляцию желудочков), в том числе у больных с ишемической болезнью сердца.*

ПАС IV класса – блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем и др.) – см. гл. 10.6

Фармакодинамика. Препараты этой группы угнетают перенос ионов кальция по «медленным» L-каналам через клеточные мембраны внутрь клетки, чем

замедляют спонтанную деполяризацию автоматических «медленных» клеток сердца, уменьшают возбудимость миокарда и проведение возбуждения.

ПАС IV класса на ЭКГ увеличивают длительность интервала P-Q. Препараты несколько уменьшают сократительную функцию левого желудочка, частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

О взаимодействии ПАС из разных классов. При комбинации ПАС друг с другом ответная реакция сердца непредсказуема. Однако существуют рекомендации по одновременному назначению разных ПАС. Эти рекомендации основываются на клиническом опыте и пары препаратов подобраны эмпирическим путем.

Одновременно можно назначать ПАС из:

IA и IB классов;

IA или IB или IC со II классом;

IB (мексилетин) и III классов;

IA и IV классов.

Нельзя одновременно назначать ПАС из:

одного класса;

IA или IC с III классом;

II и III классов;

II и IV классов.

10.7.2. ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, УСТРАНЯЮЩИЕ БРАДИАРИТМИИ

Характеристика отдельных препаратов

АТРОПИН

Фармакодинамика. Препарат, блокируя M-холинорецепторы в синусовом и атриовентрикулярном узлах, уменьшает влияние блуждающего нерва на их клетки и снижает выраженность брадиаритмий. Следует отметить, что атропин в дозах ниже терапевтических усиливает освобождение ацетилхолина из пресинаптических окончаний за счет блокирования более чувствительных M-холинорецепторов на мембранах этих окончаний. Поэтому для ликвидации брадиаритмий используют средние-высокие дозы атропина. О достижении индивидуальной терапевтической дозы может сказать ощущение сухости слизистой оболочки рта у больного, появления легких признаков пареза аккомодации.

Фармакокинетика. Препарат вводят парентерально или назначают внутрь до еды. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В крови атропин на 50% связан с белками, его объем распределения составляет около 3 л/кг. Он хорошо проникает в различные ткани и органы, в том числе и мозг. После внутривенного введения концентрация препарата в плазме крови уменьшается в 2 этапа. Первый этап быстрый, характеризуется периодом полувыведения, равным 2 часам. За это время с мочой выводится около 80% введенной дозы атропина. Второй этап медленный, оставшаяся часть дозы препарата выводится с мочой с периодом полуэлиминации 13–36 часов. Атропин подвергается биотрансформации в печени. Около 30% экскретируется в неизменном виде.

Взаимодействие. В сочетании с клофелином атропин может нарушить проводимость по пучку Гиса; с сердечными гликозидами – вызвать экстрасистолию; с фторотаном – наджелудочковую тахикардию; с иналамидом – тахикардию и аритмию; с хинидином и дизапирамидом – потенцировать холинолитические эффекты; со средствами для наркоза – уменьшить продолжительность и глубину наркоза; с адреномиметиками, барбитуратами, ганглиоблокаторами и антигистаминными препаратами – увеличить силу и продолжительность их действия.

Нежелательные эффекты. *Сухость слизистых оболочек* (нарушение глотания, охриплость голоса), *тахикардия, повышение внутриглазного давления* (больше 23 мм рт. ст.), *мидриаз* (расширение зрачка), *паралич аккомодации, атония кишечника, запоры, снижение тонуса мочевого пузыря, снижение базальной и ночной секреции желудочного сока, нарушение теплоотдачи* (за счет уменьшения потоотделения), при передозировке – возбуждение (у детей до 1 года быстро переходящее в угнетение центральной нервной системы), *судороги, галлюцинации, паралич дыхания.*

Показания к применению в качестве антиаритмического средства: синусовая брадикардия; синоатриальная или атриовентрикулярная блокады; интоксикация сердечными гликозидами.

АДРЕНАЛИН – фармакокинетика, взаимодействие, нежелательные эффекты – см. гл. 12.1.1. «Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых при синдроме бронхиальной обструкции».

Фармакодинамика. Адреналин, стимулируя бета₁-адренорецепторы, находящиеся в синусовом и атриовентрикулярном узлах, усиливает автоматизм и улучшает проводимость импульсов, ликвидируя различные формы брадикардий.

Показания к применению. Адреналин используют только в крайних случаях (*атриовентрикулярная блокада, приступ Морганьи–Адама–Стокса*), так как он значительно повышает потребность миокарда в кислороде, усиливает в нем обменные процессы. При резком замедлении или прекращении сокращений сердца адреналин вводят внутривенно медленно или в сердце.

ГЛЮКАГОН

Фармакодинамика. Препарат является гормоном поджелудочной железы, который синтезируется альфа-клетками островков Лангерганса. Он стимулирует специальные глюкагоновые рецепторы в рабочем миокарде и проводящей системе сердца, а также в других тканях и органах”.

Глюкагон способствует освобождению кальция из внутриклеточных депо. В результате возрастает автоматическая активность клеток синусового узла, улучшается проведение возбуждения в атриовентрикулярном узле, исчезают различные блоки, увеличивается сила сердечных сокращений.

”В печени глюкагон способствует распаду гликогена: активизирует глюконеогенез и кетогенез; глюкагон стимулирует высвобождение катехоламинов, а также расслабляет гладкую мускулатуру желудка и кишечника.

Фармакокинетика. Глюкагон вводят внутривенно, струйно или капельно – реже внутримышечно или подкожно. Перед введением препарат разводят или растворяют прилагаемым растворителем или стерильной водой для инъекций. При этом следует помнить, что если раствор глюкагона, приготовленный с прилагаемым растворителем, можно хранить в течение 48 часов, то раствор препарата, приготовленный с водой для инъекций, следует использовать немедленно. Затем препарат для внутривенного введения обязательно разбавляют изотоническим раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы. Он быстро инактивируется в печени, почках, плазме крови и в местах своего действия на тканевые рецепторы. Эффект наступает быстро (через 1–4 минуты) и продолжается 20–30 минут после однократного внутривенного введения. Период полувыведения из крови 3–6 минут.

Взаимодействие. Глюкагон целесообразно вводить вместе с препаратами калия, но глюкагон нельзя (!) применять вместе с препаратами кальция, так как это может привести к развитию аритмии и даже к остановке сердца.

Нежелательные эффекты. *Тошнота, рвота, тахикардия, ухудшение коронарного кровотока, гипертонические кризы у больных феохромоцитомой, аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм); при курсовом инфузионном введении – гипергликемия, гипокалиемия, после отмены – гипогликемия; при болюсном введении – возможны существенная гипергликемия (1 мг глюкагона соответствует 50 мл 50% раствора глюкозы), снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и повышение экскреции электролитов, что может привести к регургитации, срыгиванию, затеканию кислого содержимого желудка в пищевод при горизонтальном положении тела и т. п.*

Показания к применению. *Застойная сердечная недостаточность с тяжелой брадикардией; сердечная недостаточность при полной атриовентрикулярной блокаде и фибрилляции желудочков; острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок (применяют, если другие препараты, оказывающие положительное инотропное и прессорное действие, например допамин, изопротеренол и др., неэффективны или отсутствуют); отравление бета-адренолитиками, блокаторами кальциевых каналов или сердечными гликозидами; тяжелая гипогликемия (если больной отреагировал на введение препарата, то ему необходимо дать дополнительное количество углеводов, чтобы восстановить количество гликогена в печени и предупредить вторичную гипогликемию); в качестве дополнительного диагностического средства при рентгенологическом исследовании желудка и кишечника; повышение минутного объема сердца во время или сразу после оперативных вмешательств (так как наркоз предотвращает возникновение рвоты, возникающей при введении глюкагона).*

10.8. БЛОКАТОР β -РЕЦЕПТОРОВ

Фармакодинамика. Ивабрадин (*Кораксан*) обладает уникальным механизмом действия.

Ивабрадин влияет только на частоту сердечных сокращений, за счет блокады β -рецепторов, которые локализованы в пейсмекерных клетках синусового узла. β -рецепторов нет в любых других клетках сердечно-сосудистой системы.

f-каналы – смешанного типа: они обеспечивают вход тока ионов натрия, и в меньшей степени, выход тока ионов калия.

Блокада f-рцепторов Ивабрадином приводит к замедлению развития фазы медленной диастолической деполяризации потенциала действия, что увеличивает время до появления нового потенциала действия, а следовательно снижает частоту сердечных сокращений.

Препарат обладает доказанной антиангинальной и антиишемической эффективностью, то есть улучшает качество жизни и прогноз больного стабильной стенокардией.

Ивабрадин обладает рядом ценных клинических эффектов :

1. Вызывает оптимально выгодное увеличение диастолической паузы (так как не обладает «–» инотропным и «–» люзитропным действием, т.е. не увеличивает продолжительность систолы и не задерживает диастолическое расслабление миокарда).

2. Снижает частоту сердечных сокращений в зависимости от исходного уровня, так как он блокирует f-каналы, находящиеся только в открытом состоянии. Другими словами, чем выше исходная частота сердечных сокращений у пациента, тем более выраженным будет ее снижение.

3. Регулирует частоту сердечных сокращений с эффектом «плато», то есть до определенного уровня, не вызывая опасной для организма большой брадикардии.

4. Снижение частоты сердечных сокращений, вызванное препаратом, сохраняется при долговременной терапии.

5. Увеличивает коронарный кровоток при физической нагрузке за счет снижения ригидности сосудистой стенки.

6. Препарат можно применять в острый период сердечной недостаточности; он улучшает прогноз у больных с сердечной недостаточностью.

7. Не вызывает нежелательных явлений, характерных для Бета-адренолитиков (см. выше).

8. Отсутствует «синдром отмены» (или ребаунд-эффект).

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь, он быстро и практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет приблизительно 40%, что обусловлено эффектом «первого прохождения» через печень. Прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 час и повышает концентрацию в плазме крови с 20% до 30%. Связывание с белками плазмы крови составляет около 70%; объем распределения – 100л. Ивабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления цитохромами (CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982), его часть составляет 40% дозы исходного соединения и характеризуется аналогичными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Метаболизм активного метаболита Ивабрадина также происходит в присутствии CYP3A4. Эффективный период полужизни составляет 11 часов. Выведение метаболитов и неизмененного вещества происходит с одинаковой скоростью почками и через желудочно-кишечный тракт.

Взаимодействие. Препарат совместим с блокаторами кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента,

мочегонными средствами и сердечными гликозидами. Кораксан нельзя комбинировать с лекарственными средствами удлиняющими интервал QT: Хинидином, Амiodароном, Эритромицином, Кетоконазолом и т.п.

Нежелательные эффекты.

1. Ивабрадин может заблокировать родственные f-рецепторам h-рецепторы колбочек в сетчатке глаз и вызвать **зрительные симптомы**: фосфены (вспышки) – 3% и нерезкое зрение – 0,5%.

Зрительные симптомы имеют слабую или умеренно выраженную интенсивность; в основном они появляются **в первые 2 месяца лечения** и, как правило, инициируются резким изменением интенсивности освещения; у 78% пациентов прекращаются в ходе терапии и у всех пациентов – после ее завершения; они хорошо переносятся, не влияют на качество жизни и только у 1% пациентов становятся причиной отказа от лечения.

2. **Увеличение интервала QT, желудочковая экстрасистолия.**

3. **Головная боль.**

Показания к применению.

Ивабрадин показан больным **стабильной стенокардией с нормальным синусовым ритмом**, у которых не удалось достичь целевого уровня частоты сердечных сокращений с помощью Бета-адренолитиков, а также в тех случаях когда назначение Бета-адренолитиков невозможно или противопоказано (см. выше).

Дозирование препарата: начальная доза 5 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки (во время завтрака и ужина). Через 4 недели, если частота сердечных сокращений превышает 60 ударов в минуту, назначают поддерживающую дозу 7,5 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки (во время завтрака и ужина). При необходимости доза может быть увеличена.

Ивабрадин противопоказан при:

- повышенной чувствительности к препарату;
- частоте сердечных сокращений в покое ниже 60 ударов в минуту (до начала лечения);
- кардиогенном шоке, остром инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии;
- выраженной артериальной гипотензии (САД < 90 мм рт.ст., ДАД < 50 мм рт.ст.);
- тяжелой почечной и печеночной недостаточности;
- синдроме слабости синусового узла;
- сино-атриальной блокаде;
- хронической сердечной недостаточности III–IV ФК;
- наличии искусственного водителя ритма.

Отличия Кораксана от БАЛ:

1. Кораксан вызывает оптимально выгодное увеличение диастолической паузы (так как не обладает «–» инотропным и «–» люзитропным действием, т.е. не увеличивает продолжительность систолы и не задерживает диастолическое расслабление миокарда).

2. Кораксан снижает ЧСС в зависимости от исходного уровня, так как он блокирует f-каналы, находящиеся только в открытом состоянии. Другими словами, чем выше исходная ЧСС у пациента, тем более выраженным будет ее снижение.

3. Кораксан регулирует ЧСС с эффектом «плато», то есть до определенного уровня, не вызывая опасной для организма большой брадикардии.

4. Снижение ЧСС Кораксаном сохраняется при долговременной терапии.

5. Кораксан увеличивает коронарный кровоток при физической нагрузке за счет снижения ригидности сосудистой стенки.

6. Кораксан можно применять в острый период сердечной недостаточности; препарат улучшает прогноз у больных с сердечной недостаточностью.

7. Кораксан не вызывает нежелательных явлений, характерных для БАЛ (см. выше). Однако, Кораксан может заблокировать родственные β -рецепторам h -рецепторы колбочек в сетчатке глаз и вызвать зрительные симптомы: фосфены (вспышки) – 3% и нерезкое зрение – 0,5%.

Зрительные симптомы имеют слабую или умеренно выраженную интенсивность; в основном они появляются в первые 2 месяца лечения и, как правило, инициируются резким изменением интенсивности освещения; у 78% пациентов прекращаются в ходе терапии и у всех пациентов – после ее завершения; они хорошо переносятся, не влияют на качество жизни и только у 1% пациентов становятся причиной отказа от лечения.

8. У Кораксана отсутствует «синдром отмены» (или ребаунд-эффект).

10.9. АКТИВАТОР АТФ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Фармакодинамика. Химическая формула Никорандила (*Коронель*), помимо нитратной группы, содержит фрагмент молекулы никотиновой кислоты (витамина РР), поэтому препарат оказывает комбинированное действие.

Никорандил (*Коронель*) являясь донатором оксида азота, активирует гуанилатциклазу, повышает концентрацию цГМФ, и этим снижает концентрацию кальция в гладкомышечных клетках сосудов.

Другой механизм действия препарата заключается в его способности *открывать АТФ-зависимые калиевые каналы* и этим увеличивать выход калия из клетки. Поэтому возникает гиперполяризация гладкомышечных клеток (преимущественно артерий), которая нарушает вход в клетку кальция. В результате снижается тонус сосудистой стенки и подавляется активность протеаз (кальпейна I и других протеолитических ферментов), т.е. препарат осуществляет кардиопротекцию по типу ишемического preconditionирования. Preconditionирование – это метаболическая адаптация миокарда на фоне коротких повторных приступов ишемии, с повышением устойчивости сердца к более длительным приступам.

Таким образом, Никорандил воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования, подготавливает сердце к ишемии (поддерживает процессы митохондриального дыхания в условиях ишемии, содействует энергосбережению сердечной мышцы, предотвращает происходящие в ней необратимые клеточные изменения, уменьшает выраженность оглушенности миокарда, ограничивает размеры зоны некроза при ишемической реперфузии).

Никорандил обладает рядом ценных клинических эффектов:

1. Подготавливает сердце к ишемии (*эффект preconditionирования*), гемодинамические эффекты выражаются в сбалансированном снижении пред- и по-

стнагрузки (в отличие от нитратов и БКК, которые действуют главным образом на пред- или постнагрузку соответственно), улучшает прогноз.

2. Практически не изменяет ЧСС и силу сердечных сокращений.

3. Снижает АД менее чем на 10 % (в сут. дозе 20-40 мг).

4. Никорандил купирует приступ стенокардии (сублингвально), уменьшает боль в среднем за 5 минут, а также оказывает профилактическое действие (внутри).

5. Может замещать нитраты при развитии толерантности к ним.

6. Не вызывает толерантности при длительном применении.

7. Отсутствует синдром отмены (безопасен пропуск приёма).

8. Положительно влияет на мозговое кровообращение у больных с ишемическим инсультом.

9. Не влияет на показатели липидного обмена.

10. Можно назначать больным стенокардией, планирующим операцию.

11. Можно назначать больным сахарным диабетом.

Проведенные клинические исследования на отечественном генерическом препарате Никорандила – Коронеле показали, что он обладает хорошей переносимостью и безопасностью. достоверно повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает частоту приступов стенокардии, дозу потребляемого нитроглицерина, число госпитализаций, улучшает кровоснабжение головного мозга и качество жизни у больных ИБС.

Никорандил включен в первые российские «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике». В отношении эффективности терапии и улучшения прогноза у больных стабильной ИБС никорандил имеет класс рекомендаций I и уровень доказательств B.

Фармакокинетика. Никорандил назначают внутрь или сублингвально. Он быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации через 0,5–1 час. У препарата очень высокое биоусвоение, лечебный эффект при сублингвальном введении наступает через 5 минут. Связывание с белками плазмы крови небольшое, около 25%. Препарат не подвержен интенсивному метаболизму в печени, выведение осуществляется преимущественно почками.

Взаимодействие. Препарат совместим с блокаторами кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, мочегонными средствами и сердечными гликозидами. Однако возможно усиление антиангинального эффекта. При совместном назначении Никорандила с препаратами сульфонилмочевины (Гликлазидом, Глимепиридом, Глибенкламидом и др.), его эффект ишемического прескондиционирования несколько ослабевает за счет нарушения внутренней активации сердечных АТФ-зависимых калиевых каналов.

Нежелательные эффекты: сердцебиение, тахикардия, снижение артериального давления, приливы крови к коже лица, головная боль, головокружение, диспепсические явления, периферические отеки, аллергические реакции.

Показания к применению.

1. Профилактики приступов стабильной стенокардии в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к БАЛ и БКК или как дополнительное

лекарственное средство при их недостаточной эффективности – внутрь по 10–20 мг 2–3 раза в сутки (доза подбирается индивидуально).

2. Купирования приступов стенокардии (в том числе при толерантности к нитратам или выраженной головной боли на фоне их приёма) – 20 мг препарата под язык до полного растворения, не проглатывая.

Никорандил противопоказан при:

1. Повышенной чувствительности к препарату.
2. Кардиогенном шоке, левожелудочковой недостаточности с низким давлением наполнения.
3. Выраженной артериальной гипотензии.
4. Одновременном приёме ингибиторов ФДЭ-5 типа (Виагры, Левитры, Сиалиса и т.п.).
5. Беременности и в период лактации.
6. Возрасте до 18 лет.

Следует отметить, что на другие противопоказания (острый инфаркт миокарда и в течение 3 месяцев после; нестабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность III или IV ФК по классификации NYHA; выраженная брадикардия-частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин; атрио-вентрикулярная блокада II и III степени) *поданы документы на их исключение.*

Никорандил имеет преимущества перед Бета-адренолитиками (БАЛ) и другими препаратами – Блокаторами кальциевых каналов (БКК), нитратами и Ивабрадином, способными частично или полностью заменить БАЛ.

Преимущества Никорандила перед Бета-адренолитиками (БАЛ):

1. Применяют не только для профилактики, но и для купирования приступа стенокардии.
2. Не вызывает многочисленных нежелательных эффектов, характерных для БАЛ (см. выше).
3. Не имеет противопоказаний к применению, указанных для БАЛ (см. выше).
4. Успешно работает при недостаточной эффективности БАЛ; при необходимости его можно комбинировать с БАЛ и другими антиангинальными препаратами.
5. Можно назначать вместо БАЛ при планировании оперативных вмешательств (подготавливает сердце к ишемии).
6. Можно назначать больным сахарным диабетом, а также больным с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой.
7. Не вызывает синдрома отмены (безопасен пропуск очередной дозы).
8. Улучшает прогноз у всех больных ИБС (для зарегистрированных в РФ препаратов БАЛ: пропранолол, метопролол и карведилол доказано влияние на прогноз только у больных ИБС перенесших ИМ)

Преимущества Никорандила перед Блокаторами кальциевых каналов (БКК):

1. Применяют не только для профилактики, но и для купирования приступа стенокардии.
2. Улучшает прогноз у больных ИБС.

3. Обладает кардиопротективными свойствами, подготавливает сердце к ишемии.

4. Не вызывает многочисленных нежелательных эффектов, характерных для БКК (прогрессирование сердечной недостаточности, нарушение атрио-вентрикулярной проводимости, выраженная брадикардия, отеки, запор, кашель, одышка, свистящие хрипы, артериальная гипотензия).

Преимущества Никорандила перед нитратами:

1. Улучшает прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

2. Не вызывает развитие толерантности и отсутствует перекрестная толерантность с нитратами.

3. Подготавливает сердце к ишемии.

4. Практически не изменяет частоту сердечных сокращений (ЧСС), снижает артериальное давление (АД) менее чем на 10 % (в суточной дозе 20-40 мг).

5. Менее токсичен, реже вызывает побочные эффекты (головную боль, артериальную гипотензию и др.).

6. Не противопоказан при повышенном внутричерепном давлении (ВЧД), кровоизлиянии в головной мозг, не увеличивает степень обструкции у больных с гипертрофической кардиомиопатией, а также степень регургитации при гемодинамически значимом пролапсе митрального клапана.

7. Отсутствует синдром отмены.

Преимущества Никорандила перед Ивабрадином:

1. Улучшает прогноз у всех больных стабильной ИБС (класс рекомендаций I и уровень доказательности B)

2. Применяют не только для профилактики, но и для купирования приступов стенокардии (сублингвально)

3. Можно назначать при синдроме слабости синусового узла, а также при не синусовом ритме.

4. Обладает кардиопротективным свойством, подготавливает миокард к ишемии.

5. Не вызывает фотопсий (вспышек), нерезкого зрения, брадикардии, желудочковых экстрасистол, а также не увеличивает интервал QT.

6. Дешевле (в 10 раз !!).

10.10. ДОФАМИНОМИМЕТИКИ

В данном разделе будут рассмотрены клинико-фармакологические характеристики препаратов *дофамин*, *ибопамин*, *допексамин* и близкого к ним по химическому строению и другим параметрам препарата – *добутамин* (*добутрекса*), хотя последний нельзя считать дофаминомиметическим средством.

ДОФАМИН (*допамин*)

Фармакодинамика. Препарат является дофаминомиметиком. Он стимулирует специфические дофаминовые рецепторы, расположенные главным образом в гладких мышцах стенки сосудов (возбуждение дофаминовых₁-рецепторов приводит к расширению сосудов, в частности почечных сосудов, что увеличивает кровоток и почечную фильтрацию, повышается натрийурез; происходит

также расширение мезентериальных сосудов* и др.), в миокарде (возбуждение дофаминовых₁-рецепторов усиливает работу сердца без увеличения частоты сердечных сокращений), на мембране пресинаптических окончаний симпатических нервов (возбуждение дофаминовых₂-рецепторов тормозит освобождение норадреналина).

Возбуждение перечисленных рецепторов происходит при инфузии дофамина со скоростью 1–2 мкг/кг/мин.

При увеличении скорости введения препарата до 3–5 мкг/кг/мин происходит непрякая активация бета-адренорецепторов (путем вытеснения норадреналина из пресинаптических окончаний), что приводит к развитию положительного инотропного и слабо выраженного хронотропного эффектов, а также к расширению сосудов скелетных мышц, расслаблению бронхов и усилению освобождения норадреналина и ацетилхолина.

При еще большей скорости инфузии дофамина (выше 8–10 мкг/кг/мин) активируются и альфа-адренорецепторы сосудов, кровоснабжающих кожу, слизистые оболочки и внутренние органы, что приводит к сужению сосудов, а следовательно, к повышению артериального давления, централизации кровообращения, нарушениям микроциркуляции в тканях, ухудшению почечного кровотока.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно медленно инфузионно. Предварительно его разводят 5% раствором глюкозы или изотоническим раствором натрия хлорида. Перед введением дофамина необходимо восстановление объема циркулирующей крови, так как на фоне гиповолемии сильнее проявляется его гипотензивное действие. Инфузию производят непрерывно в течение 2–3 часов – 1–4 дней. Дофамин в крови быстро разрушается моноаминоксидазой и катехоламинортометилтрансферазой. Эти ферменты превращают его последовательно в 3,4-дигидроксифенилуксусную кислоту и 3-метокси-4-гидроксифенилуксусную (гомованилиновую) кислоту. Имеются и другие метаболиты. Препарат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Эффект дофамина начинается сразу после начала его введения и заканчивается через 5–10 минут после окончания инфузии. Период полуэлиминации из крови составляет всего несколько минут.

Метаболиты дофамина выводятся с мочой. За 24 часа экскретируется в виде метаболитов 80% введенной дозы препарата.

Взаимодействие. Целесообразно сочетать введение дофамина (или добутамина) вместе с нитропруссидом и нитроглицерином, так как уменьшается опасность возникновения сужения почечных, коронарных и других сосудов (из-за возможного альфа-адреномиметического действия дофамина).

Одновременное назначение дофамина и добутамина повышает системное артериальное давление (что благоприятно сказывается на больных со стойко сниженным артериальным давлением), увеличивает почечный кровоток, экскрецию натрия и диурез, а также предотвращает повышение давления заполнения желудочков сердца (что может иметь место при использовании одного до-

*Расширяющим действием на почечные и мезентериальные сосуды дофамин принципиально отличается от других катехоламинов (норадреналина, адреналина и др.).

фамина), таким образом, снижается риск перегрузки малого круга кровообращения и отека легких, особенно у больных с нарушенной функцией левого желудочка.

При совместном применении бета-адреноблокатора и дофамина (или добутамина) в малых дозах возможно сужение артериальных сосудов, что является проявлением альфа-адреномиметических эффектов дофамина (или добутамина) у людей с высокой к ним чувствительностью. При одновременном применении бета-адреноблокатора и высоких доз дофамина (или добутамина) возможно антагонистическое взаимодействие на уровне бета-адренорецепторов.

Дофамин нельзя назначать совсем или необходимо резко снижать дозы (в 10 раз! и более), если больной получает ингибиторы моноаминоксидазы (ниламид и др.).

Дофамин (и добутамин) несовместимы с 5% раствором натрия бикарбоната или любым другим щелочным раствором, а также с любым раствором, содержащим натрия бисульфат или этанол.

Из-за потенциальной физико-химической несовместимости не рекомендуют смешивать дофамин (или добутамин) с другими лекарственными веществами в одном растворе).

Нежелательные эффекты

1. *Аритмии, тошнота, рвота, стенокардитическая и головная боли, повышение артериального давления* – результат стимуляции бета- и альфа-адренорецепторов высокими концентрациями дофамина.

2. Местные реакции: *флебит* (следствие небрежной венопункции), *некроз* (при попадании препарата под кожу).

3. *Сужение сосудов конечностей, вплоть до развития гангрены пальцев* – возникает у новорожденных (чаще недоношенных) при использовании высоких доз дофамина.

4. *Привыкание и снижение эффективности дофамина* – появляются после 2–3-х дней инфузии.

Показания к применению

1. *Острая сердечная недостаточность.*

Следует отметить, что дофамин не улучшает гемодинамику, когда имеются препятствия наполнению желудочков и/или оттоку крови из желудочков. В случаях же существенно сниженного диастолического расслабления желудочков реакция сердечной мышцы на введение данного препарата может быть неадекватной. Такие условия имеют место при тампонаде сердца, клапанном стенозе аорты и идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе.

2. *Шоковые состояния различной этиологии: кардиогенный, травматический, эндотоксический, послеоперационный, гиповолемический шок и др.*

3. *Гипертензия малого круга кровообращения у новорожденных* (дофамин назначают в дозе 2–5 мг/кг/мин в течение 24–48 часов).

Критерии оценки эффективности и безопасности применения дофамина. Подбор оптимальной дозы и проведение инфузии дофамина необходимо осуществлять под постоянным контролем за основными параметрами гемодинамики

ки* и ЭКГ. Чем раньше начата терапия, тем выше ее эффективность. Считают, что вероятность успеха назначения препарата высока, если лечение начато, когда скорость образования мочи не снизилась еще меньше 0,3 мл/мин.

Необходимо учитывать, что превышение оптимальных доз дофамина может привести к значительному возрастанию работы сердца, усилению локальной и общей ишемии и отрицательно сказаться на функциональном состоянии ишемизированного миокарда.

ДОБУТАМИН (добутрекс)

Фармакодинамика. Препарат прямо и избирательно возбуждает бета₁-адренорецепторы. Его непосредственное действие на адренорецепторы выражено слабо.

Добутамин увеличивает сократительную функцию миокарда в значительно большей степени, чем чистоту сокращений сердца; немного повышает автоматизм синусового узла; улучшает проведение импульсов через атриовентрикулярный узел (поэтому добутамин необходимо с осторожностью назначать больным с фибрилляцией предсердий). На кровеносные сосуды прямо добутамин влияет мало, лишь из-за улучшения деятельности сердца несколько увеличивается кровоснабжение почек и коронарный кровоток.

Кардиотоническое действие добутамина у детей характеризуется несколько отличными гемодинамическими реакциями, чем у взрослых. Так, увеличение ударного объема сердца сопровождается менее выраженным снижением периферического сопротивления сосудов и давления наполнения желудочков; отмечают более существенное увеличение частоты сердечных сокращений и повышение артериального давления. У детей в возрасте до 1 года может повышаться давление в малом круге кровообращения.

В больших дозах добутамин возбуждает и альфа-адренорецепторы, повышая общее периферическое сопротивление сосудов.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно инфузионно со скоростью от 2,5 до 10 мкг/кг/мин**. Предварительно добутамин разводят в стерильной воде для инъекций или в 5% растворе глюкозы. Скорость и длительность введения регулируют в зависимости от эффекта. Инфузию проводят длительно от 2–3 часов до 1–4 дней. Препарат быстро биотрансформируется в печени с образованием 3-(0)-метилдобутамина и эфиров с глюкуроновой кислотой. Период полуэлиминации из крови составляет приблизительно 2 минуты. Выводится препарат через почки и желудочно-кишечный тракт.

Взаимодействие, нежелательные эффекты и критерии эффективности и безопасности применения (см. Дофамин).

*К гемодинамическим параметрам относят: частоту сердечных сокращений, ритм сердца, артериальное давление и, когда возможно, измерение минутного объема сердца и измерение давления желудочкового заполнения (центральное венозное, внутрикапиллярное давление в малом круге кровообращения и давление в левом предсердии), а также признаки изменения кровенаполнения в системе легочной артерии и уровень органного кровотока (диурез, температура кожи и психическое состояние).

** Возможно увеличение скорости введения добутамина до 20 мкг/кг/мин и более.

Показания к применению. *Острая сердечная недостаточность:* при остром инфаркте миокарда, кардиогенном шоке, вследствие проведения операции на сердце, а также применения препаратов с отрицательным инотропным действием; *при острой сердечной недостаточности некардиогенного генеза* (острая недостаточная перфузия крови после травмы, хирургической операции, при сепсисе, гиповолемии, когда среднее артериальное давление выше 70 мм рт. ст. и внутрикапиллярное давление в системе малого круга кровообращения составляет 18 мм рт. ст. и выше).

Добутамин, как и дофамин, не улучшает гемодинамику в тех случаях, когда имеются препятствия наполнения желудочков и/или оттоку крови из желудочков.

ИБОПАМИН

Фармакодинамика. Препарат активизирует дофаминовые и бета₁-адренорецепторы; оказывает положительное инотропное действие и повышает потребность миокарда в кислороде. За счет увеличения ударного и минутного объема сердца ибопамин улучшает перфузию почек, оказывает диуретический эффект. В терапевтических дозах не влияет на артериальное давление и частоту сердечных сокращений.

Фармакокинетика не изучена. Препарат назначают внутрь. Кратность назначения 2–3 раза в сутки.

Взаимодействие. Ибопамин целесообразно комбинировать с нитратами, для улучшения коронарного кровотока.

Антагонистами ибопамин являются бета- и альфа-адреноблокаторы, а также галоперидол и сульпирид.

Нежелательные эффекты. *Тошнота, изжога, гастралгии, редко – тахикардия.*

Показания к применению. *Хроническая сердечная недостаточность.*

Режим дозирования устанавливают индивидуально с учетом степени декомпенсации кровообращения.

В связи со способностью ибопамин повышать потребность миокарда в кислороде, следует с осторожностью назначать его пациентам, перенесшим инфаркт миокарда и страдающим стенокардией, особенно ее нестабильной формой.

ДОПЕКСАМИН

Фармакодинамика. Препарат возбуждает дофаминовые₁- и дофаминовые₂-рецепторы. Кроме того, допексамин обладает бета₂-адреноагонистической и слабо бета₁-адреноагонистической активностью.

Под влиянием данного препарата происходит дозозависимое увеличение сердечного выброса и частоты сердечных сокращений; уменьшение почечного сосудистого сопротивления без существенных изменений артериального давления; увеличивался кровоток в миокарде, скелетных мышцах и спланхнической области.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно инфузионно в течение от 3 до 24 часов под контролем гемодинамических показателей и диуреза. Предварительно его разводят 5% раствором глюкозы или изотоническим физиологическим раствором.

Период полуэлиминации из крови составляет 7–11 минут.

Допексамин быстро распределяется в тканях, хорошо проникает в центральную нервную систему. Вследствие O-метилирования и последующего сульфатирования образуются метаболиты, которые выделяются из организма с мочой и фекалиями.

Взаимодействие – см. Дофамин.

Нежелательные эффекты. Тошнота, дрожь в теле, тахикардия, боли в грудной клетке за грудиной, аритмии.

Показания к применению. Тяжелая застойная сердечная недостаточность, в том числе быстро прогрессирующая; пациентам во время или после кардиохирургических операций; острая сердечная недостаточность.

10.11. СЕНСИТИЗАТОРЫ КАЛЬЦИЯ

К «сенситизаторам кальция» относят препарат – Левосимендан (Симдакс).

Фармакодинамика. Препарат повышает чувствительность сократительных белков кардиомиоцитов (актина и миозина) к внутриклеточному кальцию, за счет стабилизации конформации тропонина С (+Ca²⁺). При этом концентрация внутриклеточного кальция и цАМФ не изменяется. Препарат не влияет на расслабление желудочков сердца. Кроме того, левосимендан оказывает сосудорасширяющее действие (за счет открытия АТФ-зависимых K⁺-каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и блокады высвобождения эндотелина-1) и этим уменьшает пред- и постнагрузку на сердце, а также давление в малом кругу кровообращения.

Фармакокинетика. Препарат вводят с помощью в/в инфузии (в первые 10 минут в дозе 12-24 мкг/кг, а затем 0,05-0,2 мг/кг/мин в течение 6 часов). Связывание с белками плазмы крови составляет 98%; период полуэлиминации – 60 минут. Лечебный эффект возникает уже на 5-ой минуте в/в введения; окончательную реакцию пациента на терапию оценивают через 30-60 минут.

Препарат практически полностью биотрансформируется в печени путем конъюгации с глутатионом. Следует обратить внимание, что ферменты системы цитохромов не участвуют в биотрансформации препарата и его метаболитов. Только 5% от введенной дозы препарата ацетилируется с помощью фермента N-ацетилтрансферазы-2 в активный метаболит –OR-1896, который образуется лишь через 24 часа после инфузии препарата. Степень его связывания с белками плазмы крови – 42%; период полуэлиминации 75-80 часов. Благодаря наличию активного метаболита, действие левосимендана сохраняется на протяжении нескольких суток после окончания введения. Выводится препарат и его метаболиты главным образом с мочой.

Сердечная недостаточность не влияет на фармакокинетические параметры самого левосимендана и его метаболитов.

Взаимодействие. Левосимендан совместим с нитратами, блокаторами кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, мочегонными средствами и сердечными гликозидами.

Нежелательные эффекты: головная боль, артериальная гипотензия, тахикардия, тошнота, виртиго, нарушение сердечного ритма (фибрилляция предсердий, экстрасистолия, желудочковая тахикардия, трепетание предсердий).

Следует отметить, что 83% всех осложнений развиваются только в процессе введения препарата; причем большинство из них регистрируют в первые 3 дня инфузии. Нежелательные эффекты имеют дозозависимый характер, что позволяет не отказываться от начатого лечения при плохой переносимости препарата, а использовать более низкие дозы.

Толерантности и феномена отмены – не зарегистрировано.

Показания к применению. Не длительное лечение острой сердечной недостаточности и острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии.

10.12. АЛЬФА-АДРЕНОЛИТИКИ

В эту группу препаратов включены:

I. Несселективные альфа-адренолитики: *пирроксан, бутироксан, фентоламин*.

II. Селективные альфа-адренолитики: *празозин (адверзутен, пратсиол, минипресс), доксазозин (кардура), тирозозин (гитрекс)*.

III. Адренолитики (альфа- и бета-) смешанного действия: *лабеталол (трандат), проксодолол, бисопролол (конкор), карведилол (кредекс), дилевалол, уралидил (эбрантил)*.

IV. Препараты, обладающие адренолитикоподобным действием: *гидралазин (апрессин, депрессан), монноксидил (минона, ригейн)*.

Критерии оценки эффективности и безопасности применения альфа-адреноблокаторов. Для всех препаратов данной группы критерии основаны на учете динамики состояния больного и нежелательных реакций на препараты. Концентрация лекарственных средств этой группы в крови не коррелирует с их эффективностью, поэтому ее, как правило, не определяют.

Характеристика отдельных препаратов

ПИРРОКСАН

Фармакодинамика. Препарат – альфа-адренолитик центрального действия, т. е. он в основном блокирует альфа-адренорецепторы в структурах мозга (например, в ядре заднего гипоталамуса), регулирующих активность симпатико-адреналовой системы.

Фармакологический эффект: снижение артериального давления при различных заболеваниях, связанных с повышением возбудимости диэнцефальных структур и сопровождающихся гиперсимпатикотонией.

Фармакокинетика препарата изучена плохо. Пирроксан вводят парентерально (подкожно, внутримышечно) и назначают внутрь. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, но эффективная концентрация возникает лишь через 30–40 минут и сохраняется 3–4 часа (кратность назначения 4 раза в сутки). У препарата большой объем распределения, он быстро проникает в разные ткани и жидкости, включая ликвор.

Взаимодействие. Пирроксин нельзя комбинировать со стимуляторами ЦНС (кофеином, эфедрином и др.), так как происходит снижение его эффекта.

Нежелательные эффекты. Возможно резкое снижение артериального давления (поэтому во время инъекции и после нее больной должен лежать 1,5–2 часа); брадикардия; усиление болей в области сердца у больных со стенокардией.

Показания к применению. Купирование гипертонических дисцифальных кризов симпатико-тонического характера (препарат вводят только парентерально); профилактика вышеназванных кризов; нарушения функции вестибулярного аппарата (синдром Меньера); профилактика морской и воздушной болезни; для ослабления морфинной и алкогольной абстиненции.

К пирроксану по всем клинико-фармакологическим характеристикам близок бутироксан.

ФЕНТОЛАМИН

Фармакодинамика. Препарат вызывает фармакологическую денервацию периферических сосудов, главным образом артерий, артериол и прекапиллярных сфинктеров на постсинаптических мембранах гладкомышечных клеток, за счет блокады альфа_{1В}-адренорецепторов. Кроме того, он блокирует альфа₂-адренорецепторы на пресинапсе, что приводит к повышению освобождения норадреналина и ацетилхолина. Норадреналин стимулирует бета₁-адренорецепторы рабочего миокарда и проводящей системы сердца, что увеличивает силу сокращений и предрасполагает к возникновению аритмий; активация бета₂-адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов, способствует их расширению. Ацетилхолин, возбуждая М-холинорецепторы, вызывает саливацию, усиление перистальтики и диарею.

Фентоламин обладает гистаминоподобными эффектами: стимулирует секрецию желудочного сока, расширяет капилляры и увеличивает их проницаемость.

Фармакологические эффекты: снижение артериального давления и некоторое возрастание венозной емкости; уменьшение давления в бассейне легочной артерии; увеличение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса.

Фармакокинетика. Препарат в основном вводят внутривенно капельно. Его назначают и через рот, но фентоламин плохо всасывается, его биодоступность менее 20%. Эффект при приеме внутрь возникает через 25–30 минут, продолжается 5–6 часов (кратность назначения 3–5 раз в день), но он мало выражен (артериальное давление снижается не более, чем на 5%). При внутривенном введении эффект появляется уже через 3–5 минут и сохраняется всего 30–60 минут при болюсной инъекции, поэтому фентоламин лучше вводить инфузионно. Биотрансформация препарата происходит в печени. Он выводится с мочой в неизменном виде (около 10%).

Взаимодействие. Фентоламин комбинируют с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, сердечными гликозидами, ангиотензино II-литиками, диуретиками и бета-адреноблокаторами при сердечной недостаточности. Его нельзя назначать одновременно с адреномimetиками (ослабление гипотензивного эффекта; увеличение опасности возникновения кардиальных нежелательных реакций).

Нежелательные эффекты. Головокружение, покраснение и зуд кожи, набухание слизистой оболочки носа, тошнота, рвота, понос, обострение язвенной болезни, гастрита; кардиальные реакции – тахикардия, боли за грудиной, сердечные аритмии; большие дозы препарата вызывают коллапс.

Показания к применению. «Управляемая гипотония» при гипертонических кризах, связанных с феохромоцитомой; острая и хроническая сердечная недостаточность (в комбинации с другими препаратами).

Другие неселективные альфа-адренолитики (дигидроэрготоксин, тропафен и т. п.) используют сравнительно редко, им в полной мере присущи все недостатки фентоламина.

ПРАЗОЗИН (минипресс, адверзутен, пратсиол)

Фармакодинамика. Препарат избирательно блокирует постсинаптические альфа_{1В}-адренорецепторы, не влияя на пресинаптические альфа₂-адренорецепторы.

Фармакологические эффекты: снижение артериального давления; уменьшение венозного притока к сердцу и конечного диастолического давления в желудочках сердца; уменьшение давления в бассейне легочной артерии; облегчение работы сердца; торможение гликогенолиза и улучшение липидного спектра плазмы крови.

Фармакокинетика. Препарат вводят парентерально или назначают внутрь. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, но подвергается пресистемной элиминации. Биоусвоение составляет 50–60%. Связывание с белками плазмы крови более 90%. Максимальная концентрация в крови возникает через 60–120 минут. Объем распределения равен 0,6 л/кг, т. е. препарат достаточно хорошо проникает в ткани. Празозин подвергается биотрансформации в печени на 99%, при этом образуются метаболиты, сохраняющие антигипертензивную активность. Поэтому гипотензивный эффект сохраняется долго (до 10 часов). Кратность назначения 2–3 раза в день. 90% препарата выводится с желчью и только 10% с мочой в измененном виде. При почечной недостаточности его можно использовать без корректировки режима дозирования. Период полуэлиминации из крови около 3 часов, при хронической сердечной и печеночной недостаточности он может увеличиваться.

Взаимодействие. Празозин комбинируют с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензино II-литиками, сердечными гликозидами, мочегонными средствами или бета адреноблокаторами при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии.

Нежелательные эффекты

1. *Ортостатическая реакция, синкопе* после назначения первой дозы препарата. Поэтому начинают введение празозина с малых доз; первую дозу рекомендуют принимать вечером в постели, постепенно (каждые 2–3 дня) увеличивая количество назначаемого препарата.

2. *Головная боль, головокружение, слабость, утомляемость, бессонница (или сонливость).*

3. *Диспепсические расстройства.*

4. *Кожные сыпи, артралгии, сухость слизистых оболочек.*

5. *Гипогликемия* – при введении больших доз празозина.

6. При длительном использовании – *задержка жидкости* (периферические отеки).

Показания к применению. Любая форма артериальной гипертензии в сочетании с дислипидемией, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, бронхообструктивными заболеваниями; хроническая сердечная недостаточность.

Важным достоинством празозина (а также доксазозина и тирозозина) следует считать возможность стабилизации мозгового и почечного кровотока, благоприятное действие на липидный спектр плазмы крови, отсутствие активирующего влияния на содержание ренина плазмы.

Другие селективные альфа_{1R}-адренолитики (доксазозин, тирозозин), в отличие от празозина, обладают большей продолжительностью действия. Период их полуэлиминации из крови более 5–6 часов. Эти препараты назначают 1 раз в сутки, при их использовании не возникает «феномен первой дозы».

Необходимо отметить, что селективные альфа-адренолитики расслабляют гладкую мускулатуру мочевого пузыря и сфинктера мочеиспускательного канала, поэтому у больных с аденомой предстательной железы они улучшают отток мочи и оказывают хорошее симптоматическое действие.

ЛАБЕТАЛОЛ (*трандат*)

Фармакодинамика. Препарат блокирует и альфа-, и бета-адренорецепторы, но делает это в 6–10 раз слабее, чем альфа-адренолитик фентоламин и в 5–18 раз слабее, чем бета-адренолитик пропранолол.

Фармакологические эффекты: снижение повышенного давления как в покое, так и при стрессовых состояниях; уменьшение уровня ренина и альдостерона в плазме крови; устранение рефлекторной тахикардии.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно или назначают внутрь. Он хорошо, но медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта: время возникновения максимальной концентрации в крови – 2 часа. При внутривенном введении через – 2–3 минуты, но уже через 20 минут концентрация лабеталола в плазме крови снижается в 10 раз. Препарат связывается с альбуминами на 50%. Биотрансформация происходит в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится лабеталол с желчью (50%) и мочой (50%). Период полуэлиминации из крови 3–5 часов. Кратность назначения 2–4 раза в день. При почечной недостаточности коррекции режима дозирования не требуется.

Взаимодействие. Антигипертензивный эффект лабеталола усиливается при комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензино II-литиками, бета-адреноблокаторами и диуретиками.

Нежелательные эффекты

1. Ортостатическая реакция, сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада, коронароспазм – возникают редко и только при приеме больших доз или быстром внутривенном введении.

2. Головная боль, головокружение, слабость.

3. Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея).

4. Кошмарные сновидения, снижение либидо.

5. Кожный зуд, бронхоспазм.

6. Обратимое повышение активности ферментов печени, холестаза, желтуха.

Показания к применению

1. *Гипертоническая болезнь различной степени тяжести*, особенно сочетающаяся со стенокардией – начинают лечение с минимальных доз, постепенно увеличивая.

2. *Гипертонический криз и «синдром отмены» после клофелина* – препарат вводят внутривенно струйно или капельно (для капельной инфузии его предварительно разводят в 200 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида).

Другие аденолитики смешанного действия (*проксодолол, карведилол, бисопролол* и т. п.) в отличие от лабеталола **более активны и продолжительность их действия больше, поэтому их вводят всего 1 раз в сутки**. Кроме того, **они не блокируют бета₂-адренорецепторы и обладают внутренней симпатомиметической активностью, поэтому при их использовании меньше опасность возникновения нежелательных реакций (сердечной недостаточности, атриовентрикулярной блокады, бронхоспазма и т. п.)**.

ГИДРАЛАЗИН (*апрессин, депрессан*)

Фармакодинамика. Препарат снижает активность дофамингидроксилазы, фермента, превращающего дофамин в норадреналин. Поэтому уменьшается возбуждающее влияние норадреналина на альфа-адренорецепторы сосудов. Кроме того, гидралазин оказывает миотропное действие, ограничивая поступление кальция в клетку из внутриклеточных и внеклеточных депо, и способствует реканализации сосудов, уменьшая образование тромбосана А₂.

Фармакологические эффекты: 1) уменьшение тонуса главным образом артериол и мелких артерий; 2) увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации; 3) возрастание мозгового кровотока; 4) увеличение минутного объема крови.

Фармакокинетика. Гидралазин вводят парентерально (чаще внутривенно) и назначают внутрь. Он хорошо всасывается (86%) из желудочно-кишечного тракта, но подвергается пресистемной элиминации путем ацетилирования. Эта реакция имеет большие индивидуальные различия, отсюда у «быстрых ацетиляторов» биодоступность составляет 25%, а у «медленных» – более 55%. Препарат более чем на 85% связывается с белками плазмы крови, поэтому эффект возникает поздно (через 1 час) и при энтеральном, и при внутривенном введении. Продолжительность действия препарата 3–4 часа при любом пути введения. Кратность приема 3–4 раза в день.

Биотрансформация препарата в печени осуществляется не только путем ацетилирования, но и с помощью гидроксилирования и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Экскреция гидралазина из организма происходит в основном почками (15% в неизменном виде и 80% в виде метаболитов). Период полуэлиминации из крови колеблется у разных «ацетиляторов» от 1 до 4 часов. При почечной недостаточности он может увеличиваться до 8–16 часов. Коррекция режима дозирования требуется как при печеночной, так и при почечной недостаточности.

Взаимодействие. У больных с выраженным нарушением коронарного кровотока гидралазин комбинируют с бета-адреналитиками. Последние назначают за несколько дней до гидралазина. Эффективность гидралазина возрастает при

его одновременном приеме с другими антигипертензивными средствами и диуретиками. Гидралазин усиливает седативное действие барбитуратов.

Нежелательные эффекты

1. «Гидралазиновый синдром» или «синдром красной волчанки» обусловлен генетически, его возникновение связывают с накоплением недоокисленных продуктов у больных с замедленной скоростью ацетилирования препарата в печени. Это — обратимый синдром. Он характеризуется лихорадкой, сыпью, выпотом в плевральную полость, артралгией, в крови определяют противоядерные антитела. В настоящее время создан новый препарат *кадралазин*, структурный аналог гидралазина, не вызывающий вышеназванный синдром.

2. Крапивница, отек Квинке, заложенность носа, приливы крови к лицу, слезотечение, конъюнктивиты.

3. Рефлекторная тахикардия, сердцебиение, отеки.

4. Диспепсические явления (анорексия, тошнота, рвота).

5. Головная боль, головокружение, периферические невриты (парестезии, боль), тремор, судороги, психозы.

6. Анемия, лейкопения.

7. Желтуха, повышение активности трансаминаз в крови.

Показания к применению. Резистентные к другим препаратам формы тяжелой гипертонической болезни. Лечение начинают с малых доз, постепенно их повышая в зависимости от индивидуальной эффективности. При длительном применении гидралазин снижает артериальное давление в среднем на 5%.

При хронической сердечной недостаточности для уменьшения пред- и постнагрузки на сердце гидралазин (артериальный вазодилататор) комбинируют с препаратами изосорбида динитрата или изосорбида мононитрата (венозными вазодилататорами).

МИНОКСИДИЛ (минона)

Фармакодинамика. Препарат является агонистом (открывателем) калиевых каналов в гладкомышечных клетках сосудов (главным образом артерий). Возникает гиперполяризация клеточной мембраны, препятствующая поступлению кальция внутрь клетки.

Фармакологические эффекты: 1) уменьшение тонуса сосудов артериального русла; 2) увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации; 3) увеличение минутного объема крови.

Фармакокинетика. Препарат назначают только внутрь. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность около 95%. Миноксидил в незначительном количестве связывается с белками плазмы крови, объем распределения у него большой (примерно 250 л). Время возникновения максимальной концентрации в крови — 1 час. Оптимальный эффект развивается в течение 2–6 часов. Длительность действия 7–10 часов. Кратность назначения 2 раза в день.

Миноксидил на 90% подвергается биотрансформации в печени. Экскреция его из организма происходит в основном с мочой (10% в неизменном виде, остальное (70%) в виде неактивных метаболитов). При почечной недостаточности опасности кумуляции нет.

Взаимодействие. Миноксидил комбинируют с бета-адренолитиками (для уменьшения рефлекторной тахикардии) и диуретиками (так как рефлекторная активация ренин-ангиотензиновой системы приводит к задержке натрия и воды в организме). Препарат можно одновременно назначать с другими антигипертензивными средствами.

Нежелательные эффекты. *Боли за грудиной*, сопровождающиеся соответствующими ЭКГ-признаками: в 90% случаев наблюдают депрессию или инверсию зубца Т в левых грудных отведениях; *сердечная недостаточность возникает из-за резкой «перегрузки объемом»*; *гидроперикардит; отеки; гипертрихоз* наблюдают как у мужчин, так и у женщин; он не связан с изменением уровня андрогенов; проходит данное осложнение самостоятельно через 1–2 месяца после окончания курса лечения.

Показания к применению. *Злокачественная гипертензия* – при длительном применении миноксидил снижает артериальное давление на 25%, лечение начинают с малых доз, постепенно повышая их в зависимости от индивидуальной чувствительности; *кругловидное облысение* – препарат оказывает действие за счет мощного раскрытия сосудов кожи головы. *Ригейн* – специальный препарат миноксидила, который применяют местно в виде аппликаций на волосистую часть головы.

10.13. АКТИВАТОРЫ ТОРМОЗНЫХ СТРУКТУР ЦНС, СНИЖАЮЩИЕ СИМПАТИЧЕСКУЮ ИМПУЛЬСАЦИЮ К СОСУДАМ И СЕРДЦУ

Препараты, входящие в данную группу, делят на два поколения.

Первое поколение: *клофелин (клонидин, гемитон, катапресан); гуанфацин (эстулик); метилдофа (допегит, альдомет).*

Второе поколение: *моксонидин (цинт, физиотенз); рилменидин.*

Лекарственные средства второго поколения отличаются от первого большей активностью и эффективностью, фармакодинамикой и отсутствием ряда осложнений. Фармакокинетика препаратов второго поколения изучена плохо.

Оценка эффективности и безопасности применения вышеназванных препаратов производится путем регулярной регистрации артериального давления в горизонтальном и вертикальном положениях больного и симптомов нежелательных реакций на препарат.

Концентрацию препаратов, как правило, не определяют, так как отсутствует корреляция между ней и антигипертензивным действием.

Характеристика отдельных препаратов

КЛОФЕЛИН

Фармакодинамика. Препарат является селективным центральным альфа₂-адреномиметиком. Он возбуждает пресинаптические альфа₂-адренорецепторы ядер солитарного тракта, варолиева моста, синего пятна и других структур мозга, что уменьшает симпатическую нисходящую импульсацию на периферию, к сердцу и сосудам. Кроме того, на периферии клофелин, стимулируя альфа₂-адренорецепторы на мембранах окончаний симпатических нервов,

уменьшает освобождение норадреналина. Существенным в механизме клофелина является то, что он повышает чувствительность прессорных центров мозга к угнетающим их рефлекторным влияниям с барорцепторов сосудов (возрастает их чувствительность к повышению артериального давления), увеличивает активность парасимпатических нервов, чем обусловлено брадикардическое действие препарата. Следует отметить, что при внутривенном введении больших доз клофелин возбуждает и постсинаптические альфа₁-адренорцепторы, что приводит наоборот, к повышению сосудистого тонуса и артериального давления.

Фармакологические эффекты: 1) снижение сердечного выброса и частоты сердечных сокращений; 2) расслабление гладкой мускулатуры сосудов; 3) седативное, болеутоляющее, транквилизирующее и снотворное действие (так как клофелин тормозит освобождение не только норадреналина, но и других нейромедиаторов в ЦНС, в частности ацетилхолина, дофамина, возбуждающих аминокислот – глутаминовой и аспарагиновой, за счет этого препарат влияет на активность разных структур мозга).

Фармакокинетика. Клофелин вводят парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно), а также назначают сублингвально и внутрь. У препарата высокое биоусвоение из желудочно-кишечного тракта (75–95%). Эффект возникает при сублингвальном пути введения через 30 минут – 1 час, при подкожном и внутримышечном – через 30 минут, при внутривенном – через 3–5 минут. Терапевтическая концентрация в крови сохраняется примерно 8 часов (кратность назначения 3 раза в сутки). Необходимо подчеркнуть, что четкий антигипертензивный эффект устанавливается лишь на 2–4 день лечения. У препарата большой объем распределения (2–3 л/кг), он хорошо проникает в мозг.

Клофелин подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов: 4-оксипроизводного клофелина и 2-, 6-дихлорфенилгуанидина. Выводится препарат почками (60%) в измененном и неизменном виде и печенью. Период полуэлиминации из крови более 8–12 часов. При почечной и печеночной недостаточности необходима корректировка режима дозирования.

Взаимодействие. Клофелин комбинируют с диуретиками или бета-адренолитиками (в малых дозах, так как есть опасность возникновения сердечной недостаточности). Такая комбинация позволяет усилить гипотензивный эффект и предупредить развитие синдрома «отмены».

Клофелин нельзя одновременно назначать с резерпином (усиливает сонливость, депрессию), трициклическими антидепрессантами (снижают антигипертензивный эффект), хинидином (усиливает брадикардию), дигоксином (так как уменьшается экскреция последнего почками).

Нежелательные эффекты. Сонливость, вялость, заторможенность, снижение либидо; сухость во рту, запоры; ухудшение мозгового кровотока; ортостатические реакции (возникают редко); артериальная гипертензия (при быстром внутривенном введении); угнетение дыхания (у детей).

Показание к применению

1. *Гипертоническая болезнь до II стадии у больных с невыраженным атеросклерозом сосудов мозга.*

Клофелин нельзя вводить внутривенно быстро, возможно повышение артериального давления в первые 10–15 минут на 10–20%. Начинают лечение с минимальных доз, постепенно их повышая. Чувствительность к клофелину весьма индивидуальна, что затрудняет подбор его дозы и нередко удлиняет этот процесс до 1 месяца. Во избежание развития ортостатической реакции больной после внутривенной инъекции препарата примерно 1,5 часа должен находиться в постели.

Через несколько недель постоянного приема препарата может развиваться толерантность, ее возникновение связывают с запуском компенсаторных гормональных механизмов, приводящих к задержке натрия и воды в организме.

Отменять клофелин надо постепенно (от 10 дней до 1,5 месяцев и дольше) и лучше под прикрытием других антигипертензивных средств. В противном случае у больного уже через несколько часов возникает «синдром отмены»: потливость, головная боль, тошнота, рвота, кошмарные сновидения, тахикардия, повышение артериального давления, аритмии, могут быть инфаркты миокарда.

Клофелин применяют сублингвально при гипертензивных кризах.

2. Премедикация, обезболивание, потенцирование наркоза. Клофелин, в отличие от наркотических анальгетиков, не вызывает зависимости и не угнетает дыхание.

ГУАНФАЦИН

Данный препарат по своим клинико-фармакологическим характеристикам близок к клофелину, но имеет целый ряд преимуществ перед последним.

Фармакодинамика. Его механизм действия связывают не только со стимуляцией пресинаптических альфа₂-адренорецепторов в ЦНС, но и с возбуждением в продолговатом мозгу специальных имидазолиновых рецепторов первого типа. Эти рецепторы взаимодействуют с эндогенным веществом – эндазолином.

Фармакологические эффекты – см. клофелин.

Фармакокинетика. В отличие от клофелина у гуанфацина больше объем распределения (276–456 л); он связывается в крови не столько с альбуминами, а главным образом с эритроцитами; выводится препарат почками (24–37% в неизменном виде) и печенью, причем при почечной недостаточности начинает преобладать внеспочечный путь экскреции, поэтому корректировки режима дозирования не требуется; гуанфацин назначают 1 раз в сутки; у него больше период полужизни из крови (12–24 часа).

Взаимодействие – см. клофелин.

Нежелательные эффекты – их выраженность и частота возникновения меньше, чем от применения клофелина.

Показание к применению. Стабильное *антигипертензивное действие* проявляется к 8–9 дню лечения.

На гуанфацин по своим клинико-фармакологическим характеристикам очень похожи *ксилазин* и *лофексидил*.

МЕТИЛДОФА

Фармакодинамика. В организме препарат превращается сначала в метидофамин, а затем в метилнорадреналин, которые обладают клофелиноподобным

действием. Метилдофа в отличие от клофелина не имеет медиаторного периферического компонента действия.

Фармакологические эффекты: 1) уменьшение общего периферического сопротивления сосудов; 2) снижение частоты и увеличение силы сердечных сокращений (последний эффект возможно связан с трофическим воздействием метилдофы на миокард); 3) повышение почечного кровотока; 4) депримирующее действие на ЦНС.

Фармакокинетика. Препарат вводят парентерально или назначают внутрь. Биодоступность из желудочно-кишечного тракта составляет 25–50%, из которых 0,1 часть метаболизируется в ЦНС в ложные медиаторы (метилдофамин и метилнорадреналин). Связывание с белками плазмы крови составляет 20%, объем распределения примерно 0,33 л/кг. Максимальный эффект развивается через 4–6 часов и при приеме внутрь, и при внутривенном введении. Период полуэлиминации из крови 68 часов, длительность действия 24–48 часов, т. е. дольше времени пребывания метилдофы в организме. Тем не менее препарат назначают 2 (иногда 4) раза в день.

Биотрансформация метилдофы начинается в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта образованием ортосульфированных производных. В печени образуются конъюгаты с сульфатами. Выводится метилдофа в основном с мочой (66%) в неизменном виде и в виде метаболитов. Препарат можно применять у больных с нарушенной функцией почек, но у них период полуэлиминации увеличивается в несколько (5 и больше) раз. Поэтому им необходимо снижать дозу и число назначений.

Взаимодействие – см. клофелин.

Нежелательные эффекты

1. *Ортостатические реакции* возникают, как правило, в первые 4–5 дней приема.

2. *Гриппоподобные симптомы* (головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, лейкопения), их возникновение связывают с образованием метаболитов.

3. *Сонливость, кошмарные сновидения, депрессия.*

4. *Гинекомастия, галакторея, сексуальные расстройства, выражающиеся в снижении либидо, уменьшении эрекции и затруднении эякуляции.*

5. *Гемолитическая анемия, реже – лейкопения и тромбоцитопения аутоиммунного характера.* Осложнения со стороны крови требуют регулярного гематологического обследования.

6. *Кожная сыпь с образованием волчаночного (антиядерного) или ревматоидного фактора; псевдосептическая лихорадка с эозинофилией, гипербилирубинемией; артралгия и миалгия; миокардит; положительный прямой тест Кумбса.*

7. *Отеки* (задержка натрия и воды в организме обусловлены включением компенсаторных гормональных механизмов).

8. *Нарушения функции печени* (внутрипеченочный холестаза, гранулематозный гепатит, субмассивный некроз). Необходимо определение у больных активности сывороточных трансаминаз не реже 1 раза в месяц. Препарат противопоказан пациентам с заболеваниями печени.

Показания к применению

Гипертоническая болезнь легкой и средней тяжести течения. После прекращения лечения артериальное давление у больных, как правило, возвращается к исходному уровню уже через 2–3 дня. У некоторых больных возникает синдром «отмены».

МОКСОНИДИН

Это препарат нового поколения, у которого целый ряд преимуществ перед вышеназванными лекарственными средствами. Он обладает большей активностью и эффективностью действия, его клинико-фармакологические параметры имеют существенные положительные отличия.

Фармакодинамика. Моксонидин избирательно связывается с имидазолиновыми рецепторами первого типа в стволе мозга. Препарат является аналогом агмантина, эндогенного лигандинна имидазолиновых рецепторов. Эти рецепторы локализованы главным образом в ростральной и вентролатеральной частях продолговатого — мозга области, которая считается центром периферической регуляции симпатической нервной системы. Связывание препарата с имидазолиновыми рецепторами тормозит ее активность. Кроме того, у моксонидина обнаружено инсулиноподобное (повышение захвата глюкозы клетками и содержания в них гликогена) и гиполипидемическое действие. Моксонидин не нарушает электролитный баланс и выделительную функцию почек.

Фармакологические эффекты: 1) уменьшение общего периферического сопротивления сосудов; 2) очень незначительное снижение частоты и силы сердечных сокращений; 3) регрессия гипертрофии левого желудочка.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь во время или после еды; он всасывается приблизительно на 90% и практически не метаболизирует при первом прохождении через печень, поэтому обладает высокой биодоступностью. Пик уровня моксонидина в крови достигается через 30–180 минут. Связывание с белками плазмы составляет лишь 7%. Он хорошо проникает в разные ткани и жидкости организма (объем распределения 1,8 л/кг), включая ликвор. Антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 часов, причем моксонидин предупреждает пики артериального давления на следующее утро после приема. Кратность назначения препарата 1 раз в сутки.

Моксонидин в основном выводится почками на 75% в неизменном виде и 15% в виде метаболитов. Однако при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести кумуляции препарата не происходит. Элиминация препарата осуществляется и с помощью печени. Биотрансформируется 10–20% моксонидина, в основном до 4,5-дегидромоксонидина и его гуанидинового производного, которые обладают только 1/10 и 1/100 гипотензивного действия данного препарата соответственно. Средний период полуэлиминации из плазмы крови составляет 2,2 часа.

Взаимодействие. Одновременный прием других антигипертензивных средств усиливает эффект моксонидина. Моксонидин может усиливать действие седативных и снотворных препаратов, а также гипогликемических средств.

Нежелательные эффекты. Ортостатические нарушения (очень редко парадоксальное повышение артериального давления); незначительная бради-

кардия; диспепсические расстройства (рвота); кожные аллергические реакции. При использовании моксонидина очень редко возникают осложнения (седативный эффект и сухость во рту), являющиеся результатом взаимодействия антигипертензивных препаратов центрального действия с альфа₂-адренорецепторами.

Показания к применению. *Эссенциальная и симптоматические артериальные гипертензии* (особенно при диабете II типа, гиперлипидемии и бронхиальной астме). Следует отметить, что эффективность моксонидина не снижается в течение многих месяцев непрерывного применения, при этом наблюдается регресс имеющейся гипертрофии левого желудочка, а после прекращения его назначения не возникает синдром отмены.

Моксонидин вместо клофелина назначают субинтвально в неотложных состояниях (гипертензивный криз).

К моксонидину по всем клинико-фармакологическим характеристикам близок *рилменидин*.

10.14. СИМПАТОЛИТИКИ

В эту группу входят следующие препараты:

- *резерпин (рауседил, серпазил)*;
- *гуанетидина сульфат (октадин, изобарин)*;
- *бретилий (орнид)* см. гл. 10.6.1.

Критерии оценки эффективности и безопасности

Регулярная регистрация артериального давления в горизонтальном и вертикальном положениях больного и симптомов нежелательных реакций на препарат.

Характеристика отдельных препаратов

РЕЗЕРПИН

Фармакодинамика. Препарат нарушает связывание и депонирование моноаминов (норадреналина, дофамина и серотонина) в везикулах пресинаптических окончаний; из них они попадают в цитоплазму и инактивируются моноаминоксидазами. Уменьшение запасов моноаминов происходит как в центральной, так и в периферической нервной системе, а также в надпочечниках и в почках; последнее снижает освобождение ренина. Однако вторично синтез ренина может возрасти в связи с уменьшением перфузионного давления в юкстагломерулярном аппарате.

Резерпин обладает способностью освобождать гистамин из тучных клеток.

Фармакологические эффекты: 1) уменьшение общего периферического сопротивления артериальных сосудов; 2) снижение частоты сердечных сокращений и минутного объема крови; 3) нейролептическое действие.

Фармакокинетика. Резерпин вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно) или назначают внутрь. Биосушение препарата из желудочно-кишечного тракта составляет 40%. Он плохо связывается с белками плазмы

крови, хорошо проникает в различные ткани и жидкости организма, включая ликвор и молоко. Максимальная концентрация в крови достигается через 1–3 часа. Эффект возникает при приеме через рот лишь через 2–3 дня, при внутримышечном введении – через 12–24 часа и при внутривенной инъекции – через 30 минут. Необходимо подчеркнуть, что стабильный эффект при любом пути введения развивается поздно, лишь через 7–10 дней, так как истощение запасов катехоламинов происходит постепенно. Резерпин назначают 1 или 2–3 раза в день, после еды. Причем максимальную дозу лекарства принимают перед сном, так как препарат оказывает депрессирующее действие на ЦНС. Резерпин долго остается связанным в тканях, поэтому после его отмены эффект сохраняется 2–4 недели.

Элиминация резерпина происходит за счет биотрансформации в печени (60%) и экскреции с мочой в виде метаболитов и в неизменном виде (1–8%). Период полувыведения резерпина колеблется в широких пределах от 50 до 170 часов.

Взаимодействие. Резерпин комбинируют с диуретиками (с целью уменьшения задержки натрия и воды) и другими антигипертензивными средствами (кроме бета-адренолитиков, клофелиноподобных средств и блокаторов кальциевых каналов — производных верапамила, так как эти препараты усиливают брадикардию и депрессирующее действие резерпина на ЦНС). Существуют готовые комбинации резерпина с диуретиками и периферическими вазодилататорами: *адельфан (эзидрекс), синепресс, бринердин, кристепин, трирезид-К* (в состав последнего препарата входит хлорид калия, поэтому его используют у больных с рвотой, диареей, и получающих глюкокортикоиды).

Резерпин опасно назначать одновременно с сердечными гликозидами, так как он усиливает их аритмогенное действие. Резерпин ослабляет анальгетическое действие морфина и лечебный эффект противоэпилептических средств. Сочетание резерпина с трициклическими антидепрессантами может привести к резкому подъему артериального давления, иногда к коме или психомоторному возбуждению, а одновременное назначение с кофеином, камфорой и кордиамином усиливает их судорожный эффект.

Нежелательные эффекты

1. *Нейролептическое действие* (эмоциональное безразличие, психическая депрессия, иногда ночные кошмары).

2. *Экстрапирамидные расстройства или лекарственный паркинсонизм* (тремор рук, нарушение мимики, скованность и другие двигательные расстройства).

3. *Угнетение безусловных рефлексов* (сосания, глотания) и дыхания у новорожденных детей при попадании препарата к ним с молоком матери.

4. *Снижение либидо, гинекомастия, снижение фертильности у женщин, новообразования молочных желез у женщин пожилого возраста.* Эти осложнения частично обусловлены повышенной выработкой и освобождением пролактина гипофизом.

5. В некоторых случаях, чаще у детей, наблюдают *повышение возбудимости, раздражительность.*

6. *Гиперацидный гастрит, обострение язвенной болезни, бронхоспазм, миоэ. брадикардия, саливация, диарея, тошнота, рвота, а также набухание слизи-*

стой оболочки носа и ротовой полости у новорожденных. Эти осложнения связаны со способностью резерпина увеличивать освобождение гистамина и вторично повышать активность парасимпатической нервной системы.

7. Отеки.

8. При назначении больших доз препарата или при повышенной чувствительности к нему может развиваться боль в области сердца, чрезмерная артериальная гипотензия.

Показания к применению. *Гипертоническая болезнь и симптоматические артериальные гипертензии с гиперкинетическим типом; тиреотоксикоз.*

ГУАНЕТИДИНА СУЛЬФАТ

Фармакодинамика. Препарат вытесняет катехоламины из везикул в цитоплазму, где их инактивируют моноаминоксидазы. Высокие концентрации препарата стабилизируют мембрану окончания и делают ее малопроницаемой для катехоламинов. В результате происходит истощение их запасов, ослабляется симпатическая импульсация к артериолам, венам и к сердцу.

Фармакологические эффекты: 1) уменьшение периферического сопротивления сосудов; 2) снижение частоты и силы сердечных сокращений; 3) первоначальное уменьшение освобождения ренина, затем вторичное увеличение синтеза и выброса ренина в кровь из-за уменьшения почечного кровотока, что приводит к задержке натрия и воды.

Фармакокинетика. Препарат назначают парентерально или внутрь. Его биоусвоение из желудочно-кишечного тракта может достигать 50–60%, однако у некоторых людей оно бывает значительно меньше. Эффект развивается через 4 часа. Отчетливое антигипертензивное действие возникает через 4–7 дней и сохраняется вследствие накопления препарата в тканях до двух недель после его отмены. Гуанетидина сульфат не проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг. Препарат подвергается биотрансформации в печени, выводится из организма в основном почками (50% в неизменном виде и 50% в виде метаболитов). При почечной недостаточности необходима коррекция режима дозирования. Период полуэлиминации из крови примерно 7 дней. Кратность назначения данного препарата 1 раз в сутки.

Взаимодействие. Гуанетидина сульфат сочетают с диуретиками для усиления гипотензивного эффекта и предупреждения задержки жидкости в организме. Гуанетидин сульфат усиливает аритмогенный эффект изадрина и адреналина.

Нежелательные эффекты. *Ортостатические реакции* возникают особенно часто в первые недели лечения, поэтому для предупреждения этого осложнения больные должны в течение 1,5–2 часов после приема препарата находиться в горизонтальном положении и медленно, особенно по утрам, переходить из положения «лежа» в положение «сидя» и «стоя»; *брадикардия; головокружение, адинамия, тошнота, рвота; сухость слизистых оболочек носа и ротовой полости; отеки; ulcerогенное действие; импотенция.*

Показания к применению. *Гипертоническая болезнь и симптоматическая артериальная гипертензия II Б и III стадии.* Препарат применяют чаще в условиях стационара. При внутривенном введении отмечают 2 фазы действия гуанетидина сульфата: первая (до 10 минут) – симптоматическая, обусловленная

взаимодействием высвобождающегося норадреналина с альфа₁-адренорецепторами сосудов, что приводит к повышению артериального давления; затем наступает вторая длительная фаза – давление снижается. При оральном приеме первая фаза отсутствует.

10.15. АНТИГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Лекарственные препараты, повышающие артериальное давление, представлены достаточно большой группой средств. **К ним относят:**

1. Сосудосуживающие средства: *норадреналин; мезатон; эфедрин; мидодрин (гутрон); кофеин; кордиамин**; *стрихнин; секуринин; настойки лимонника, женьшеня, заманихи, аралии; экстракты элеутерококка и родиолы розовой; ангиотензинамид; глюкокортикоиды* (см. гл. 7).

2. Средства, улучшающие работу сердца: *сердечные гликозиды, добутамин и дофамин* (см. гл. 10). Данные группы препаратов применяют при артериальной гипотензии, возникшей на фоне сердечной недостаточности.

3. Средства, увеличивающие объем циркулирующей жидкости: *плазмозаместители (полиглюкин, реополиглюкин, желатиноль, гемодез, полидес, энтеродес, глюкосолан, регидрон и др.)***; минералкортикоиды.

Эти препараты способствуют ликвидации артериальной гипотензии главным образом за счет увеличения объема циркулирующей крови (например, при гиповолемическом шоке).

По рекомендациям ВОЗ артериальной гипотензией считается уровень систолического артериального давления для лиц до 25 лет ниже 100 мм рт. ст., для лиц старше 25 лет – ниже 105 мм рт. ст., а уровень диастолического давления 60 и 65 мм рт. ст. соответственно.

Артериальная гипотензия – полиэтиологическое заболевание. Она может быть самостоятельным, **первичным заболеванием, связанным с нарушениями функционального состояния вегетативной нервной системы и нейроэндокринной регуляции сосудистого тонуса. В других случаях ее следует рассматривать как вторичную патологию (симптом другого заболевания).** Ортостатическую или постуральную гипотензию обычно выделяют в особую разновидность гипотензивных состояний, которая может возникать при кардиальной, эндокринной патологии, амилоидозе, при разной органической патологии головного и спинного мозга (нейросифилис, опухоли, тяжелый атеросклероз сосудов и т. п.). Наконец, существует понятие «физиологическая» хроническая гипотензия, как правило, обнаруживаемая у людей с астенической конституцией. Она также может быть следствием неполноценного питания, длительного постельного режима и т. п.

* Кордиамин и другие аналептики, а также препараты, стимулирующие преимущественно функции спинного мозга (стрихнин, секуринин), применяются редко из-за высокой опасности возникновения судорог.

** Применению плазмозаменителей посвящены специальные руководства по трансфузиологии, поэтому в данной книге они рассматриваться не будут.

Оценка эффективности и безопасности применения вышеназванных препаратов производится путем регулярной регистрации артериального давления в горизонтальном и вертикальном положениях больного и симптомов нежелательных реакций на препарат.

Клинико-фармакологическая характеристика отдельных препаратов

НОРАДРЕНАЛИН

Фармакодинамика. Препарат обладает прямой альфа-адреномиметической активностью. Он возбуждает альфа₁-адренорецепторы, находящиеся преимущественно в гладкомышечных клетках артериальных сосудов. В результате повышается общее периферическое сопротивление сосудов и артериальное давление увеличивается. Подъем артериального давления иногда сопровождается развитием рефлекторной брадикардии, которую можно блокировать атропином. В некоторых случаях при использовании норадреналина отмечают положительное инотропное и хронотропное действия, так как препарат может оказать слабое стимулирующее влияние на бета₁-адренорецепторы в сердце.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно капельно, предварительно разведя ампульный раствор норадреналина в 5% растворе глюкозы или в изотоническом растворе натрия хлорида. Перед и после инфузии норадреналина в вену необходимо ввести 2–3 мл 0,25% раствора новокаина. Места инъекций необходимо менять каждые 4–6 часов. Нельзя вводить раствор норадреналина под кожу и в мышцы из-за опасности развития некроза.

Препарат биотрансформируется в крови, печени и других тканях с помощью специальных ферментов (моноаминоксидазы и катехолортометилтрансферазы). Небольшая часть норадреналина выводится с мочой в неизменном виде.

Взаимодействие. Эффективность норадреналина усиливается при его одновременном введении с трициклическими антидепрессантами (имипрамином, дезипрамином, кломипрамином и др.), аминазином, эфедрином, эфиром, закисью азота, циклопропаном и глюкокортикоидами, и наоборот, его эффективность снижается, например, на фоне альфа-адренолитиков (фентоламина, празозина и др.).

Нежелательные эффекты

1. *Некроз тканей* при попадании норадреналина в ткани около сосудов или на слизистые оболочки. Возникающие в этих случаях нарушения микроциркуляции можно уменьшить согреванием места инъекции, инфильтрацией его фентоламином или местноанестезирующими средствами.

2. *Головная боль, загрудинные боли, артериальная гипертензия, фотофобия, тошнота, рвота, кровоизлияние в мозг.*

Чрезмерное повышение артериального давления, возникшее под влиянием норадреналина, можно уменьшить с помощью альфа-адреноблокаторов, натрия нитропруссида или нитратов.

3. *Уменьшение кровотока в почечных и мезентериальных сосудах.*

4. *Желудочковые аритмии.* Особенно велика опасность развития данного осложнения у больных с органическими поражениями сердца, при кардиогенном

шоке, в состоянии гипоксии и при одновременном с норадреналином назначении теофиллина или сердечных гликозидов.

Применяют препарат для повышения артериального давления при остром его понижении.

МЕЗАТОН

Фармакодинамика. Препарат стимулирует альфа₁-адренорецепторы гладкомышечных клеток артериальных сосудов. Его сила действия выражена слабее, чем у норадреналина. Мезатон никогда не оказывает положительного инотропного и хронотропного действия, так как не обладает бета₁-адреномиметической активностью.

Фармакокинетика. Препарат при остром понижении артериального давления назначают внутривенно болюсно или капельно в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида. Мезатон можно вводить подкожно и внутримышечно. Эффект препарата продолжается дольше, чем при использовании норадреналина (20 минут – после внутривенного и 50 минут – после подкожного введения). Мезатон можно назначать и внутрь, но эффективность его ниже, чем при парентеральном введении. Он мало подвержен действию фермента катехолортомстилтрансферазы, участвующей в биотрансформации катехоламинов.

Взаимодействие – см. норадреналин.

Нежелательные эффекты – артериальная гипертензия.

Применяют для повышения артериального давления при коллапсе и гипотензиях, связанных с понижением сосудистого тонуса (но не при первичной сердечной слабости).

ЭФЕДРИН

Применяют при артериальной гипотензии, возникшей на фоне хирургических операций (особенно при спинномозговой анестезии), травмы, кровопотери, инфекционных болезней и т. п.

Клинико-фармакологическая характеристика эфедрина представлена в гл. 12.1.2.

МИДОДРИН (гутрон)

Фармакодинамика. Препарат стимулирует периферические альфа-адренорецепторы, что вызывает увеличение мышечного тонуса артериол, венул и повышение артериального давления.

Фармакокинетика. Мидодрин назначают внутрь или вводят парентерально (внутримышечно или внутривенно). Кратность назначения 2 раза в сутки (утром и вечером). Вечерний прием препарата предупреждает развитие утренней ортостатической гипотензии. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта; максимальную концентрацию отмечают через 2 часа. Он медленно биотрансформируется в печени, что обеспечивает достаточно длительный гипертензивный эффект. В процессе гидролиза образуется активный метаболит де-глимидодрин и аминоксусная кислота. Причем активность де-глимидодрина существенно выше, чем самого мидодрина. Поэтому последний можно рассматривать как «пролекарство». Препарат и его метаболиты выводятся в основном почками. Период полуэлиминации из крови составляет 3–4 часа.

Взаимодействие – см. норадреналин.

Нежелательные эффекты. *Артериальная гипертензия, рефлекторная брадикардия, усиленное потоотделение, пилomotorная реакция (гусиная кожа), нарушения мочеиспускания (задержка или учащение).*

Применяют при артериальной гипотензии различного генеза, в том числе при ортостатической гипотензии, вторичной гипотензии при инфекционных заболеваниях или вызванной применением лекарственных средств.

Мидодрин, в отличие от норадреналина, мезатона и эфедрина, используют и при лечении хронической артериальной гипотензии.

КОФЕИН

Фармакодинамика. Препарат является производным ксантина. Он блокирует аденозиновые рецепторы, угнетает фосфодиэстеразы, инактивирующие циклические аденозин- и гуанозинмонофосфаты. Кофеин оказывает стимулирующее действие на центральную нервную систему, главным образом на кору головного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры. Влияние на сердечно-сосудистую систему заключается в увеличении силы и частоты сердечных сокращений, повышении артериального давления при гипотензии.

Фармакокинетика. Препарат вводят подкожно, внутривенно или назначают внутрь. Кратность назначения 1–2–3 раза в день. Кофеин полностью и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация его в крови возникает уже через 30 мин после приема и сохраняется около 2 ч. Препарат в крови связывается альбуминами. У взрослых более 90%, а у детей первых лет жизни лишь 10–15% принятой дозы кофеина подвергается биотрансформации в печени. Экскреция препарата в измененном и неизменном виде осуществляется почками.

Взаимодействие. Кофеин ослабляет действие снотворных и наркотических средств.

Нежелательные эффекты. *Беспокойство, нарушение сна, тахикардия, артериальная гипертензия, тахипноэ, тремор, усиление рефлексов.*

Применение. Кофеин повышает артериальное давление при коллаптоидных и шоковых состояниях, при нормальном артериальном давлении существенных изменений не наблюдают.

ПРЕПАРАТЫ, «ТОНИЗИРУЮЩИЕ» ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ (*настойки лимонника, женьшеня, заманихи, аралии; экстракты элеутерококка и родиолы розовой*).

Лекарственные средства этой группы не оказывают резко выраженного влияния на величину артериального давления. Они наиболее эффективны при физиологической хронической артериальной гипотензии. Это малотоксичные препараты, однако их не следует принимать в вечерние часы во избежание нарушения ночного сна.

АНГИОТЕНЗИНАМИД

Фармакодинамика. Препарат стимулирует ангиотензиновые II-рецепторы, расположенные на мембране клеток-мишеней гладких мышц сосудов, коры надпочечников, почек и мозга.

Гипертензивное действие препарата складывается из периферического и центрального компонентов. Центральное действие препарата связывают с его способностью возбуждать нейроны, расположенные в области продолговатого мозга *area postrema* и снижать тонус блуждающего нерва, что приводит к сужению артериол и к увеличению сердечного выброса.

Периферическое действие ангиотензинамида – это не только прямое влияние на тонус сосудистой стенки, но и повышение мышечного тонуса за счет освобождения норадреналина из нервных окончаний, а также адреналина и норадреналина из надпочечников.

Ангиотензинамид – сильное сосудосуживающее средство, в эквимолярных концентрациях он в 40 раз сильнее норадреналина.

Кроме того, ангиотензинамид стимулирует биосинтез и секрецию альдостерона и в меньшей степени глюкокортикоидов.

Воздействуя на почки, альдостерон вызывает сужение почечных сосудов, увеличение реабсорбции натрия в проксимальных отделах нефрона и увеличение секреции ренина.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно путем медленной капельной инфузии. Перед введением ангиотензинамид растворяют изотоническим раствором натрия хлорида, 5% раствором глюкозы или раствором Рингера. В крови препарат инактивируется многочисленными пептидазами до неактивных метаболитов. По этой причине препарат не следует разбавлять кровью или сывороткой крови. Период полуэлиминации его из крови равен 15–20 с. При однократном введении прессорный эффект длится всего 2–3 мин. Поэтому препарат надо вводить непрерывно длительно (в течение многих часов или нескольких суток). Концентрацию раствора и скорость инфузии подбирают таким образом, чтобы поддерживать систолическое артериальное давление на уровне 90–100 мм рт. ст. При этом следует обязательно наблюдать за функцией почек и печени, так как возможно существенное сужение их сосудов.

Взаимодействие. Спазмолитические средства (папаверин и др.) и адреноблокаторы (фентоламин и др.), одновременно назначаемые с ангиотензинамидом, нивелируют действие последнего. При сочетанном применении ганглиоблокаторов (пентамин и др.) наблюдают усиление вазопрессорного действия ангиотензинамида.

Нежелательные эффекты. *Брадикардия* (для ее коррекции следует использовать атропин), *артериальная гипертензия*, *желудочковые аритмии*.

Применяют при шоковых состояниях, особенно при *изоволевическом шоке*, связанном с вазомоторным коллапсом (травматический и послеоперационный шок; шок при интоксикациях, комах и инфекционных заболеваниях, а также при инфаркте миокарда, тампонаде сердца, массивной эмболии легочной артерии и т. д.).

Препарат нельзя (!) назначать при гиповолевическом шоке и кардиогенном шоке, сопровождающемся констрикторной реакцией периферических сосудов и нарушениями сердечного ритма.

10.16. НИТРАТЫ

В этой группе препаратов выделяют:

ПРЕПАРАТЫ НИТРОГЛИЦЕРИНА

Короткого действия: *нитроглицерин*.

Пролонгированного действия: *сустак, сустонит, нитронг, тринитронг, нитродерм ТТС*.

ПРЕПАРАТЫ ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТА

Короткого действия: *нитросорбид; изо мак, изодинит*.

Пролонгированного действия: *кардикс, кардикет, кардонит, кардиогард SR, изо мак ретард*.

ПРЕПАРАТЫ ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТА

Короткого действия: *моно мак*.

Пролонгированного действия: *кардикс моно, моно мак депо*.

НИТРАТОПОДОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ. *Молсидомин, нитропруссид натрия*.

Фармакодинамика нитратов*. **Нитраты** (препараты нитроглицерина, изосорбида динитрата и мононитрата) **взаимодействуют с сульфгидрильными группами эндогенных «нитратных рецепторов», которые находятся в эндотелиальных клетках.** В качестве «рецептора» функционирует цистеин. В результате взаимодействия цистеина с нитратами образуется нитрозоцистеин (нитрозотил) и **освобождается группа NO₂, превращающаяся затем в газ NO** (оксид азота или эндотелиальный релаксирующий фактор), который диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов и, стимулируя растворимую гуанилатциклазу, расслабляет их. Кроме того, в эндотелии **под влиянием нитратов увеличивается выработка простагланцинов (простагландинов I₂) и снижается синтез тромбоксана A₂, это уменьшает агрегацию и адгезию тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию.**

У нитратов, кроме периферического, есть еще центральное действие. Они подавляют адренергическую импульсацию к сердцу и сосудам, что тоже способствует расширению сосудов.

Препараты в большей степени расслабляют мускулатуру вен, чем артерий.

Фармакологические эффекты

1. Гидродинамическая разгрузка сердца. Расширение периферических сосудов ведет к уменьшению венозного возврата крови к сердцу, снижая преднагрузку, и к облегчению эвакуации крови из сердца в артериальное русло (снижается постнагрузка).

Снижение напряжения стенки миокарда, что уменьшает его потребность в энергии и кислороде и улучшает метаболизм в сердечной мышце.

2. Коронародилатация происходит главным образом под эндокардом за счет уменьшения конечного диастолического давления. Необходимо отметить, что именно в субэндокардиальной области чаще всего возникают нарушения кровоснабжения.

3. Расширение мозговых сосудов и сосудов малого круга кровообращения.

* О нитратоподобных соединениях см. ниже.

Взаимодействие. Нитроглицерин и тринитронг **нельзя одновременно** назначать с атропином и препаратами (морицизином, этацизином и др.), обладающими М-холинолитической активностью, так как уменьшается секреция слюны и поэтому снижается их биоусвоение. Фенобарбитал активизирует метаболизм нитратов в печени, донаторы сульфгидрильных групп (унитиол каптоприл, ацетилцистеин) восстанавливают сниженную чувствительность к препаратам. Сосудорасширяющие средства, этанол увеличивают опасность развития артериальной гипотензии, ортостатического коллапса. Альфа-адреномиметики (норадреналин, мезатон), вазопрессин ослабляют эффекты нитратов.

Целесообразно в случае возникновения тахикардии комбинировать нитраты с бета-адренолитиками.

Присм ацетилсалициловой кислоты приводит к повышению уровня нитроглицерина в плазме крови с усилением его действия.

Нитроглицерин ослабляет действие внутривенно введенного гепарина, в связи с чем может потребоваться увеличение дозы последнего; в этом случае по окончании внутривенной терапии нитроглицерином следует произвести коррекцию дозы гепарина под лабораторным контролем.

Нежелательные эффекты нитратов*

1. *Артериальная гипотензия* (более чем на 10–15 мм рт. ст. снижается диастолическое давление от исходного). При этом ухудшается перфузия органов, в том числе сердца, нарастает **компенсаторная рефлекторная тахикардия** (более чем на 10–12 ударов в минуту по сравнению с исходным ритмом). При внутривенном введении нитроглицерина иногда появляется брадикардия. Ее развитие связывают с активацией блуждающего нерва. Устраняется *брадикардия* инъекцией атропина.

2. *Головная боль* (давящая «обручеобразная», пульсирующая). Через 3–5 дней постоянного лечения обычно исчезает. Ее возникновение объясняют большей степенью расширения поверхностных сосудов, чем глубоких, что приводит к «обкрадыванию» и к гипоксии мозга. **Для уменьшения боли рекомендуют совместное применение нитратов с препаратами, содержащими ментол, последний суживает сосуды наружной ветви сонной артерии.**

3. *Чувство жара, гиперемия лица.*

4. *Толерантность* (в 58% случаев) возникает обычно через 1,5–2 месяца непрерывного приема нитроглицерина, но иногда быстрее. Скорость развития толерантности прямо пропорциональна величине используемых доз. **Возможные механизмы** снижения чувствительности к нитратам следующие: дефицит сульфгидрильных групп в эндотелии сосудов (истощение запасов цистеина); повышение активности ренин-ангиотензиновой системы; увеличение объема циркулирующей крови. Для предупреждения развития толерантности: 1) нитроглицерин комбинируют с **донаторами сульфгидрильных групп** (унитиолом, ацетилцистеином, метионином, тиосульфатом натрия и др.), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (каптоприлом и др.), мочегонными средствами; 2) проводят «прерывистые схемы» назначения (интервал, свободный от нитратов должен быть 8–12 часов). **В случае возникновения толерантности**

* О нитратоподобных соединениях см. ниже.

препарат отменяют на 2–4 недели, а в это время назначают другие лекарственные средства: молсидомин, блокаторы кальциевых каналов (но не нифедипин и его препараты), бета-адренолитики.

Следует подчеркнуть, что монотерапия нитратами рекомендуется изредка, только при легкой форме стабильной стенокардии. При более тяжелых формах и в периоды обострений следует всегда применять нитраты в сочетании с бета-блокатором или антагонистом кальция из группы верапамила или дилтиазема.

5. *Феномен обкрадывания участков миокарда, снабжающихся сосудами с коронаросклерозом. Для его устранения чаще применяют эуфиллин.*

6. *Изжога (результат расслабления мышц кардиального сфинктера пищевода и попадания кислого содержимого желудка в пищевод).*

7. *Повышение внутричерепного давления (менингизм) и внутриглазного давления у больных с закрытой формой глаукомы.*

8. *При длительном применении развивается зависимость коронарных сосудов от нитратов. Поэтому при отмене препарата необходимо постепенно снижать его дозу (на 1–2 таблетки каждые 7 дней). Следует отметить, что феномен рикошета не возникает на фоне постоянного лечения только изосорбидом мононитратом с замедленным высвобождением. Объяснения этому явлению пока не найдено.*

Критерии оценки эффективности и безопасности применения нитратов

1. *Лабораторные:* определение активности трансаминаз в крови (для оценки функции печени); определение биохимических маркеров ишемии миокарда (тропонины Т и I, МВ-изоформы креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы и др.)^{*} и С-реактивного белка^{**}.

2. *Параклинические:* а) суточное мониторирование ЭКГ и регистрация ЭКГ во время физических нагрузок (регистрация эпизодов депрессии сегмента ST не менее чем на 1 мм в двух и более смежных отведениях, а также инверсия зубца Т глубиной более 1 мм в отведениях с преобладающим зубцом R; для развивающегося инфаркта миокарда характерна стойкая элевация сегмента ST, а для стенокардии Принцметала – преходящий подъем сегмента ST и т. п.); б) коронарография; в) сцинтиграфия; г) вентрикулография; д) эхокардиография; е) тонометрия (измерение внутриглазного давления).

3. *Клинические:* а) мониторирование артериального давления и частоты сердечных сокращений; б) учет динамики состояния больного и нежелательных реакций на препарат.

^{*} Повышение активности тропонинов, МВ-изоформы креатинфосфокиназы и креатинфосфокиназы происходит через 4–6 часов от начала формирования очага некроза миокарда.

^{**} Уровень С-реактивного белка, превышающий 3 мг/л, указывает на высокий риск повторных острых коронарных эпизодов.

10.16.1. ПРЕПАРАТЫ НИТРОГЛИЦЕРИНА

Препараты короткого действия

Эта группа препаратов включает *нитроглицерин*.

Показания к применению. *Купирование приступов стенокардии. Гипертензия малого круга кровообращения (отек легких) и острый инфаркт миокарда (нитроглицерин вводят только внутривенно).*

Принимать нитраты надо лежа (или сидя с приподнятыми ногами), чтобы предотвратить отток крови к нижним конечностям и органам брюшной полости, так как это приведет к снижению артериального давления и возникновению рефлекторной тахикардии, а у особо чувствительных больных – к нитратному коллапсу.

При купировании приступа стенокардии, в случае отсутствия эффекта, повторный прием нитроглицерина допустим через 5 минут. Если за 30 минут эффекта получить не удалось, то скорее всего у больного инфаркт миокарда или источник боли локализован не в сердце.

Буферный водный раствор нитроглицерина, содержащий специальные стабилизаторы, например пропиленгликоль, вводят внутривенно со скоростью 5–10 мкг/мин, в течение 10–15 минут под контролем артериального давления (снижение систолического давления на 10–20%) или давления закаливания в легочных капиллярах (снижение этого давления на 20–30%). При отсутствии эффекта можно увеличить скорость инфузии на 5–10 мкг/мин. Максимальную дозу 50–100 мкг/мин вводят в течение 8–12 часов. Препараты нитроглицерина для внутривенного введения: *перлинганит, нитростат I, V*, и другие.

Таблетированный нитроглицерин хранят в специальной упаковке с герметической пробкой. **Препарат не стоек на свету и быстро окисляется на воздухе.** В незащищенном месте за 3–4 дня он полностью теряет свою активность. При правильном хранении нитроглицерин сохраняет свое действие в течение 1 месяца. При применении капсул для получения быстрого эффекта их необходимо раскусить. Спиртовой раствор (2–3 капли соответствуют 1 таблетке) надо капать на сахар (**нельзя использовать хлеб**).

Фармакокинетика. Существуют разные лекарственные формы для сублингвального использования: таблетки, капсулы, спиртовой раствор и спрей-форма для орошения ротовой полости. Кроме того, создана лекарственная форма нитроглицерина для внутривенного введения. Нитроглицерин нельзя проглатывать, так как **он разрушается при первом прохождении через печень (пресистемная элиминация).**

Препарат всасывается из ротовой полости в систему верхней полой вены и, минуя печень, сразу попадает в системный кровоток; он биоусваивается быстро и полно (более 90%). Следует отметить, что этот процесс существенно зависит от интенсивности секреции слюны. При сухости во рту его биоусвоение снижается. Поэтому у больных с нарушением саливации предпочтение следует отдать аэрозолю.

После сублингвального приема максимальная концентрация в крови создается через 2–3 минуты; через 7–8 минут она снижается на 50%, а через 20 ми-

нут в крови определяют лишь следы нитроглицерина. Период его полувыведения составляет 3–4 минуты. Однако эффект сохраняется 15–20 минут, что связано с функционированием активного метаболита, нитроглицерина – динитроглицерина. Период его полуэлиминации равен 1,8 часа.

Объем распределения составляет около 3 л/кг.

Биотрансформация нитроглицерина в печени осуществляется путем его соединения с глутатионом. В процессе этой реакции образуются ди- и мононитраты глицерина, а конечным его продуктом является глицерин. Активность динитрата глицерина в 10 раз меньше, чем у нитроглицерина, а мононитрат неактивен. **При заболеваниях печени (гепатит, цирроз) возникает опасность кумуляции препарата.** Следует отметить, что нитроглицерин (и в меньшей степени другие нитраты) могут метаболизироваться в стенках кровеносных сосудов.

Экскреция метаболитов нитроглицерина в неизменном виде или в виде эфира с глюкуроновой кислотой осуществляется почками и легкими (с выдыхаемым воздухом, около 25%). Период их полувыведения составляет 4 часа.

Пролонгированные препараты нитроглицерина

В эту группу входят сустак, сустонит, нитронг, тринитронг, нитродерм ТТС.

Пролонгированные препараты нитроглицерина **применяют**: для профилактики приступов стенокардии; лечения застойной сердечной недостаточности; лечения больных в постинфарктном состоянии; тринитронг (в виде пленок) – для устранения приступа стенокардии.

СУСТАК изготовлен методом микрокапсулирования и содержит гранулы с быстро всасывающейся (через 10–15 минут) и медленно всасывающейся фракциями нитроглицерина. Максимальное действие отмечают в среднем через 1 час. Выпускается препарат в двух формах – мите и форте, отличающихся разным содержанием нитроглицерина (2,6; 2,9 мг и 5,2; 6,5; 8,0 мг соответственно). Препарат в форме мите мало эффективен, иногда ее используют у людей пожилого возраста или с заболеваниями печени. Назначают внутрь перед едой в среднем каждые 4–5 часов. Биодоступность составляет не более 10%. Это главный недостаток пролонгированных препаратов нитроглицерина. Нередко для достижения терапевтического эффекта приходится назначать 2 и даже 3 таблетки сустака на прием.

При назначении сустака, как и других дюранных нитратов, иногда быстро развивается зависимость коронарных сосудов и привыкание, так как в крови длительно поддерживается высокая концентрация лекарственного вещества. Синдром «отмены» возникает через 6–7 часов после последнего приема препарата.

СУСТОНИТ. Очень близок по своим клинико-фармакологическим характеристикам сустаку, однако продолжительность действия в среднем у него несколько больше.

НИТРОНГ. Эффект данного таблетированного препарата развивается медленно (через 20–30 минут) и выражен слабее чем у сустака, но продолжительность действия у него больше (6 часов) и выраженность симптомов «отмены»

меньше. Кроме того, нитронг выпускают не только в виде таблеток, но и в форме мази. Мазь из тюбика выдавливают по линейке (0,5 см = 3 мг нитроглицерина = 1 таблетке нитронга). Мазь можно наносить на любой участок кожи (не обязательно в области сердца) не втирая, но важно, чтобы кожа не была повреждена. После нанесения мази участок кожи накрывают непромокаемым материалом и закрепляют повязкой. Снимать остатки мази необходимо каждый день и очень тщательно, это уменьшает скорость развития толерантности. Необходимо подчеркнуть, что трансдермальную форму трудно дозировать, так как на абсорбцию влияет толщина кожи и подкожной жировой клетчатки; площадь намазанной поверхности кожи и локализация места аппликации; величина кровотока в коже и степень ее гидратации; функциональная активность сальных и потовых желез; температура тела и окружающей среды.

ТРИНИТРОНГ. Препарат существует в форме капсул для приема внутрь (начало действия через 1 час, длительность эффекта 4–5 часов) и в виде пленок (начало действия через 3–5 минут, длительность эффекта 1,5–5 часов). Пленки наклеивают после еды чаще в области верхней десны над клыками и малыми коренными зубами. Для увеличения скорости наступления эффекта пленку надо лизать. Выраженность и продолжительность действия индивидуальна (определяется протектитической способностью слюны) и зависит от скорости рассасывания пленки и подбора дозы. Поэтому сначала измеряют скорость рассасывания цветной пустышки (плацебо), апплицируемой на слизистую ротовой полости, а затем подбирают пленку с соответствующим количеством нитроглицерина, обеспечивающую оптимальный и непрерывный терапевтический эффект за время ее полного рассасывания. Примерный расчет: 0,5 мг нитроглицерина на каждые 30 минут рассасывания, что обеспечивает длительность действия в среднем до 4 часов. Больным, имеющим патологию со стороны слизистой оболочки полости рта (гингивит, афтозный стоматит), тринитронг назначать не рекомендуют.

НИТРОДЕРМ ТТС (трансдермальная терапевтическая система) апплицируют на кожу грудной клетки. Он покрывает 10 см² поверхности кожи и содержит 25 мг нитроглицерина. Начало возникновения терапевтического эффекта через 1,5–2 часа, время его сохранения до 1 суток (при условии постоянного наличия препарата на коже). Через 1 час после удаления нитродерма ТТС, его концентрация в крови снижается до уровня ниже терапевтического.

10.16.2. ПРЕПАРАТЫ ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТА

Различают препараты:

- а) короткого действия: *нитросорбид, изо мак, изодинит*;
- б) пролонгированного действия: *кардикс, кардикет, кардонит, кардиогард SR, изо мак ретард*.

Показания к применению. *Лечение ишемической болезни сердца; профилактика приступов стенокардии; лечение больных, перенесших инфаркт миокарда; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии); купирование приступа стенокардии (нитросорбид, изо мак, изодинит – внутривенно, под язык или ингаляционно).*

Необходимо подчеркнуть, что препараты изосорбида динитрата лучше переносятся пациентами, чем вышеперечисленные нитраты.

НИТРОСОРБИД. Препарат можно вводить внутривенно (капельно), ингаляционно в полость рта под язык (не вдыхать!), сублингвально (при этом эффект возникает через 30–50 минут и сохраняется до 6 часов) и внутрь до еды (биоусвояемость примерно 20–25%, так как препарат подвергается пресистемной элиминации; эффект появляется через 20–30 минут и продолжается до 2–3, иногда до 4–5 часов). У изосорбида динитрата большой объем распределения (до 470 л). Около 30% препарата связано в крови с белком. Период полуэлиминации изосорбида динитрата после приема внутрь 1,2–1,8 часа. Препарат метаболизируется в печени под влиянием глутатионовой S-трансферазы с образованием активных метаболитов 2- и 5-изосорбида мононитратов, период полувыведения которых составляет 1,8 и 7,6 часа соответственно. Кратность назначения 4 раза в день. Однако нередко препарат назначают за 30 минут до выхода пациента на улицу, либо до начала другой физической нагрузки, избегая регулярного приема в течение суток, если это приемлемо для больного.

Аэрозольная форма нитросорбида – *изо мак*, инфузионная (внутривенная) форма — *изодинит*.

КАРДИКС. Препарат хорошо абсорбируется при приеме внутрь; его следует принимать после еды, не разжевывая. После всасывания из желудочно-кишечного тракта подвергается интенсивному метаболизму вследствие эффекта первого прохождения. Биодоступность составляет около 25%. Период полуэлиминации примерно 4 часа (при длительной терапии больше, из-за насыщения системы метаболической деградации).

Содержащиеся в капсулах микрогранулы обеспечивают пролонгированное высвобождение активного вещества, в результате чего достигается равномерная концентрация препарата в плазме, возрастает его эффективность и значительно снижается число побочных эффектов.

Действие кардикса наступает позже (через 2–3 часа), но длится дольше (до 12 часов), чем от нитросорбида. Препарат назначают 2 (реже 3) раза в день (утром и в 14 часов). Общая продолжительность антиангинального эффекта пролонгированных форм изосорбида динитрата во многом определяется дозой препарата. В большой дозе препарат может применяться 1 раз в сутки.

Близкими к кардиксу по своей клинико-фармакологической характеристике являются *кардикет*, *кардонит*, *изо мак ретард*, *кардиогард SR*. Последние два препарата абсорбируются из желудочно-кишечного тракта постепенно, в течение довольно длительного времени, независимо от pH желудочного содержимого.

10.16.3. ПРЕПАРАТЫ ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТА

Различают препараты:

а) короткого действия: *моно мак*;

б) пролонгированного действия: *кардикс моно*, *моно мак депо*.

Показания к применению. Такие же как для изосорбида динитрата (см. выше). Эти препараты очень хорошо переносятся больными.

МОНО МАК. Активное вещество – изосорбид-5-мононитрат является основным метаболитом изосорбида динитрата. Исходя из современных данных, для оказания вазодилататорного действия он должен далее метаболизироваться до образования оксида азота, так называемого эндотелиального релаксирующего фактора (см. выше).

Моно мак вводят внутривенно и назначают внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды, после еды. Мононитрат обладает более высокой биодоступностью (90–100%) и имеет более продолжительный период полуэлиминации (до 6 часов) по сравнению с изосорбидом динитратом. Препарат почти полностью метаболизируется в почках, где образуются фармакологически неактивные изосорбид и два глюкуронида изосорбид-5-мононитрата, период полувыведения которых составляет соответственно 8 и 6 часов. Экскреция метаболитов осуществляется почками.

Антиангинальный эффект наступает через 30–45 минут после приема внутрь и сразу же при внутривенном введении, а продолжается дольше (до 8–12 часов), чем при использовании препаратов изосорбида динитрата.

ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТА (*кардикс моно, моно мак депо*) имеют еще большую продолжительность антиангинального действия – до 18–24 часов. Однако их максимальный эффект развивается лишь через 60–90 минут. Препараты назначают 1 раз в сутки утром или на ночь в зависимости от времени суток возникновения боли у пациента.

10.16.4. НИТРАТОПОДОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (молсидомин, нитропруссид натрия)

МОЛСИДОМИН (*корватон, сиднофарм*)

Фармакодинамика. Молсидомин, как и нитраты, приводит к образованию оксида азота, эндогенного эндотелийзависимого релаксирующего фактора. Однако при его использовании образование оксида азота тиолонезависимо. Молсидомин – пролекарство (SIN-10), он превращается в активный метаболит (SIN-1), последний самопроизвольно (без ферментов-тиолов, которые со временем истощаются) трансформируется в метаболит SIN-1A с освобождением газа оксида азота. Препарат обладает более избирательным, чем нитраты, периферическим венодилатирующим действием. Кроме того, он уменьшает агрегацию и адгезию тромбоцитов (так как подавляет синтез тромбоксана A_2) и увеличивает эластичность крупных артерий, что уменьшает нагрузку сопротивления на левый желудочек во время систолы. Препарат обладает некоторым собственным анальгетическим эффектом (по химической структуре он похож на морфин).

Фармакологические эффекты:

1. Уменьшение преднагрузки на сердце за счет венодилатации.
2. Повышение коронарного кровотока.
3. Снижение давления в легочной артерии, уменьшение наполнения левого желудочка и напряжения стенки миокарда.
4. Улучшение коллатерального кровотока, так как препарат уменьшает агрегацию и адгезию тромбоцитов.

Фармакокинетика. Препарат вводят парентерально, а также назначают сублингвально и внутрь. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, но биосувоение составляет 60%, так как молсидомин является пролекарством. Объем распределения молсидомина составляет около 100 л/кг. Он практически не вступает в связь с плазменными протеинами. Время возникновения терапевтической концентрации в крови при назначении внутрь – 20–30 минут (при парентеральном пути введения – через 10–20 минут, при сублингвальном введении – через 5 минут), эффект сохраняет до 6–8 часов. Кратность назначения 2–4 раза в сутки. Биотрансформация препарата происходит в печени. При печеночной недостаточности увеличивается период полуэлиминации пролскарства, неактивного вещества. Выводится молсидомин печенью и почками в виде метаболитов; при почечной недостаточности опасности кумуляции в организме нет. Период полувыведения из крови равен 1,5 часа.

Взаимодействие. Молсидомин хорошо комбинируется со всеми препаратами, кроме нитросоединений.

Нежелательные эффекты. *Незначительная артериальная гипотензия*, как правило, не приводящая к тахикардии; *головная боль* возникает реже, чем от нитратов; *толерантность развивается медленно*; феномен «обкрадывания» наблюдают очень редко.

Показания к применению. *Устранение приступа стенокардии (сублингвально); профилактика приступа стенокардии (внутри); хроническая сердечная недостаточность (в тяжелых случаях в комбинации с другими препаратами); гипертензия малого круга кровообращения.*

НИТРОПРУССИД НАТРИЯ (нанипрусс. ниприд)

Фармакодинамика. На активность адренергических систем препарат действует подобно нитратам. Он оказывает и прямое миотропное действие на артерии и вены. Механизм этого действия недостаточно изучен. Есть точка зрения, что фармакологическая активность обусловлена роданистыми соединениями, образующимися при его биотрансформации.

Фармакологические эффекты: 1) уменьшение тонуса сосудов артериального и венозного русел (обеспечение «гидродинамической разгрузки» сердца); 2) снижение давления в малом круге кровообращения; 3) повышение почечного кровотока и скорости гломерулярной фильтрации; 4) уменьшение тахикардии и улучшение коронарного кровотока.

Фармакокинетика. Препарат вводят только внутривенно капельно. Эффект возникает в течение 5 минут и сохраняется 10–15 минут после прекращения инфузии. При этом диастолическое давление может снизиться на 30% и на таком уровне сохраняться во время инфузии. Период полуэлиминации нитропрусида натрия несколько минут. В крови препарат быстро превращается в цианиды; эти изменения происходят в эритроцитах. В печени под влиянием ронидазы из цианидов образуются тиоцианаты. Пик их концентрации в крови наблюдают через 45 минут после начала введения препарата. Период полувыведения тиоцианатов составляет 4–7 дней. В эритроцитах под влиянием тиоцианистой оксидазы они могут снова окисляться в цианиды. Таким образом, превращаясь друг в друга, роданистые соединения долго сохраняются в организме.

Элиминация роданистых соединений (главным образом тиоцианата) осуществляется почками. Хотя почечный кровоток и скорость гломерулярной фильтрации под влиянием нитропруссид натрия повышаются, а следовательно, увеличивается диурез, но почечный клиренс роданистых соединений достаточно низкий. Поэтому при почечной недостаточности велика опасность их кумуляции.

Взаимодействие. Нитропруссид натрия не рекомендуют комбинировать с другими антигипертензивными средствами. В раствор, содержащий нитропруссид натрия, не следует добавлять другие препараты, кроме дофамина при острой почечной недостаточности.

Нежелательные эффекты

1. *Резкое снижение артериального давления приводит к головной боли, головокружению, сердцебиению, болям за грудиной, беспокойству, потливости, тошноте, рвоте.*

2. *Накопление цианидов, которые нарушают активность ферментов тканевого дыхания, смертельно опасно для больного; в этом случае применяют метгемоглобинообразователи (метиленовый синий, хромосмон, амилнитрит, нитрит натрия), превращающие гемоглобин в метгемоглобин, который связывает цианиды, делая их таким образом нетоксичными веществами; назначают также оксикобаламин, который реагирует со свободным цианидом и превращается в цианокобаламин, и тиосульфат натрия, который трансформирует цианиды в тиоцианаты – менее токсичные продукты.*

3. *Кумуляция тиоцианатов приводит к слабости, гиперрефлексии, дизартрии, мышечным спазмам, судорогам, психозам, – в этом случае, кроме прекращения приема препарата, применяют симптоматическую терапию; следует отметить, что тиоцианаты вмешиваются в транспорт йода в щитовидную железу, поэтому возможно возникновение гипотиреозидизма.*

Показания к применению. *Острая сердечная недостаточность, отек легких, кардиогенный шок; гипертонический криз, преэклампсия и эклампсия; «управляемая гипотония» во время хирургических операций; расслаивающая аневризма аорты; диагностика дефекта межжелудочковой перегородки. При инфузии препарата снижается повышенное конечное диастолическое давление в левом желудочке и в легочной артерии, возрастает сердечный выброс.*

Хранят нитропруссид натрия в виде порошка в оригинальной герметичной темной упаковке, после ее раскрытия он не стоек и через 18 часов на 50% разрушается. Растворы еще менее стойкие, их готовят перед употреблением (лиофилизат в ампуле растворяют в 5–10 мл 5% раствора глюкозы и переносят в банку, закрытую черным пакетом или обернутую металлической фольгой, со 150–500 мл 5% раствора глюкозы). Приготовленный раствор можно использовать не более 4 часов. Свежий раствор имеет слегка коричневатый оттенок, при стоянии на свету он инактивируется и темнеет. Растворы, имеющие голубой, зеленый и темно-красный цвет, применять нельзя(!).

Во время инфузии необходимо осуществлять постоянный контроль артериального давления, электрокардиограммы, диуреза и газового состава крови, так как тиоцианаты выделяются почками и вызывают метаболический ацидоз. Нитропруссид натрия рекомендуют вводить не более чем в течение трех дней.

10.17. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

К гипополипидемическим средствам относят:

СТАТИНЫ: ловастатин (мевакор), симвастатин (зокор), правастатин (липостат), флувастатин (лескол), церивастатин (лилобай), аторвастатин (липитор), розувастатин.

НИКОТИНОВУЮ КИСЛОТУ (витамин РР, ниацин, эндурацин) и ее дериваты (ацинимокс=ольбетам и др.).

СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ: холестирамин (квестран), эзетрол (эзетимиб), кванталан, холестипол (холестид), пектин.

ФИБРАТЫ: клофибрат (мисклерон, атромид), безафибрат (безалип, безамидин), гемфиброзил (нормолип, гемпар, гевилон, гемофарм), фенофибрат (липантил), ципрофибрат (липанор).

ПРОБУКОЛ (липомал) и **ПАНТЕТИН**.

БЕСКРАХМАЛЬНЫЕ ПОЛИСАХАРИДЫ: хьюаровая смола (гуарем, гумми).

ПРЕПАРАТЫ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ: эссенциале, липостабил.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО (ТРАНСПОРТИРУЮЩЕГО) ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА (ПТЭХ): анацетрапиб, торцетрапиб.

Обмен липидов в организме

Основными липидами плазмы крови человека являются эфиры холестерина, триглицериды и фосфолипиды.

Различают *свободный холестерин*, который является компонентом всех клеточных мембран, и *эфиры холестерина*. Последние присутствуют в коре надпочечников, плазме крови и атеромах. Холестерин образуется в печени и дистальной части тонкого кишечника из ацетил-коэнзима А через несколько этапов превращения последнего. Вначале ацетил-коэнзим А трансформируется в 3-гидрокси-, 3-метил-глутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА), который под действием фермента гидрокси-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) восстанавливается в мевалоновую кислоту и далее через ряд реакций превращается в холестерин. Активность ГМГ-КоА-редуктазы регулируется по принципу отрицательной обратной связи, т. е. чем больше холестерина, тем меньше активность этого фермента.

Эфиры холестерина образуются в плазме под воздействием фермента лецитин-холестерин-ацетилтрансферазы (ЛХАТ).

Холестерин идет на синтез желчных кислот, стероидных гормонов и на строительство цитоскелета (он придает жесткость клеточной стенке). Суточное потребление холестерина находится в диапазоне от 0,2 до 0,5 г.

Триглицериды – это эфиры жирных кислот и глицерина. Они образуются в печени, жировой ткани и тонком кишечнике из жирных кислот. В крови триглицериды быстро гидролизуются липазами и захватываются различными тканями, выполняя в них роль источника и «аккумулятора» энергии.

Фосфолипиды (лецитин, сфингомиелин) синтезируются в печени и тонком кишечнике. Они входят в состав клеточных мембран; необходимы для миели-

низации волокон нервной ткани и поддержания неполярных эфиров (холестерина и триглицеридов), входящих в состав липопротеинов в растворимом состоянии.

В плазме крови эфиры холестерина и триглицеридов, а также фосфолипиды находятся в виде макромолекулярных комплексов. Эти комплексы, содержащие разные апобелки, называют липопротеинами.

Липопротеины разделяют на 5 классов:

1 класс – хиломикроны, образуются в кишечнике. Основной их функцией является перенос «экзогенных» триглицеридов в печень.

2 класс – липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) или пребета-липопротеины по структуре и составу близки к хиломикронам, но они синтезируются в печени и служат преимущественно для переноса эндогенных триглицеридов.

3 класс – липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) образуются под влиянием липазы крови из ЛПОНП.

4 класс – липопротеины низкой плотности (ЛПНП) в отличие от липопротеинов предшествующих классов являются переносчиками главным образом холестерина (в свободном виде и в виде эфиров), а не триглицеридов. Основная их функция – снабжение тканей холестерином. Эти липопротеины содержат только апобелок β , поэтому их еще называют бета-липопротеинами. При наследственном отсутствии ЛПНП (и ЛПОНП) стабильность мембран понижается. Это проявляется, в частности, в ускоренном гемолизе и изменении формы эритроцитов (акантоцитоз).

5 класс – липопротеины высокой плотности (ЛПВП), содержат холестерин в виде эфиров, ЛПВП удаляют избыток холестерина из тканей, поэтому в отличие от предыдущих классов (второго-четвертого) липопротеинов они оказывают ангиатерогенное действие. С ЛПВП связан фермент ЛХАТ, превращающий в плазме крови свободный холестерин в его эфиры, которые не обмениваются с холестерином клеточных мембран. Эти липопротеины содержат апобелок α , поэтому их еще называют альфа-липопротеинами.

У ЛПВП обнаружена способность блокировать агрегацию тромбоцитов, что также имеет важное значение в предупреждении развития атеросклероза.

Таким образом, хиломикроны переносят триглицериды в печень, где из них образуются ЛПОНП (тоже богатые триглицеридами). Из последних вначале синтезируются ЛППП, а затем ЛПНП, несущие холестерин в клетки и ткани. Для ЛПНП обнаружены специальные рецепторы, которые их связывают и транспортируют внутрь клетки, после чего происходит отделение рецептора и ЛПНП. Рецептор возвращается на свое место, а ЛПНП разрушается лизосомальными ферментами с выходом в цитоплазму холестерина, который утилизируется клеткой. Освободившийся в клетке холестерин регулирует скорость собственного синтеза внутри клетки путем ингибирования фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Он также по принципу обратной отрицательной связи регулирует скорость синтеза рецепторов к ЛПНП. Следует отметить, что рецептор к ЛПНП может связывать также и ЛППП и ЛПОНП. Рецепторы обнаружены на клетках разных органов (печени, половых желез, надпочечниках и др.), а также на макрофагах (моноцитах).

Существуют и нерцепторные пути поступления ЛПНП внутрь клеток.

При патологии возникает гиперлипидемия, в крови увеличивается количество бета- и пребеталипопротеинов. Макрофаги поглощают их, оседают на эндотелии сосудов и повреждают его. Далее происходит адгезия и разрушение тромбоцитов, из которых освобождаются факторы, повреждающие эндотелий. В эндотелии нет болевых рецепторов, поэтому патологический процесс развивается бессимптомно. Макрофаги мигрируют под эндотелий и превращаются в «пенистые» клетки. Эндотелиальные клетки выделяют несколько факторов роста, которые оказывают хемотоксическое действие на моноциты и стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов. Факторы роста выделяют также и прилипшие к эндотелию тромбоциты. Так образуется атерома (атеросклеротическая бляшка).

Причины возникновения гиперлипидемий могут быть как первичные (генетические), так и вторичные (гипотиреоз, сахарный диабет, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, желчно-каменная болезнь, хронический алкоголизм, острая порфирия, недостаток соматотропного гормона, прием лекарственных средств тиазидов, бета-адреноблокаторов, глюкокортикоидов, эстрогенов, витамина А, дифенина и пр.). В настоящее время в литературе обсуждается роль мегаловирусной и хламидиальной инфекций в возникновении атеросклероза.

В клинической практике наиболее часто используют фенотипическую классификацию гиперлипидемий (или гиперлипопротеинемий).

I тип – связан с большим количеством хиломикронемии; он встречается редко (менее 1% случаев). При этом типе гиперлипидемии атеросклероза не бывает, но существует опасность развития тяжелого деструктивного панкреатита и панкреатонекроза (если уровень триглицеридов в крови 6–11 ммоль/л и более), так как хиломикронемия повышает риск тромбоза и эмболии.

Клинические проявления I типа гиперлипидемии: увеличение массы тела, приступы кишечных колик, увеличение размеров печени и селезенки, панкреатит, ксантоматозные высыпания (желтовато-розовые папулы на коже).

II тип – характеризуется повышением в крови уровня ЛПНП, встречается у 10% больных.

III тип – встречается у 40% больных, при этом увеличен в крови уровень и ЛПНП, и ЛПОНП.

Клинические проявления II типа гиперлипидемии: ксантомы ахиллова сухожилия и сухожилия четырехглавой мышцы бедра, липоидная дуга на роговице, ксантоматоз век, кожи локтей и коленей, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, стеатоз печени, ксантоматоз и атеросклероз полулунных клапанов.

IV тип – встречается очень редко, в крови повышено количество ЛПНП.

Клинические проявления III типа гиперлипидемии: ладонные и подошвенные ксантомы, липоидная дуга на роговице, стеатоз печени, увеличение массы тела, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, панкреатит, тяжелый атеросклероз периферических сосудов.

V тип – связан с большим количеством в крови ЛПОНП, встречается у 45% больных.

Клинические проявления IV типа гиперлипидемии: увеличение печени и селезенки, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, ожирение (андроидного типа), стеатоз печени.

V тип – практически не атерогенен, встречается у 5% больных, при этом типе гиперлипидемии повышен уровень ЛПОНП и хиломикрон.

Клинические проявления V типа гиперлипидемии: приступы кишечных колик, увеличение печени и селезенки, повышение массы тела, редко ишемическая болезнь сердца. У этих больных не эффективен гепарин, так как в их крови практически отсутствует апопротеин С-II, компонент хиломикрон, выполняющий коэнзимную роль для липопротеиновой липазы. Гепарин запускает секрецию липопротеиновой липазы. При введении свежей донорской сыворотки крови здоровых лиц, изобилующей этим апопротеином, наступает быстрое, но временное облегчение.

Следует подчеркнуть, что тип гиперлипидемий может меняться в ответ на диету, лечение и изменение массы тела.

Борьба с гиперлипидемией рассматривается в настоящее время как решающий фактор успешной профилактики и терапии атеросклеротического поражения крупных и средних эластических и мышечно-эластических артерий, но не артериол (аорты, сосудов сердца, мозга, нижних конечностей и т. п.).

Критерии оценки эффективности и безопасности применения гиполипидемических средств

1. *Лабораторные**: определение в крови уровня общего холестерина натощак (в норме менее 5,2 ммоль/л или 200 мг/дл); холестерина в ЛПНП (в норме меньше 4,1 ммоль/л); холестерина в ЛПВП (в норме более 0,9 ммоль/л); триглицеридов в плазме (в норме менее 2 ммоль/л); коэффициента атерогенности (в норме меньше 3-х); определение активности аланин-, аспартатаминотрансфераз, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы и билирубина в крови. В настоящее время названные критерии усугубляются.

* Лабораторным путем необходимо определить, по крайней мере, три основных показателя липидного обмена — общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) и холестерин в ЛПВП (ХС–ЛПВП). Остальные показатели можно определить расчетным путем по следующим формулам:

ЛПОНП = ТГ: 5 (мг/дл) или ТГ: 2,2 (ммоль/л);

ХС–ЛПНП = Общий ХС – (ЛПОНП + ЛПВП);

Коэффициент атерогенности = (общий ХС–ХС–ЛПВП) : ХС – ЛПВП.

Коэффициенты пересчета ммоль/л в мг/дл для общего ХС, ХС–ЛПВП и ХС–ЛПНП –38,7, а для ТГ–88,5.

Знание концентраций липидных фракций крови имеет большое практическое значение. К примеру, уровень общего ХС составляет 5,2 ммоль/л, а уровень ТГ— 1,0 ммоль/л, т. е. они абсолютно нормальны, но концентрация ХС–ЛПВП при этом равна 0,5 ммоль/л. Если рассчитать концентрацию ХС–ЛПНП, она окажется равной 4,2 ммоль/л, а коэффициент атерогенности — 9. Таким образом, несмотря на абсолютно нормальные концентрации в плазме общего ХС и ТГ в данном случае имеется выраженный атерогенный сдвиг липидных фракций крови.

2. *Инструментальные*: контрастная реография; магнитно-резонансная томография (бесконтрастная ангиография); ультразвуковое обследование; ультрасонография (измерение толщины интимы и меди сонных артерий); электрокардиография.

3. *Клинические*: оценка состояния сердечно-сосудистой системы в динамике; определение клинической выраженности ишемии нижних конечностей проводят с помощью тредмил-теста с изменяемым углом наклона движущейся дорожки; при этом оценивают максимальную продолжительность ходьбы при скорости движения 3 км/ч с увеличением наклона на 2% каждые 2 минуты ходьбы. При увеличении максимальной продолжительности ходьбы (МПХ) более чем на 2 минуты (более 100 м) регистрируют существенное улучшение; при возрастании показателей МПХ в пределах от 1 до 2 минут (от 50 до 100 метров) умеренное улучшение; если МПХ увеличивалась, но не более чем на 1 минуту (менее 50 м) незначительное улучшение.

Выбор гиполипидемических средств основан на лабораторных данных (см. выше).

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

10.17.1. СТАТИНЫ (*ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, церивастатин, аторвастатин, розувастатин*)

Фармакодинамика. Статины являются продуктами жизнедеятельности грибкового микроорганизма *Aspergillus terreus* или их синтетическими аналогами. Их относят к новому классу антибиотиков – монокалины. Статины, ингибируя активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы, уменьшают образование эндогенного холестерина. По принципу отрицательной обратной связи в ответ на снижение синтеза холестерина происходит увеличение образования рецепторов к ЛПНП, которые захватывают ЛПНП, а также ЛППП и ЛПОНП из крови.

Под влиянием статинов липидный профиль плазмы крови изменяется следующим образом: снижается содержание общего холестерина и холестерина в ЛПНП, несколько повышается уровень холестерина в ЛПВП и снижается уровень триглицеридов.

В длительных, многоцентровых, рандомизированных, плацебоконтролируемых исследованиях с применением двойного слепого метода было показано, что снижение уровня общего холестерина на 1% приводит к уменьшению риска развития ишемической болезни сердца, инсультов и т. п. на 2%.

Конверсия ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту представляет собой ранний этап биосинтеза холестерина, поэтому под влиянием статинов не происходит накопления в организме потенциально токсичных стеролов (изопентинила, сквалена). Кроме того, ГМГ-КоА, после ингибирования статинами ГМГ-КоА-редуктазы, легко метаболизируется обратно до ацетил-КоА, который участвует во многих биохимических реакциях, протекающих в организме.

Необходимо отметить, что у статинов выявлены и другие очень важные лечебные эффекты. Они подавляют синтез не только холестерина, но и гомоцистеина и этим предупреждают развитие эндотелиальной дисфункции, пролифе-

рацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, оказывают противовоспалительное и антитромбоцитарное действия.

Фармакокинетика. Статины назначают внутрь (до или после еды) вечером, так как максимальный синтез холестерина в печени происходит ночью. Все препараты (особенно флувастатин) достаточно хорошо всасываются и активно (70%) захватываются печенью при первом прохождении. Это важно, так как статины (кроме флувастатина) неактивны, они являются пролекарствами, в печени они превращаются в активные вещества (I-гидроксикислотные производные). Только 5% от введенной перорально дозы препаратов достигает кровотока в виде активной формы, большая часть остается в печени, где главным образом и оказывают свое действие. Попавший в системный кровоток активный препарат на 95% связан с белками плазмы крови. Их связывание с белками может способствовать защите периферических тканей от нежелательного действия. В значительно меньшей концентрации, чем в печени, препараты попадают в почки, легкие, мышцы, сердце, головной мозг и другие органы. Максимальная концентрация препаратов в крови возникает примерно через 1,5 часа. Гипохолестеринемический эффект развивается через 3 дня – 2 недели после начала лечения. Максимальный эффект возникает в среднем через 4 недели. Статины назначают 1 раз в сутки. Исключением является только флуваставин, который назначают 2 раза в день.

Элиминация осуществляется главным образом печенью. При почечной недостаточности коррекции режима дозирования не требуется*.

Взаимодействие. При тяжелых формах гиперхолестеринемий статины целесообразно сочетать с другими гиполипидемическими средствами. Однако их назначение с секвестрантами желчных кислот должно быть в разное время.

При одновременном назначении статинов с фибратами, никотиновой кислотой, иммунодепрессантами (циклоспорином и др.), триазолами (флуконазолом, интраконазолом) или эритромицином увеличивается риск поражения мышц (см. ниже).

Комбинирование статинов с производными кумарина (дикумарином, неодикумарином и др.) потенцирует действие последних. У таких больных до начала лечения и во время терапии необходимо определять протромбиновое время. Одновременное назначение статинов с дигитоксином или дигоксином приводит к повышению уровня сердечных гликозидов в крови.

Нежелательные эффекты

1. *Гепатотоксичность.* В процессе лечения у пациентов необходимо контролировать активность трансаминаз и щелочной фосфатазы, а также уровень билирубина в крови до и затем каждые 4–6 недель в течение 12 месяцев. Если активность трансаминаз повышается более чем в 3 раза по сравнению с нормой, препарат необходимо отменить.

2. *Рабдомиолиз* («расплавление мышц»), *боли в мышцах, мышечная слабость.* При повышении уровня активности креатинфосфокиназы (при отсутствии травм и без нагрузки) в крови более, чем в 3 раза по сравнению с нормой, препарат необходимо немедленно отменить. Минимальный риск развития рабдомиолиза при использовании синтетического препарата – флувастатина. При

* Почечная экскреция нативного препарата значительна лишь у *правастатина*, поскольку он гидрофилен и меньше всех связывается с белками плазмы.

возникновении симптомов миопатии необходимо назначить препараты Коэнзима Q10, например, Кудесан или Кудевит.

3. Диспепсические расстройства.

4. Тромбоцитопения, анемия.

5. Кожная сыпь, фотосенсибилизация.

Показания к применению. Статины назначают длительными курсами, при этом надо стремиться к использованию минимально эффективных доз*.

При необходимости коррекция режима дозирования проводится через один месяц лечения.

Статины применяют для первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца. Вторичную профилактику нужно проводить тоже длительно, не менее 2-3-х лет, так как атеросклероз – это непрерывно прогрессирующий процесс, и без лекарственных препаратов его не остановить. Причем в этом случае начальные дозы препаратов, как правило, должны быть выше, чем при первичной профилактике.

Препараты группы статинов являются эффективными средствами борьбы с нарушениями липидного обмена (II–IV типы гиперлипидемий). Их применяют при атеросклерозе аорты, мозговых сосудов, сосудов нижних конечностей и т. п. Следует отметить, что атеросклероз – это генерализованный процесс, поэтому снижение его проявлений в одном сосудистом регионе сопровождается признаками уменьшения его выраженности и в других регионах.

Статины увеличивают продолжительность жизни пациентов из расчета 0,2 года из каждого не прожитого года.

Статины высоко эффективны у больных с наследственной гетерозиготной формой гиперхолестеринемии и у больных с ненаследственной (полигенной) формой гиперхолестеринемии. Больным же с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией и полным отсутствием рецепторов к ЛПНП назначать статины нецелесообразно**.

В настоящее время предложена новая стратегия применения статинов

1. Раннее применение статинов у больных с высоким и очень высоким риском осложнений атеросклероза и смерти, даже в том случае, если сердечно-сосудистой патологии у них пока не выявлено.

2. Проведение интенсивной («агрессивной») терапии статинами: использование больших доз препаратов (20–40–80 мг/сут) с учетом категории риска и исходного уровня ХС ЛПНП; достижение новых целевых значений лабораторных показателей для больных высокого и очень высокого риска осложнений атеросклероза***.

* Для перерасчета необходимо знать эквивалентные дозы препаратов: 5 мг симва-статина = 20 мг ловастатина или правастатина = 40 мг флувастатина.

** Исключением является только аторвастатин. У этого препарата самая высокая эффективность действия. Его даже рассматривают как статин второго поколения.

*** Новые целевые значения лабораторных показателей: ОХС натощак < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл); ХС ЛПНП < 2,5–1,8 ммоль/л (100–70 мг/дл), ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л (35 мг/дл), атерогенный коэффициент < 2, триглицериды < 1,7 ммоль/л (155 мг/дл), глюкоза в ПК натощак < 3,5 ммоль/л (60 мг/дл), гликозилированный Нв < 6,5%.

3. Комбинированное назначение статинов с другими препаратами: Эзетролом или Холестирамином (уменьшающими всасывание холестерина из желудочно-кишечного тракта), фибратами (при высоком уровне в плазме крови триглицеридов), Ниацином или Анацетрапибом (при низком уровне в плазме крови ХС ЛПВП). В аптечной сети есть и готовые, официальные комбинации этих препаратов (например, *Инеджи* = Симвастатин + Эзетрол и другие).

10.17.2. НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

Фармакодинамика. Препарат тормозит активность цАМФ, являющегося активатором триглицеридной липазы, вследствие чего уменьшается высвобождение свободных жирных кислот, понижается образование триглицеридов и их включение в ЛПОНП. Поскольку из ЛПОНП образуются ЛПНП, то уменьшается и образование этих опасных атерогенных липопротеинов.

В сравнении со статинами, никотиновая кислота оказывает менее выраженное действие на общий холестерин и холестерин в ЛПНП, однако более эффективно снижает уровень триглицеридов и повышает холестерин в ЛПВП. Поэтому никотиновая кислота наиболее действенна при гиперлипидемиях с повышенным уровнем триглицеридов (IIв, III и IV типы), менее эффективна при IIа типе.

О других механизмах действия *никотиновой кислоты* и ее фармакологических эффектах см. гл. 4 «Клинико-фармакологическая характеристика витаминопрепаратов».

Фармакокинетика, взаимодействие с другими препаратами, нежелательные эффекты – см. гл. 4.2.5.

Показания к применению. Гиполипидемический эффект никотиновой кислоты возникает только от очень большой дозы (3–9 г/сут). В норме потребность организма в данном витамине составляет менее 30 мг/сут. Никотиновую кислоту применяют для *первичной и вторичной профилактики атеросклероза*, а ее дериваты (*аципимокс* и другие) – только для *вторичной профилактики*.

В настоящее время появилась новая лекарственная форма никотиновой кислоты с использованием особого вида тропического воска в виде матрицы, которая позволяет препарату всасываться в кровь из кишечника равномерно медленно. Препарат называется *эндурацин*. С его использованием уменьшилось число случаев отказа от лечения в связи с возникновением серьезных нежелательных эффектов.

10.17.3. СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

(холестирамин, эзетрол, кванталан, холестипол, пектин)

Фармакодинамика. Данные препараты не всасываются из желудочно-кишечного тракта, они образуют комплексы с желчными кислотами в кишечнике и таким образом препятствуют их обратному всасыванию в кровь. В организме интенсифицируется синтез желчных кислот из эндогенного холестерина. Холестерин, содержащийся в ЛПНП, начинает интенсивно поступать в печень

из сосудистого русла как путем захватывания специальными рецепторами, так и нерцепторными механизмами.

Липидный профиль плазмы крови изменяется следующим образом: снижается уровень общего холестерина, возникает небольшое триглицеридпонижающее действие.

Препараты наиболее эффективны при IIa типе гиперлипидемии.

Взаимодействие. Секвестранты желчных кислот оказывают потенцирующее действие при приеме с другими антиатеросклеротическими препаратами. Однако принимать их одновременно нельзя. Данные лекарственные средства могут образовывать комплексы со многими препаратами, принимаемыми внутрь и таким образом нарушать их всасывание. Это относится и к сердечным гликозидам, тиазидовым диуретикам, препаратам железа и кальция, цефалоспорином, сульфаниламидам, амиодарону, тиреотропным средствам и другим.

Нежелательные эффекты

Диспепсические явления (запоры, образование каловых камней, тошнота, метеоризм); *стеаторея*, нарушающая всасывание жирорастворимых витаминов, особенно витамина К.

Показания к применению

Эти препараты чаще *используют в педиатрической практике*, так как они менее опасны. Но у этих средств плохой вкус, неприятная «песочная» консистенция и большие объемы на один прием, поэтому их рекомендуют запивать соками, жидкими сиропами, молоком или заедать фруктами, имеющими сочную мякоть.

Секвестранты желчных кислот применяют *при первичной гиперхолестеринемии*, 2–3 раза в день, эффект возникает примерно через 1 месяц лечения.

10.17.4. ФИБРАТЫ ИЛИ ПРОИЗВОДНЫЕ ФИБРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Эти препараты делят на три поколения:

Первое поколение – *клофибрат*.

Второе поколение – *безафибрат*.

Третье поколение – *гемфиброзил, фенофибрат, ципрофибрат*.

В основу их деления на поколения положены фармакокинетические особенности, эффективность применения и частота возникновения осложнений.

Фармакодинамика. Фибраты снижают синтез триглицеридов, входящих в состав ЛПОНП; увеличивают активность липопротеинлипазы, разрушающей ЛПОНП; повышают нерцепторный и, возможно, рецепторный захват ЛПОНП и ЛПНП. Кроме того, у этих препаратов, по-видимому, есть «статиноподобное» действие по угнетению фермента ГМГ-КоА-редуктазы.

Основной эффект фибратов состоит в снижении уровня триглицеридов и ЛПОНП в плазме крови, а также в уменьшении образования из них ЛПНП. Поэтому фибраты наиболее эффективны при IV и V типах гиперлипидемий.

Фармакокинетика данных препаратов изучена недостаточно, особенно плохо – безафибрата. Фибраты хорошо абсорбируются из кишечника и появляются в крови в деэстерифицированном виде. Фенофибрат является пролекарст-

вом. Он превращается в активную субстанцию в кишечнике, печени и почках. Максимальная концентрация в крови разных фибратов возникает в диапазоне от 1,5 до 4 часов. Все препараты очень хорошо (более 90%) связываются с альбуминами плазмы крови и могут вытеснять другие препараты из связи с ними. Фибраты подвергаются биотрансформации в печени с образованием конъюгатов с глюкуроновой кислотой, которые выводятся из организма в основном с мочой. При почечной недостаточности происходит их кумуляция в организме, поэтому необходимо корректировка дозирования. Период полуэлиминации разных препаратов существенно отличается: так, для клофибрата он составляет 15–24 часа, для гемфиброзила – 1,5 часа, для фенофибрата – 20 часов и для ципрофибрата – 80 часов. Препараты первого и второго поколений назначают 3 раза в сутки, третьего – 2 раза в сутки.

Взаимодействие. Фибраты комбинируют с другими антиатеросклеротическими средствами с целью потенцирования их действия. Производные фиброевой кислоты усиливают эффекты кумаринов, инсулина и пероральных антидиабетических средств (за счет вытеснения их из связи с белками плазмы крови). Однако при комбинировании фибратов с нестероидными противовоспалительными средствами они сами могут быть вытеснены из связи с альбуминами крови.

Эффективность фибратов снижается при одновременном их назначении с антацидами и пероральными контрацептивами (эстрогенсодержащими).

Нежелательные эффекты. При использовании фибратов нежелательные эффекты возникают часто. Так, при применении препаратов первого поколения – в 31% больных, при назначении препаратов второго поколения – в 20% и третьего поколения – в 10% случаях.

1. *Гепатотоксичность* (повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в крови).

2. *Нарушение коллоидной стабильности желчи* (возникает опасность образования камней в желчном пузыре).

3. *Миозит, рабдомиолиз* (особенно при сочетанном назначении фибратов с циклоспорином, статинами или с никотиновой кислотой).

4. *Диспепсические расстройства* (отрыжка, тошнота, рвота, запоры, метеоризм, диарея).

5. *Аритмии сердца.*

6. *Лейкопении, тромбоцитопении, анемии.*

7. *Канцерогенез* (опухоли толстой кишки, шейки желчного пузыря).

8. *Алопеция.*

Показания к применению

Фибраты эффективны как дополнительные средства первичной профилактики гиперлипидемий в следующих случаях:

1. *Лечение гиперлипидемий IV и V типа.* Чаще это лица среднего возраста, у которых велика опасность развития панкреатита.

2. *Лечение гиперлипидемий III типа,* применение у больных с избыточным весом и сахарным диабетом (чаще II типа).

3. *Для снижения риска развития ишемической болезни сердца* у больных с гиперлипидемией IIв типа, имеющих низкие показатели холестерина в ЛПВП в дополнение к повышенным уровням триглицеридов и холестерина в ЛПНП.

Следует отметить, что фибраты первого и второго поколений — малоэффективные препараты и практически не препятствуют появлению атеросклероза и его осложнений. Если в течение 3 месяцев уровень триглицеридов не снижается, лечение фибратами следует прекратить.

10.17.5. ПРОБУКОЛ

Фармакодинамика. Препарат обладает высокой липофильностью, он включается в состав ЛПНП, видоизменяет их и таким образом повышает нерцепторный транспорт ЛПНП в клетки печени. Пробукол увеличивает синтез белка, переносящего эфиры холестерина из клетки. Он обладает выраженным антиоксидантным действием. Последнее крайне важно, так как процесс образования пенных клеток идет с участием свободных радикалов кислорода. Кроме того, известно, что макрофаги атером продуцируют свободные радикалы, которые приводят к дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Влияние пробукола на липидный спектр плазмы крови характеризуется следующим образом: препарат снижает общий холестерин и холестерин в ЛПНП. В то же время он снижает уровень и «хорошего» холестерина в ЛПВП, что, безусловно, является нежелательным эффектом.

Фармакокинетика. Препарат назначают в 2 приема во время еды, желательно с продуктами, содержащими растительное масло. Он плохо всасывается (примерно 20%) из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови возникает через несколько часов. Однако следует подчеркнуть, что взаимосвязь между концентрацией пробукола и его антиатеросклеротическим эффектом отсутствует. Он очень хорошо проникает в разные ткани, где накапливается и может продолжать выделяться в кровь после его отмены в течение 6 месяцев.

Биотрансформация в печени происходит незначительно, выводится пробукол с мочой в неизменном и измененном виде.

Взаимодействие. Пробукол комбинируют с другими гиполипидемическими средствами.

Нежелательные эффекты. *Желудочковые аритмии* (удлинение интервала Q–T на электрокардиограмме) – пробукол нельзя назначать, если у больного увеличена продолжительность интервала Q–T более чем на 15% по сравнению с нормой, а также пациентам с острым инфарктом миокарда или перенесшим его сравнительно недавно; кроме того, необходим контроль ЭКГ на протяжении лечения; диарея, вздутие живота, метеоризм, тошнота, боли в животе.

Показания к применению. Главным образом пробукол применяют как дополнительное средство первичной профилактики гиперлипидемий, возникших у больных с гомозиготной формой наследственной гиперлипидемии, когда практически отсутствуют рецепторы к ЛПНП.

Близким по своей клинико-фармакологической характеристике к пробуколу является *пантетин*, который назначают 3 раза в день.

10.17.6. БЕСКРАХМАЛЬНЫЕ ПОЛИСАХАРИДЫ

(хьюаровая смола – гуарем, гумми)

Фармакодинамика. Препарат назначают внутрь. Хьюаровая смола набухает в желудке и задерживает всасывание пищевого холестерина и желчных кислот, то есть ее действие похоже на секвестранты желчных кислот.

Она слабо снижает в плазме крови уровень общего холестерина и холестерина в ЛПНП.

Нежелательный эффект. *Ощущение ложной сытости*, так как препарат набухает в желудке.

Показания к применению. *Препарат назначают как дополнительное средство с другими гиполипидемическими средствами.* В отличие от секвестрантов желчных кислот хьюаровая кислота имеет более приятные органолептические свойства. Ее принимают 2–5 раз в сутки во время еды, запивая стаканом жидкости. Она противопоказана у больных со стенозов пищевода и привратника желудка.

10.17.7. ПРЕПАРАТЫ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

(эссенциале, либостабил)

Фармакодинамика. В состав препаратов входит фосфатидилхолин, который активирует фермент лецитин-холестеринацетилтрансферазу (ЛХАТ). Этот энзим переводит свободный холестерин в эфиры холестерина, последние неопасны для развития атеросклероза. Кроме того, фосфатидилхолин включается в состав ЛПВП, что способствует ускорению транспорта холестерина из мембран эндотелия и тромбоцитов, препятствуя агрегации и адгезии последних.

Эти препараты не снижают уровень холестерина в ЛПНП и не влияют на количество триглицеридов в крови.

Следует отметить, что эти препараты по составу сложные. Кроме фосфатидилхолина, они содержат разные водорастворимые витамины: никотиновую кислоту (или ее амид), пиридоксин, цианокобаламин, пантотеновую кислоту (см. гл. 4), а также аденозин-5-монофосфат.

Фармакокинетика. Препараты вводят внутривенно и назначают внутрь перед едой 3 раза в день.

Показания к применению. Данные препараты применяют только в комбинации с другими антиатеросклеротическими средствами. Они не могут самостоятельно реально помочь больному избежать атеросклероза или уменьшить его последствия.

Эти лекарственные средства используют с целью улучшения периферического кровообращения и функции печени, особенно у больных диабетом.

10.17.8. ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО (ТРАНСПОРТИРУЮЩЕГО) ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА (ПТЭХ)

(анацетрапиб, торцетрапиб)

Фармакодинамика. ПТЭХ – гликопротеин плазмы, вырабатываемый печенью. Он циркулирует в крови, связываясь преимущественно с ЛПВП. Первич-

ное действие ПТЭХ – осуществление переноса эфиров ХС с ЛПВП на ЛПОНП и ЛППП (т.е. на апо-бета-содержащие липопротеины) в обмен на ТГ. Кроме того, ПТЭХ способствует трансформации ЛПВП2 в ЛПВП3. Это также важно для обратного транспорта ХС.

Эфиры ХС в плазме находятся преимущественно ЛПВП, ТГ – в ЛПОНП. ПТЭХ переносит эфиры ХС с антиатерогенного ЛПВП на проатерогенные ЛПОНП и ЛППП. Когда происходит ингибирование ПТЭХ, увеличивается содержание ХС в ЛПВП и соответственно возрастает захват печенью посредством рецепторов –«мусорщиков» В1 (SR-В1). Кроме того, ингибирование ПТЭХ должно сопровождаться уменьшением эфиров ХС ЛПВП.

Таким образом, ингибиторы ПТЭХ приводят к выраженному дозозависимому повышению уровня ХС ЛПВП.

Фармакокинетика. Препараты назначают внутрь.

Нежелательные эффекты : небольшое повышение артериального давления.

Показания к применению. Препараты позволили совершить качественный скачок в отношении повышения уровня ЛПВП. Препараты применяют в комбинации со Статинами и другими антиатеросклеротическими средствами у больных со сниженным уровнем ЛПВП.

10.18. ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Жирные кислоты классифицируют в зависимости от длины углеродной цепи, количества двойных связей и их положения. Выделяют насыщенные жирные кислоты (стеариновая, пальмитиновая), мононенасыщенные (олеиновая) и два основных класса полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – омега-6 и омега-3. ПНЖК не могут быть синтезированы, они поступают в организм человека только извне. Комплекс ПНЖК – называют жирорастворимым *витамином F*.

К омега-6 ПНЖК относят линолевую кислоту, продукт метаболизма которой – арахидоновая кислота – является субстратом для синтеза простагландинов (ПГ Е2, ТХ А2 и др.) и лейкотриенов (А4, В4, С4, Д4 и др.). Основной источник омега-6 ПНЖК – растительные масла.

К омега-3 ПНЖК относят короткоцепочечную альфа-линоленовую кислоту, из которой в клетках млекопитающих могут синтезироваться эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты с более длинной цепью. Известно, что при увеличении активности симпатической системы метаболизм этих кислот в мембранах клеток существенно ускоряется. Названные эйкозаноиды являются субстратом для синтеза простагландинов (ПГ Е3, ПГ І3, ТХ3 и др.) и лейкотриенов (А5, В5, С5, Д5 и др.), а также противовоспалительного липидного медиатора – резольвина и нейропротектина, способствующих регенерации нейронов и клеток сетчатки. Основным источником омега-3 ПНЖК – рыбий жир, а также кунжут, льняное масло и грецкие орехи.

Биологическое действие омега-6 и омега-3 во многих случаях разнонаправленное. ПНЖК не могут превращаться друг в друга.

Для практической деятельности (лабораторная оценка эффективности терапии препаратами омега-3 ПНЖК) был предложен такой показатель, как омега-3-индекс эритроцитов: отношение омега-3 ПНЖК к общему количеству всех

жирных кислот в мембранах эритроцитов (в норме более 8%). Этот индекс тесно ассоциируется с риском ишемической болезни сердца и внезапной смерти.

В связи с особенностями характера питания большинства современных людей, в организме человека возникает дисбаланс жирных кислот: либо относительное увеличение количества насыщенных жирных кислот, либо дефицит омега-3 ПНЖК, либо дисбаланс ПНЖК в пользу омега-6 ПНЖК (в норме омега-6:омега-3 = 1:1), поэтому, как правило, необходимо компенсировать недостаток омега-3 ПНЖК.

Препаратами, содержащими высокоочищенную и высококонцентрированную омега-3 ПНЖК в форме этиловых эфиров, являются *Омакор* и *Витрум кардио омега-3*; в форме триглицеридов – *Уник Омега-3*, *Допельгерц Актив Омега-3*, *Полиен* и др.; а в форме фосфолипидов – *Крилевый жир Суперба*.

Фармакодинамика.

1. Омега-3 ПНЖК и их метаболиты взаимодействуют с рецепторами ядерных белков, которые способны модулировать транскрипцию регуляторных генов (путем влияния на синтез NF- κ B – ядерного транскрипционного фактора каппа В). Этот механизм действия объясняет многие нижеприведенные метаболические эффекты.

– Омега-3 ПНЖК изменяют «текучесть» билипидного слоя мембран кардиомиоцитов и других клеток, влияя на белки натриевых (возможно и калиевых, и кальциевых) каналов и чувствительность мембранных рецепторов. При этом их препараты не обладают аритмогенным потенциалом препаратов IA-класса.

– Омега-3 ПНЖК регулируют уровень кальция в клетках посредством влияния на кальциевые каналы L-типа. Эффект изопреналина, являющегося агонистом бета-адренорецепторов и стимулирующего приток кальция в сердце, не подавляется омега-3 ПНЖК. Действие омега-3 ПНЖК сопровождается повышением экономичности работы сердца, причем сократительная функция миокарда при этом не ухудшается.

– Омега-3 ПНЖК обладают гиполипидемической активностью (устраняют гипертриглицеридемию и другие типы дислипидемий).

– Омега-3 ПНЖК подавляет синтез провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, 6 и 2), молекул адгезии и ростового фактора эндотелиальных клеток, а также стабилизирует эндогенные белки (угнетая таким образом аутоиммунный процесс).

2. Кроме структурной функции омега-3 ПНЖК выполняют регуляторную функцию, а именно, они являются субстратом для синтеза клетками биологически активных тканевых гормонов (эйкозаноидов, простаноидов, лейкотриенов, резольвина, нейропротектина – см. выше), которые регулируют важные биологические процессы: конкурентно ингибируют синтез тромбоксана A₂ и лейкотриенов (A₄, B₄, C₄, D₄ и др.); подавляют местную воспалительную реакцию, предупреждают разрыв атеросклеротической бляшки и т.п.; влияют на экспрессию молекул эндотелиальной адгезии и хемотаксиса лейкоцитов; увеличивают фибринолитическую и антиагрегантную активность; усиливают регенеративные процессы и замедляют апоптоз; а также оказывают многие другие эффекты.

Фармакокинетика. Препараты омега-3 ПНЖК назначают внутрь во время приема пищи, в дозах 1–2 и более г/сутки. ВОЗ рекомендует всем беременным

женщинам в третьем триместре беременности получать не менее 300 миллиграмм омега-3 ПНЖК ежедневно. Они хорошо проникают в разные ткани и через плацентарный барьер. Благоприятный эффект терапии проявляется уже через 3–4 месяца после начала лечения. Длительность терапевтического курса устанавливается лечащим врачом.

Препараты омега-3 ПНЖК хорошо комбинируются с сердечными гликозидами, бета-адренолитиками, блокаторами кальциевых каналов и другими лекарственными средствами, применяемыми при сердечно-сосудистой патологии.

Нежелательные эффекты: желудочно-кишечные нарушения (у 3–4% больных).

Показания к применению.

1. Хроническая сердечная недостаточность
2. Вторичная профилактика инфаркта миокарда
3. Аритмии
4. Дислипидемии (гипертриглицеридемия)

В настоящее время Омега-3 ПНЖК начали применять не только в кардиологии, но и в других областях медицины. Их использование признано перспективным у больных, страдающих сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, остеопорозом, заболеваниями с повышенным тромбообразованием, воспалительными (атопический дерматит, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, болезнь Крона, системная красная волчанка, нефропатии и т.п.) и онкологическими заболеваниями. Омега-3 ПНЖК необходимы для нормального функционирования мозга, иммунной системы и сетчатки глаз, а также для нормального развития плода.

10.19. МИОКАРДИАЛЬНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРЫ

Действие метаболических цитопротекторов направлено на оптимизацию энергопродукции и защиту клеточных структур от окислительного стресса. Они должны 1) быть низкотоксичными, 2) не оказывать прямого влияния на центральную и региональную гемодинамику, 3) совместно с препаратами системной кардиоваскулярной цитопротекции восстанавливать сократимость «гиберирующих» и «оглушенных» кардиомиоцитов.

Оптимизация энергопродукции в ишемизированном миокарде возможна за счет:

1. Сдвига баланса энергопродукции в сторону метаболизма глюкозы, с увеличением интенсивности аэробного гликолиза.

а) Увеличение снабжения миокарда глюкозой (*глюкозо-инсулиновый комплекс = ГИК*);

б) Стимуляция окисления глюкозы (*l-карнитин, гутимин* и др.);

в) Уменьшение потребления свободных жирных кислот (*милдронат* и др.);

г) Уменьшение окисления свободных жирных кислот (*триметазидин, ранолазин*).

2. Увеличение энергообмена и уменьшение интенсивности окислительного стресса.

а) Увеличение ресинтеза АТФ (*мексикор, реамберин, цитохром С* и др.);

б) Улучшение транспорта энергии (*фосфокреатин* и др.).

Цитопротекторный миокардиальный эффект при ИБС доказан только для *триметазидина МВ = предуктала МВ*. Эффективность других препаратов меньше и подтверждена только в открытых исследованиях.

ТРИМЕТАЗИДИН МВ (Предуктал МВ)

Фармакодинамика. Триметазидин замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацетил-КоА-тиолазы, что приводит к повышению окисления глюкозы и восстановлению сопряжения между гликолизом и окислительным декарбоксилированием и обуславливает защиту миокарда от ишемии. Переключение окисления жирных кислот на окисление глюкозы лежит в основе антиангинального действия препарата.

Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Препарат обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза.

Фармакокинетика. Предуктал МВ в виде таблеток с модифицированным высвобождением назначают внутрь по 1 таб. 2 раза в сутки во время приема пищи утром и вечером. Препарат быстро абсорбируется, достигая максимума в крови через 5 часов. Более 24 часов концентрация в плазме крови остается на уровне превышающем 75% концентрации, определяемой через 11 часов. Прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства препарата. Связывание с белками крови низкое, около 16%. у препарата высокий объем распределения (4,8 л/кг). Период полуэлиминации составляет примерно 7 часов. Препарат выводится из организма почками в неизменном виде.

Нежелательные эффекты: боли в животе, диарея, диспепсия, головокружение, головная боль, астения, кожная сыпь, зуд, крапивница, экстрапирамидные симптомы (дрожание, ригидность, акинезия), ортостатическая гипотензия, приливы крови к коже лица.

Показания к применению: длительная терапия ИБС, профилактика приступов стабильной стенокардии (монотерапия или в составе комбинированной терапии).

Препарат также применяют при ЛОР-заболеваниях (кохлео-вестибулярные нарушения ишемической природы – головокружение, шум в ушах, нарушение слуха) и в офтальмологии (хориоретинальные нарушения с ишемическим компонентом).

Близким к триметазидину по своей клинико-фармакологической характеристике является *Ранолазин*. Однако в отличие от триметазидина ранолазин удлиняет интервал QT, что необходимо учитывать при его использовании.

10.20. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей (ХВН) – синдром, проявляющийся нарушением венозного оттока в указанном отделе со-

судистого русла. Его развитие может быть связано с варикозной и, реже, посттромбофлебитической (последствия тромбоза глубоких вен) болезнями, а также врожденными аномалиями строения венозной системы.

Распространенность ХВН в мире у лиц в возрасте от 30 до 70 лет составляет 25–50%. В более старших возрастных группах данный синдром встречается чаще. Причем у женщин риск развития ХВН в 3–4 раза выше, чем у мужчин.

Причины, способствующие возникновению ХВН

1. Генетические дефекты (немодифицируемый фактор риска). Наличие варикоза у родителей в 3,5 раза увеличивает опасность развития ХВН у детей.

2. Длительные статические нагрузки (работа стоя, тяжелый физический труд).

3. Ожирение (индекс массы тела более 29 кг/м²).

4. Беременность. Известно, что даже одни роды увеличивают вероятность развития ХВН у женщин на 40%, вторые роды – на 50%, а при рождении третьего ребенка – на 250%.

5. Запоры.

6. Гормонзаместительная терапия.

7. Плоскостопие, перегревание ног.

8. Длительная иммобилизация ног (недостаточность мышечно-венозной помпы).

Патогенез ХВН нижних конечностей

Действие вышеперечисленных пусковых факторов приводит к развитию варикозной трансформации вен и/или нарушению венозного тонуса.

Следующим этапом является формирование рефлюкса, обратного, от сердца, движения крови по венам. В свою очередь патологический рефлюкс приводит к формированию венозной гипертензии, нарушению растяжимости венозной стенки, недостаточности клапанов, увеличению проницаемости капилляров.

Важнейшими механизмами развития ХВН являются эндотелиальная дисфункция и апоптоз клеток эндотелия. В результате повышается капиллярная проницаемость, нарушается плазменный компонент свертывающей системы крови (окклюзия и флебостаз), а также увеличивается фиксация лейкоцитов на внутренней выстилке сосудов с последующей миграцией в ткани. В интерстициальном пространстве лейкоциты начинают активный синтез «молекул агрессии» и высвобождение свободных радикалов, вызывающих асептическое воспаление, повреждение ткани и ремоделирование вен.

Клиническая симптоматика ХВН нижних конечностей

1. Боль.

2. Отек.

3. Дискомфорт, тяжесть и /или распирающие ощущения в ногах.

4. Усталость ног.

5. Парестезии (особенно вечером и ночью).

6. Кожный зуд.

7. Ночные судороги в икроножных мышцах.

Клиническая классификация ХВН нижних конечностей

Класс C1a*:	Телеангиэктазии или ретикулярные вены
Класс C1s*:	Телеангиэктазии или ретикулярные вены + симптомы ХВН
Класс C2a:	Варикозные вены
Класс C2s:	Варикозные вены + симптомы ХВН
Класс C3a:	Отек (стойкий)
Класс C3s:	Отек (стойкий) + симптомы ХВН
Класс C4a:	Пигментация, экзема, липодерматосклероз
Класс C4s:	Пигментация, экзема, липодерматосклероз + симптомы ХВН
Класс C5a:	Те же кожные изменения + зажившая язва
Класс C5s:	Те же кожные изменения + зажившая язва + симптомы ХВН
Класс C6a:	Те же кожные изменения + открытая язва
Класс C6s:	Те же кожные изменения + открытая язва + симптомы ХВН

Следует отметить, что одни и те же симптомы ХВН могут быть при любом классе варикоза, оценка их тяжести субъективна и они не специфичны.

Лечение ХВН нижних конечностей должно быть комплексным

1. Исключить модифицируемые факторы риска возникновения ХВН: не перегревать ноги, не носить обувь с высокими каблуками, избегать повышения внутрибрюшного давления, нормализовать питание и т.п.

2. Компрессионная терапия (эластические бинты, медицинский трикотаж) может быть использована у подавляющего большинства больных с ХВН.

Механизм действия данного способа лечения:

- снижение патологической венозной «емкости» нижних конечностей;
- улучшение функциональной способности недостаточного клапанного аппарата;
- активизация обратного всасывания тканевой жидкости.

Однако компрессия не влияет на венозный тонус.

3. Хирургическое лечение показано и может быть выполнено лишь только у 10–15% пациентов. Важно отметить, что у многих больных нарушения венозного тонуса или микроциркуляции сохраняются и после операции. Хирургическим способом можно воздействовать лишь на одно звено патогенеза – на венозный рефлюкс.

4. Флеботоники для системной фармакотерапии ХВН (см. табл. 1). Их выпускают в виде таблеток, капсул, растворов и назначают при появлении уже первых признаков ХВН.

* Справка: C1–6: признаки ХВН, выявленные при осмотре
a (asymptomatic): нет симптомов
s (symptomatic): есть симптомы

**Флеботоники и их активные компоненты, применяемые
при лечении ХВН нижних конечностей**

Химическое вещество	Активный компонент	Торговые названия флеботоников в РФ
α-Бензопироны	Кумарин, эскулетин, умбеллиферон, дикумарол	В РФ не зарегистрированы
γ-Бензопироны (флавоноиды)	Диосмин, гесперидин, метилхалькон, флавоноевая к-та	<i>Флебодиа 600, Детралекс, Цикло 3 форт</i>
Производные рутина	Рутозиды и гидроксирутозиды	<i>Анавенол, Венорутон, Рутин, Троксерутин, Троксевазин, Антистакс</i>
Сапонины	Эсцин, рускозиды	<i>Аэсцин, Репарил, Эскузан</i>
Пикногенолы	Лейкоцианидол, процианиды, олигомеры	<i>Эндотелон</i>
Алкалоиды	Дигидроэрготамин, дигидроэргокристин, дигидроэргокриптин	<i>Вазобрал</i>
Комбинированные (синтетические) препараты	Трибенозид, гептаминол, добезилат кальция, бензарон, нафтазон	<i>Гливенол, Гинкор-Форт, Доксиум</i>

Основные требования, предъявляемые к «идеальному» флеботонику

1. Способность влиять на все звенья патогенеза ХВН (повышать тонус вен, предотвращать эндотелиальную дисфункцию, блокировать «лейкоцитарную агрессию», защищать микроциркуляторное русло от медиаторов воспаления, благоприятно влиять на гемореологию, улучшать лимфатический дренаж и т.д.).

2. Отсутствие нежелательных эффектов при длительном применении.

3. Высокая комплаентность (простота и удобство применения, доступность).

Флеботоники помогают решить следующие задачи:

- купирование симптомов ХВН,
- предотвращение осложнений,
- предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация,
- профилактика в группах риска,
- повышение качества жизни.

Эффективность препарата зависит от способности активных компонентов растений влиять на разные звенья патогенеза ХВН нижних конечностей (см. табл. 2).

Влияние активных компонентов растений на патогенетические механизмы ХВН

Препараты	Венозный тонус	Лимфодренаж	Микроциркуляция
Кумарины	–	+	–
Рутозиды	–	+	+
Диосмин	++	++	++
Эсцин	+	+	–
Добезилат Са	–	+	+
Трибенозид	–	–	+

Как следует из данных представленных в табл. 2 наибольшей силой действия обладает Диосмин, а следовательно и препараты его содержащие Флебодиа 600 и Детралекс (см. табл. 3).

Сравнительная характеристика фармакологической активности наиболее эффективных флеботоников

Препараты	Тонус вен	Лимфодренаж	Микроциркуляция	Гемореология крови	Купирование воспаления
Флебодиа 600	+++	+++	+++	++	++
Детралекс	+++	+++	+++	++	++
Антистакс	+	+	+	?	–
Гинкор-форт	++	+	+	+	+

Однако, только Флебодиа 600 отвечает большинству требований, предъявляемых к «идеальному» флеботонику. Флебодиа 600 – высоко безопасный препарат с доказанной эффективностью, прост и удобен в применении, а также не дорог (см. табл. 4).

Флеботоники

Препарат	Действующее вещество	Комплаенс	Эффективность	Нежелательные эффекты	Стоимость 2-х мес. курса терапии
Флебодиа 600	Диосмин	1 р/д	+++	Нет	+
Детралекс	Досмин, гесперидин	2 р/д – 2 нед., затем по 2 т/утром	+++	Диспепсия, гол. боль, аллергия	++
Антистакс	Кверцетин	Утром по 2–4 капс.	+	Нет	+++
Гинкор-форт	Гинкго-билоба и др.	По 2–4 капс. 2 р/д	+	↑ АД, гепатотоксичность	++++

Флебодиа 600 с позиции доказательной медицины является одним из препаратов выбора.

Флебодиа 600 обладает вентонизирующим действием (уменьшает растяжимость вен, повышает их тонус, уменьшает венозный застой), улучшает лимфатический дренаж (повышает тонус и частоту сокращения лимфатических капилляров, увеличивает их функциональную плотность, снижает лимфатическое давление), улучшает микроциркуляцию (повышает резистентность капилляров, уменьшает их проницаемость), уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани, улучшает диффузию кислорода и перфузию в кожной ткани, обладает противовоспалительным действием. Препарат усиливает сосудосуживающее действие адреналина, норадреналина, блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбоксана.

Флебодиа 600 – это высокоочищенный диосмин. Он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, через 5 часов после приема внутрь в плазме крови достигается максимальная концентрация.

Препарат поступает во все слои стенки полых вен и подкожных вен нижних конечностей и других локализаций, с максимумом накопления через 9 часов после приема и сохраняется в течение 96 часов.

Выведение Флебодиа 600 осуществляется с мочой и калом. При этом в кишечнике коагрегированная форма диосмина включается в процесс энтеро-гепатической циркуляции за счет чего его действие пролонгируется.

Показания к применению

1. ХВН нижних конечностей; до и после операций на венах, беременным со 2-го триместра, профилактика геморроя.

Препарат назначают по 1 таблетке в день, утром; курс 2–3–6 и более месяцев.

2. Острый геморрой

Препарат назначают в течение 7 дней: первые 4 дня по 3 таблетки в день, следующие 3 дня – по 2 таблетки в день.

3. В настоящее время препарат успешно применяют и по другим показаниям: нарушение фетоплацентарного кровообращения; варикозное расширение вен малого таза у женщин; коррекция негативных флеботропных эффектов гормонозаместительной терапии у женщин; доброкачественная внутричерепная гипертензия, церебральные венозные нарушения; хронический простатит, орхоэпидидимит; постмастэктомическая лимфедема верхних конечностей; после эндопротезирования крупных сосудов; лимфедема; липедема.

Противопоказания: детский и подростковый возраст до 18 лет и повышенная чувствительность к компонентам препарата.

К сожалению, большинство других флеботоников системного действия, используемых при ХВН не имеют необходимой доказательной базы, низкоэффективны, токсичны, неудобны в приеме, рекомендованы к применению вместе с другими препаратами (Аскорудином, Пентоксифиллином и т.п.), что существенно удорожает их использование.

5. Флеботоники для местной фармакотерапии при ХВН нижних конечностей (Гепариновая мазь, Эссавен, Троксевазин, Репарил, Лиотон, Вени-

тан, Венитан форте) следует назначать лишь как дополнение к системным флеботоникам.

Основным активным началом для большинства флеботоников местного действия является гепарин, хотя некоторые мази и гели могут содержать и веноактивные препараты.

Местные препараты для облегчения симптомов ХВН нижних конечностей часто обладают охлаждающим эффектом за счет входящих в их состав ментола, спирта, эфира, т.е. отвлекающих средств.

Следует помнить также, что проникновение лекарственных веществ ограничено поверхностными слоями кожи. «Доставка» лечебной субстанции в мягкие ткани является дозозависимой и в условиях нарушенного венозного кровообращения затруднена.

Безусловно, современное лечение ХВН нижних конечностей должно быть комплексным и базироваться на рациональном сочетании при необходимости флеботоников (системных и местных) с другими лекарственными средствами, влияющими на боль, зуд, тромбы, инфекцию и т.д. Важно также комбинировать фармакотерапию ХВН нижних конечностей с компрессионными методами лечения, а если нужно и с хирургическим вмешательством, склеротерапией, лазерокоагуляцией и т.п..

Глава 11

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ

Данные препараты по скорости наступления и длительности эффекта делят на три группы.

1. Мочегонные экстренного действия: *фуросемид (лазикс, фурантрил), этакриновая кислота (урегит), буметанид (буфенокс), пиретанид (ареликс), торасемид (диувер, унат), маннит, сорбит, мочеви́на.*

Начало их эффекта от нескольких минут до одного часа, продолжительность от двух до восьми часов. Исключением является торасемид, длительность действия которого достигает 24 часов.

2. Мочегонные средней скорости и длительности действия: *гидрохлортиазид (гипотиазид, дихлотиазид), циклометиазид, мефрузид, индапамид (арифон), ксипамид (аквафор), клопамид (бринальдикс), метазолон, оксодолин (гигротон, хлорталидон), амилорид (мидамор), триамтерен (птерофен), ацетазоламид (диакарб), дихлорфенамид (даранид).*

Действие этих препаратов начинается через 1–4 часа, продолжается от 9 до 24 часов.

Следует отметить, что особое место занимают следующие препараты: 1) триамтерен, эффект которого возникает уже через 15–20 минут; 2) метазолон, индапамид (арифон), оксодолин, эффекты которых продолжают – 1, 1,5 и 3 дня соответственно.

3. Мочегонные медленного и длительного действия: *спиронолактон (верошпирон, альдактон), канреонат калия (солдактол), эплеренон.*

Начинается эффект препаратов через 2–5 дней, продолжается от 5 до 7 дней.

О силе действия мочегонных средств судят по их способности увеличивать экскрецию натрия с мочой. По этому показателю все диуретики делят на следующие.

1. «Потолочные» или мощные (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, пиретанид, торасемид, маннит, сорбит, мочеви́на, клопамид).

Перечисленные препараты тормозят реабсорбцию профильтровавшегося в клубочках натрия на 10–25% (скорость выделения мочи более 8 мл/мин).

2. Средней силы действия (гидрохлортиазид, циклометиазид, мефрузид, метазолон, ксипамид, индапамид, оксодолин).

Эти препараты тормозят реабсорбцию натрия на 5–10%.

3. Слабые (спиронолактон, канреонат калия, амилорид, триамтерен, ацетазоламид, дихлорфенамид).

Данные лекарственные средства тормозят реабсорбцию натрия менее чем на 3%.

При назначении мочегонных средств важно знать параметры кислотно-основного состояния в крови больного и как данный диуретик способен их изменить.

По влиянию на вышеназванный параметр диуретики делят на:

- препараты (ацетазоламид, дихлорфенамид), прием которых сопровождается выраженным метаболическим ацидозом;
- препараты (амилорид, триамтерен, спиронолактон, канреонат калия), при длительном введении высоких доз которых возникает умеренный метаболический ацидоз;
- препараты (все остальные), вызывающие умеренный метаболический алкалоз при длительном лечении высокими дозами.

Критерии эффективности и безопасности применения мочегонных средств

1. *Лабораторные*: определение показателей экскреции электролитов с мочой и плазменных величин калия, натрия, магния, хлора и кальция; измерение концентрации креатинина мочево́й кислоты, сахара, холестерина и параметров кислотно-основного состояния в организме больного (рН, рСО₂, рО₂, SB, BB, BD, BE); определение гематокрита.

2. *Инструментальные*: ЭКГ (отрицательный зубец Т и расширение комплекса QRS свидетельствует о возникшей гипокалигемии); определение показателей функций внешнего дыхания.

3. *Клинические*: измерение суточного диуреза (количество мочи должно увеличиваться не более чем в 2 раза, иначе возникает опасность гиперкоагуляции); измерение артериального давления (оно может снизиться); ежедневная регистрация массы тела больного (снижение может быть не более 1 кг в сутки; при переходе на поддерживающую терапию вес не должен меняться); ликвидация отеков, при анасарке и асците — измерение окружностей голеней и живота; исчезновение симптомов развившегося отека легких (при острой левожелудочковой недостаточности).

При применении мочегонных средств их эффект может быть недостаточен или может ослабевать в течение терапии. Ниже перечислены общие и чаще встречающиеся причины рефрактерности к диуретической терапии.

1. *Гипонатриемия*, возникающая в ходе лечения мочегонными средствами или вследствие экстраренальных потерь натрия. В этом случае необходимо уменьшить прием жидкости больным; восполнить потерянный натрий, добавляя его к пище; использовать прерывистые курсы мочегонных препаратов или минимальные их рабочие дозы.

2. *Гипоальбуминемия*, возникающая при нефротическом синдроме, заболеваниях печени, дистрофии и т. п. Она нарушает транспорт диуретиков, влияющих на канальцы почек. В этом случае необходимо либо увеличить дозу препаратов, либо произвести трансфузию концентрированного раствора альбумина, либо назначить осмотические мочегонные средства.

3. *Гиперальдостеронизм*, возникающий при длительном использовании диуретиков, естественных глюкокортикоидов и минералокортикоидов или являющийся следствием основного заболевания (правожелудочковой или тотальной сердечной недостаточности, цирроза печени, артериальной гипертензии и т. п.). В этом случае необходимо комбинировать мочегонные препараты со спироно-

лактоном или вводить препараты калия (калия хлорид, аспаркам/панангин и другие).

4. *Ренальная стадия острой почечной недостаточности или сердечная недостаточность IV функционального класса* (одышка в покое). Это — варианты абсолютной рефрактерности к мочегонным средствам. В этом случае необходимо использовать методы экстракорпоральной ультрафильтрации.

Характеристика отдельных групп препаратов

11.1. ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

К осмотическим диуретикам относят: маннит, сорбит, мочевины.

Фармакодинамика. Препараты повышают осмотическое давление в плазме крови, что приводит к извлечению воды из отечных тканей, к увеличению объема циркулирующей крови («отеку крови»). В результате увеличивается кровоток в клубочках почек, что сопровождается большей фильтрацией, а также кровоток в перитубулярном пространстве, что сопровождается нарушением работы противоточно-поворотной системы петли Генле. Следствием последнего является уменьшение пассивной реабсорбции натрия и хлора в восходящем колене петли Генле.

Попав в нефрон, препараты плохо реабсорбируются, их концентрация и осмотическое давление мочи в канальцах по мере продвижения в дистальном направлении возрастают; это нарушает концентрационную функцию нефрона, задерживает реабсорбцию воды и ионов натрия. В результате увеличивается их выведение.

Кроме того, возрастание объема циркулирующей крови вызывает усиление выработки специальными клетками правого предсердия и печенью натрийуретического фактора, нарушающего реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах и уменьшающего секрецию альдостерона, что тормозит реабсорбцию натрия в дистальном отделе нефрона.

Из перечисленных осмотических мочегонных средств наиболее часто применяют маннит. Другие препараты действуют слабее и имеют более короткую продолжительность эффекта. Кроме того, мочевины опасно назначать больным с нарушенной функцией почек и/или печени.

Фармакологические эффекты: увеличение диуреза; повышение артериального давления (из-за возросшего объема циркулирующей крови).

Фармакокинетика. Препараты вводят внутривенно струйно, медленно (но не капельно!). Маннит плохо (около 10%) проникает в клетки тканей, он практически полностью остается в кровеносном русле. Мочевина и сорбит довольно быстро поступают в клетки. При этом мочевины очень медленно биотрансформируются, повышают осмотическое давление в тканях и этим привлекают жидкость из кровеносного русла (эффект рикошета). Сорбит, наоборот, быстро и практически полностью в тканях превращается в гликоген, что снижает его эффективность.

В раннем детском возрасте (до 3–4 месяцев) элиминация маннита осуществляется медленнее, чем у более старших детей, в связи с чем «высушивающее» действие маннита у них сильнее выражено и более длительно.

Нежелательные эффекты. *Головная боль, тошнота, рвота;* при попадании препаратов под кожу возникают *болезненные кровоизлияния и некроз тканей;* повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера для лекарственных веществ и билирубина, что может вызвать развитие *билирубиновой энцефалопатии и кровоизлияний;* эффект рикошета и повышение уровня остаточного азота в крови при применении мочевины.

Показания к применению

1. *Профилактика развития или ликвидация отека мозга.* Следует отметить, что **если отек мозга является следствием травмы черепа, воспаления ткани мозга или его оболочек, то осмотические диуретики не применяются,** так как из-за нарушенной функции гематоэнцефалического барьера не создается разница осмотического давления в крови и спинномозговой жидкости. Опасно назначать эти препараты при отеке мозга у новорожденных из-за недостаточности их гистогематических барьеров.

2. *Токсический отек легких,* возникший после воздействия на них бензина, керосина, скипидара, формалина и т. п. Необходимо подчеркнуть, что **если причиной отека легких явилась сердечная недостаточность, то применять данные препараты нельзя,** так как привлекая жидкость из тканей в кровеносное русло они увеличивают нагрузку на сердце.

3. *Отек гортани.*

4. *Глаукома* (во время криза или для предоперационной подготовки больных).

5. *Отравления лекарственными веществами* (барбитуратами, салицилатами, сульфаниламидами, ПАСК, борной кислотой и т. п.); ядами, вызывающими гемолиз эритроцитов (уксусной или щавелевой кислотами, антифризами); при переливании несовместимой крови. В этих случаях особое значение имеет свойство маннита подщелачивать мочу, что приводит, во-первых, к диссоциации многих из перечисленных веществ, являющихся слабыми кислотами, снижая их реабсорбцию в канальцах почек, а во-вторых, к предупреждению выпадения в осадок белков, гемоглобина, а значит, к снижению опасности закупорки почечных канальцев и развития анурии.

В случаях острой задержки жидкости в организме больного при отравлении нестероидными противовоспалительными средствами только маннит может оказаться эффективным для увеличения диуреза, так как петлевые диуретики (фуросемид и др.) будут неэффективны (см. ниже).

При отравлениях, если возникает кардиотоксический эффект, применять осмотические диуретики нельзя(!).

6. *Шок, ожог, сепсис, перитонит, остеомиелит.* В этих случаях осмотические диуретики улучшают выведение токсических веществ, способствуют повышению сниженного артериального давления.

Следует отметить, что осмотические мочегонные средства можно назначать только в преренальную стадию острой почечной недостаточности. При этом доза препаратов считается адекватной, если дает прирост диуреза не менее чем 50 мл на 1 м² поверхности тела в час. У больных в олигурическую фазу острой почечной недостаточности может быть задержка маннита или других осмотических диуретиков в кровотоке. Это приводит к выраженному обезвоживанию

организма, в частности мозга. У больных отмечают несоразмерное со степенью уремии угнетение центральной нервной системы (сонливость, заторможенность, кома и резкая гипонатриемия).

11.2. «ПЕТЛЕВЫЕ» ДИУРЕТИКИ

К данной группе мочегонных средств относят: фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, пиретанид, торасемид.

Фармакодинамика. Названные диуретики начинают оказывать свое действие только после их попадания в первичную мочу путем секреции в проксимальных канальцах; поскольку секреторная активность нефронов у новорожденных и детей возникает медленнее, чем у более старших детей и взрослых. **Препараты расслабляют гладкую мускулатуру сосудов, в частности повышают почечный кровоток за счет увеличения синтеза простагландинов (I_2 , E_2) в эндотелиальных клетках сосудов.** Это приводит к нарушению работы противоточно-поворотной системы петли Генле и повышению клубочковой фильтрации, что способствует усилению мочегонного эффекта.

Кроме того, данная группа диуретиков за счет прямой блокады сульфгидрильных групп ферментов в эпителиальных клетках восходящей части петли Генле угнетает процессы энергообразования (окислительное фосфорилирование и гликолиз), что понижает активную реабсорбцию ионов натрия, хлора и частично калия. В этом же отделе нефрона препараты тормозят процесс активной реабсорбции магния, увеличивая его выведение с мочой. Снижение уровня магния в плазме крови приводит к уменьшению продукции паратгормона, что сопровождается снижением реабсорбции кальция.

Препараты усиливают выделение из организма солей и воды за счет их способности ингибировать карбоангидразу и электронейтральную помпу. Последняя принимает участие в обмене органических и неорганических анионов на ионы натрия, калия и хлора в восходящей части петли Генле на апикальной мембране.

Этакриновая кислота конкурирует с антидиуретическим гормоном за рецепторы на эпителии в собирательных трубках почек.

Торасемид имеет ряд важных отличий от фуросемида. Так у торасемида: более плавно развивается эффект и больше его продолжительность, меньше выраженность увеличения экскреции калия, меньше риск метаболических нарушений, обладает способностью блокировать эффекты альдостерона.

Фармакологические эффекты: увеличение диуреза; понижение тонуса сосудов (в основном вен), уменьшение преднагрузки на сердце*; повышение по-

* Следует помнить, что изменение преднагрузки (давление в предсердиях) весьма существенно сказывается на сердечно-сосудистой деятельности. Если давление наполнения снижается ниже 15 мм рт. ст., то возникает нежелательное уменьшение сердечного выброса (особенно для пациентов с сердечной недостаточностью, которая у них частично компенсируется увеличением сокращений сердца по закону Франка-Старлинга). Преднагрузка выше чем 20–25 мм рт. ст. вызывает застой в легких.

чечного кровотока и клубочковой фильтрации; увеличение выведения с мочой магния (первично) и кальция (вторично).

Фармакокинетика. Препараты вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно) или принимают внутрь утром натощак. Они хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, биоусвоение составляет 60–70%. В крови «петлевые» диуретики связываются с белками более чем на 95%. Биотрансформация осуществляется в печени за счет образования парных соединений с глюконовой кислотой. Экскретируются препараты почками путем фильтрации и канальцевой секреции (75%) и частично печенью с желчью. При острой и хронической почечной недостаточности почечный клиренс данных диуретиков уменьшается, но возрастает их выведение кишечником. Период полуэлиминации из крови колеблется от 30 до 90 минут. **Кратность назначения 1 (2) раза в сутки.**

Взаимодействие. «Петлевые» мочегонные можно комбинировать с другими диуретиками (например, с триамтереном или амилоридом; есть готовые комбинации – *фрусемид и др.*); с антигипертензивными средствами; с препаратами для лечения сердечной недостаточности.

Препараты данной группы нельзя одновременно назначать с ото- и нефротоксичными препаратами (усиление нежелательных реакций), а также с нестероидными противовоспалительными средствами первого поколения (фармакодинамический антагонизм). При взаимодействии с лекарственными средствами, интенсивно связывающимися с белком (непрямые антикоагулянты, клофибрат и другие), происходит вытеснение диуретиков из связи с альбуминами и ослабление их эффектов.

Нежелательные эффекты

1. *Артериальная гипотензия, ортостатические явления.*
2. *Обезвоживание организма («высушивающий» эффект) может привести к сгущению крови и тромбозу.*
3. *Гипонатриемия (норма натрия в плазме крови 135–150 ммоль/л)* в суточной моче, которая примерно равна суточному потреблению натрия может приводить к поражению центральной нервной системы. Она сопровождается следующими симптомами: головной болью, головокружением, анорексией, тошнотой, рвотой, диареей, слабостью, появлением характерного «вкуса медной пуговицы» во рту и т. д.*

При уровне натрия менее 110 мМ/л усугубляется набухание клеток, в том числе в ЦНС, что проявляется дезориентацией, сонливостью, психической «загруженностью», в острых тяжелых случаях следует аритмия, миоклонус, судороги и кома.

* При нормальном питании взрослый человек получает около 10 г натрия хлорида в день (в 1 г соли содержится около 17 ммоль натрия). Известно, что при уменьшении потребления натрия хлорида с пищей до 5 г происходит снижение систолического артериального давления в среднем на 4–6 мм рт. ст. Эффективность выполнения диетических требований может быть проконтролирована путем измерения экскреции натрия.

Важно подчеркнуть, что быстрая корреляция гипонатриемии (как впрочем и гипернатриемии) недопустима (!). Она вызывает поражение миелина с последующей вакуолизацией аксонов при относительной сохранности осевых цилиндров. Чаще развивается центральный миелиноз варолиевого моста, который рентгенологически напоминает нарушения, обнаруживаемые при рассеянном склерозе, деменции, энцефалите (снижение плотности ткани моста), однако без перивентрикулярных поражений. Максимально интенсивно коррекцию децизии по натрию следует проводить гипертоническими натрийсодержащими растворами из расчета 12 ммоль/л/сут.

4. *Гипокалиемия* (норма калия в плазме крови 3,5–5,5 ммоль/л) сопровождается следующими симптомами: слабостью, усталостью, депрессией, безразличием к окружающему, анорексией, запором, тошнотой, рвотой, парестезией, судорогами икроножных мышц, полиурией, мышечной слабостью, рабдомиолизом, метаболическим алкалозом, нарушением сердечной деятельности – атриальные и вентрикулярные экстрасистолы и повышение чувствительности к сердечным гликозидам (на ЭКГ: снижение интервала S–T, инверсия волны T, появление U-волны, реже — расширение комплекса QRST).

5. *Гипомагниемия* (норма магния в плазме крови 0,8–0,99 ммоль/л) и *гипокальциемия* (норма кальция в плазме крови 2,39–3,0 ммоль/л) сопровождаются следующими симптомами*: болями в сердце, судорожными сокращениями, аритмиями, депрессией, нарушениями со стороны свертывающей системы крови, уро- и холелитиазом (последний можно предотвратить одновременным приемом гидрохлортиазида).

6. *Гипохлоремический* (норма хлора в плазме крови 95–110 ммоль/л) *алкалоз* возникает только при длительном применении, так как его появление компенсируется незначительным ингибированием карбоангидразы. Для уменьшения алкалоза назначают аммония хлорид или калия хлорид (последний лучше, так как он одновременно устраняет недостаток калия в организме). Гипохлоремический алкалоз может привести к печеночной коме.

7. *Гиперурикемия* возникает как следствие нарушения препаратами секреции мочевой кислоты в просвет канальца (диуретики конкурируют с мочевой кислотой за транспортные системы) и уменьшение объема мочи. Появляется опасность *артралгий, хронической нефропатии, ятрогенной подагры*. К применению урикозурических (пробенецида, сульфинпиразона) и урикодепрессивных (аллопуринола) средств следует прибегать только в тех случаях, когда уровень мочевой кислоты в крови начинает превышать 6,8 мг/100 мл у мужчин и 7,5 мг/100 мл у женщин.

8. Повышение концентрации глюкозы в крови (так как «петлевые» диуретики подавляют секрецию инсулина). При появлении «глюкозурии» мочегонные средства следует отменить.

9. «*Фуросемидзависимая почка*» – результат длительного применения «петлевых» диуретиков.

* Симптомы недостатка магния и кальция часто не отграничены, так как в большинстве случаев они существуют одновременно.

10. *Ототоксичность*. Важно отметить, что при комбинировании этих мочегонных с другими ототоксичными средствами, а также при наличии у больного отита, менингита, почечной недостаточности возникает необратимая патология органов слуха.

Показания к применению. «Петлевые» диуретики используют *для ликвидации острой и хронической сердечной недостаточности*. При хронической сердечной недостаточности предпочтение отдают препаратам с пролонгированным действием — *торасемиду или пиретаниду*. Диуретики применяют начиная со IIа стадии, ПФК по NYHA. Причем их следует назначать регулярно, а не 1 раз в несколько дней; в противном случае отмечают прогрессирование заболевания и существенно страдает качество жизни пациента. *Торасемид наиболее эффективно из мочегонных средств замедляет прогрессирование хронической сердечной недостаточности и улучшает прогноз больных*. Эти же препараты чаще применяют у больных с *гипертонической болезнью*. При *гипертоническом кризе* назначают *фуросемид или этакриновую кислоту*.

Препараты эффективны *при отеке легких и мозга любого генеза*. При отеке мозга на фоне менингита резко увеличивается концентрация антидиуретического гормона в крови, поэтому препаратом выбора следует считать *этакриновую кислоту*, которая конкурирует с названным гормоном за его рецепторы.

Мочегонные данной группы эффективны *при острой и хронической почечной недостаточности*. Причем препараты можно назначать в любую фазу почечной недостаточности (!). Они эффективны при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин (в норме этот показатель составляет 120–130 мл/мин), что отмечают при выраженной сердечной и почечной недостаточности. Однако при нефритической и нефротической формах острого гломерулонефрита из-за гипоальбуминемии снижена диуретическая реакция, поэтому их вводят в большей дозе.

Отравления диализабельными ядами с малым объемом распределения являются показанием для использования «петлевых» диуретиков, даже в случае поражения сердечной мышцы.

Наконец, эти препараты вводят *при эссенциальной гиперкальциемии и при гиперкальциемии, возникшей на фоне передозировки витамина D*.

Следует отметить, что этакриновая кислота, в отличие от других «петлевых» диуретиков, является препаратом не сульфаниламидной структуры, поэтому ей отдают предпочтение у больных с идиосинক্রазией к лекарствам, имеющим такую структуру. К числу таких препаратов относят и пероральные антидиабетические, и противомикробные сульфаниламидные средства.

11.3. ТИАЗИДЫ

К тиазидным мочегонным средствам относят: *гидрохлортиазид, циклометиазид, мефрузид, индапамид (арифон)*, клопамид, метазолон, оксодолон*.

* Индапамид по химическому строению относят к нетиазидным сульфонидамидам. Его называют тиазидоподобным препаратом.

Фармакодинамика. Эти препараты активно секретируются в просвет нефрона клетками проксимальных канальцев, после чего они тормозят в них активную реабсорбцию ионов натрия и хлора. В дистальных извитых канальцах почек тиазиды, конкурируя за места связывания ионов хлора на внутренней поверхности канальцев, угнетают транспорт натрия и хлора. Они слегка снижают активность карбоангидразы, что также влечет за собой уменьшение активной реабсорбции натрия и увеличения выведения бикарбонатов и фосфатов. Повышенное содержание натрия в конечной моче активирует механизм возврата натрия в собирательных трубочках и ответное интенсивное выведение калия с мочой.

Тиазиды увеличивают реабсорбцию ионов кальция в канальцах почек, что приводит к гиперкальциемии (и гипокальциурии), которая тормозит секрецию паратгормона окощитовидной железой. Недостаток паратгормона нарушает процесс активной реабсорбции ионов магния в петле Генле, поэтому увеличивается выведение магния с мочой, особенно при длительном применении препаратов.

Фармакологические эффекты: увеличение диуреза; незначительное понижение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока (эффект высвобождения ренина)*; уменьшение выведения с мочой кальция (первично) и увеличение экскреции магния (вторично).

Фармакокинетика. Препараты назначают внутрь утром натощак. Они хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта и их биоусвоение составляет 60–80%. Связывание с белками крови колеблется от 40 до 65%. Тиазиды хорошо проникают в разные ткани, особенно большой объем распределения у индапамида и оксодолина. Период полуэлиминации из крови гидрохлортиазида, циклометиазида и мефрузида 6–10 часов. Кратность их назначения 1–2 раза в сутки. Период полувыведения и длительность действия других тиазидов больше (см. выше). Препараты практически не подвергаются биотрансформации, они выводятся почками в неизменном виде. При острой и хронической почечной недостаточности возрастает период полуэлиминации тиазидов и снижается их эффективность, так как в результате накопления препаратов в организме происходит существенное снижение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока.

Взаимодействие. В сочетании с другими диуретиками тиазиды вызывают более сильный мочегонный эффект. Комбинация их с калия хлоридом и калийсберегающими препаратами считается всегда целесообразной, так как при этом снижается вероятность развития гипокалиемии. Выпускают и уже готовые препараты (*триампур* и *модуретик*), содержащие гидрохлортиазид и калийсберегающие мочегонные средства – триамтерен и амилорид, соответственно. Однако следует иметь в виду, что в силу различий фармакодинамики и фармакокинетики салуретики и калийсберегающие препараты целесообразно назначать по отдельности с интервалом в 2–3 часа, применяя вначале калийсберегающие средства. Одновременное назначение тиазидов с антиги-

* Индапамид в отличие от тиазидных диуретиков оказывает сосудорасширяющее действие.

пертензивными средствами используется для лечения гипертонической болезни.

Однако тиазиды увеличивают опасность возникновения интоксикации сердечными гликозидами; усиливают гипокалиемию, возникшую при назначении глюкокортикоидов и гипогликемизирующих средств; потенцируют эффекты антидеполяризующих миорелаксантов и барбитуратов (снотворное действие); усиливают токсичность ацетилсалициловой кислоты, снижая ее экскрецию.

Нежелательные эффекты

1. *Гипокалиемия* (симптомы, ее сопровождающие, см. выше). Это осложнение чаще всего возникает при назначении именно тиазидов. Врач должен контролировать уровень калия в крови. Для предупреждения возникновения или коррекции гипокалиемии осуществляют следующие мероприятия: прерывистое назначение тиазидов, комбинирование их с препаратами калия (например, назначают быстро растворяющиеся *Сандо-К* или медленно высвобождающиеся *Слоу-К* таблетки) или с калийсберегающими диуретиками, ограничение натрия в пище, использование обогащенных калием продуктов (изюма, урюка, цитрусовых, банан и т. п.). В фруктах калий находится в виде бикарбоната или цитрата (а не хлорида) и может быть полноценной заменой только у больных с отсутствием дефицита хлоридов, например при гиперхлоремическом ацидозе. В одном апельсине среднего размера или банане содержится 7–8 ммоль калия. Суточная потребность в калии составляет 60–120 ммоль. Запасы калия восстанавливаются в организме не ранее, чем через 4–6 суток после отмены тиазидов.

2. *Гиперкальциемия*, отложение кальция в стенках сосудов и мягких тканях.

3. *Гиперлипидемия* способствует развитию атеросклероза.

4. Другие осложнения (*гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, снижение устойчивости к глюкозе**, *гипохлоремический алкалоз, артериальная гипотензия*) уже упоминались в предыдущем разделе.

Показания к применению

1. **Хроническая сердечная недостаточность.** В случае снижения клиренса эндогенного креатинина меньше 30 мл/мин необходимо перейти от тиазидов к «петлевым» диуретикам, так как диуретический эффект тиазидов у таких больных снижен. Тиазиды назначают в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента; при их сочетании с сердечными гликозидами увеличивается опасность отравления последними. Применение «чистых» тиазидов существенно улучшает качество жизни, но уменьшает ее продолжительность, так как препараты вызывают серьезные метаболические нарушения (см. выше).

2. **Гипертоническая болезнь и симптоматическая артериальная гипертензия.** При длительном назначении препаратов данной группы развивается атеросклероз и ятрогенная подагра, понижается толерантность к глюкозе и т. д. По-

* Индапамид в отличие от тиазидных диуретиков не снижает устойчивость к глюкозе, поэтому его можно назначать в качестве антигипертензивного средства при диабетической нефропатии.

этому длительное использование тиазидов при данной патологии весьма ограничено. **Исключением является индапамид (арифон)**, который избирательно накапливается в сосудистой стенке благодаря выраженным липофильным свойствам и подобно антикальциевым препаратам расширяет кровеносные сосуды за счет прямого сосудорасширяющего действия (точно механизм действия не известен). Кроме того, этот препарат обладает антиагрегационной активностью и вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка. Индапамид практически не вызывает метаболических нарушений и синдрома отмены. Большинство больных с почечной недостаточностью чувствительны к нему и хорошо его переносят. Гипотензивный эффект индапамида проявляется только при исходно повышенном артериальном давлении, развивается к концу первой недели и достигает максимума через 3 месяца систематического приема. Следует подчеркнуть, что суточный объем мочи при лечении индапамидом существенно не изменяется, что особенно важно для амбулаторных больных.

Тиазиды могут быть препаратами выбора при лечении больных с артериальной гипертензией (или с хронической сердечной недостаточностью) в сочетании с гипопаратиреозом или мочекаменной болезнью, так как они подавляют выведение кальция.

3. *Идиопатическая кальциурия, уролитиаз* (оксалатные камни в мочевыводящих путях).

4. *Несахарный диабет* (нефрогенная форма). Тиазиды увеличивают чувствительность рецепторов в собирательных трубочках нефрона к антидиуретическому гормону.

5. *Отеки*. При тяжелых заболеваниях почек* тиазиды не применяют в связи с возможным снижением клубочковой фильтрации и почечного кровотока под их влиянием; исключением является индапамид (арифон).

К группе тиазидовых мочегонных средств относят и **КСИПАМИД (АКВАФОР)**, однако точка приложения действия этого препарата – перитубулярная часть начального отдела дистального канальца. Таким образом, механизм действия ксипамида отличается от такового у тиазидов, несмотря на их структурное сходство. Ксипамид не оказывает действия на почечную гемодинамику и скорость клубочковой фильтрации. Он эффективен даже при терминальной почечной недостаточности (!).

Фармакокинетика. Ксипамид назначают внутрь утром после завтрака. Таблетку нельзя разжевывать, ее запивают небольшим количеством жидкости. Препарат почти полностью всасывается. Абсолютная биологическая доступность около 73%. Максимальная концентрация в крови возникает через 1 час; связывание с белком достигает 99%.

Биотрансформация осуществляется в небольшом проценте в печени путем глюкуроноидации. Экскреция препарата в неизменной (40%) и измененной форме производится почками. При снижении функции почек время полувыведения увеличивается до 9 часов (в норме $t_{1/2}$ равен 7 часам), а при циррозе печени – остается почти без изменений.

* Содержание креатинина в крови более 25 мг/л или 220 ммоль/л.

Взаимодействие. Ксипамид можно комбинировать с другими антигипертензивными средствами. Следует отметить, что антигипертензивный и диуретический эффекты могут уменьшаться при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов I поколения, например, индометацина).

При наличии дефицита калия и/или магния токсическое действие сердечных гликозидов может усиливаться, в особенности при одновременном применении ксипамида и препаратов, вызывающих потерю калия и магния, т. е. других калийуретических мочегонных, кортикостероидов, слабительных (при хроническом злоупотреблении), амфотерицина В, карбеноксолон и т. п.

Сочетанное использование ксипамида с литием усиливает кардио- и нейротоксичность последнего; с недеполяризующими миорелаксантами увеличивает нервно-мышечную блокаду этими препаратами.

Показания к применению. *Артериальная гипертензия и отечный синдром при сердечной недостаточности, болезнях почек и циррозе печени.*

Важно, что синдром отмены после окончания терапии ксипамидом не возникает.

11.4. КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

К данной группе диуретиков относят: *триамтерен, амилорид, спиронолактон, канреонат калия.*

ТРИАМТЕРЕН И АМИЛОРИД

Фармакодинамика. Эти препараты являются неконкурентными антагонистами альдостерона. Они блокируют пассивный транспорт натрия и калия через апикальную мембрану эпителия дистальных канальцев почек.

Фармакологические эффекты: уменьшение выведения калия с мочой; незначительное увеличение диуреза.

Фармакокинетика. Препараты назначают через рот после еды. Они хорошо всасываются, их биоусвоение составляет 50–70% для триамтерена и 90% для амилорида. Связывание с белками плазмы крови более 80%.

Биотрансформации подвергается в основном триамтерен (90%), амилорид в значительно меньшей степени. Триамтерен выводится главным образом печенью в измененном виде, поэтому его не рекомендуют применять у больных с патологией данного органа. Амилорид экскретируется в неизменном виде с мочой, поэтому его не назначают при почечной недостаточности. Период полуэлиминации из крови для триамтерена 1,5–2,5 часа, для амилорида 2–4 часа. Кратность назначения 1–2 раза в сутки.

Взаимодействие. Положительный эффект комбинации триамтерена или амилорида с другими мочегонными средствами рассмотрен выше. Опасно их сочетание с препаратами калия.

Нежелательные эффекты

1. *Гиперкалиемия и метаболический ацидоз*, особенно часто возникающие у больных с почечной недостаточностью (клубочковая фильтрация меньше 50 мл/мин)*.

2. Триамтерен является птериридиновым соединением, близким по химической структуре фолиевой кислоте, поэтому он конкурирует с ней за фолатредуктазу, фермент, превращающий фолиевую кислоту в фолеиновую, вследствие этого возникают *симптомы, характерные для данного гиповитаминоза* (см. гл. 4).

3. *Тошнота, рвота, головная боль, гипонатриемия, артериальная гипотензия, гипергликемия, гиперурикемия* – эти осложнения очень редко сопровождают прием данных препаратов.

Показания к применению

Истинные калийсберегающие мочегонные средства работают вне гиперальдостеронизма и имеют только вспомогательное значение. Их чаще используют с другими диуретиками для устранения *гипокалиемии и метаболического алкалоза*. При почечной недостаточности их применять не следует.

СПИРОНОЛАКТОН И КАНРЕОНАТ КАЛИЯ

Фармакодинамика. Вскоре после введения препаратов (через 1–2 часа) происходит ингибирование Na^+ , K^+ -АТФазы на базальной мембране в дистальном отделе нефрона и зависимой от нее секреции ионов калия в его просвет (уменьшается число и проходимость калиевых каналов в апикальной мембране эпителиальных клеток). В результате снижается выведение калия с мочой.

Позднее возникает ингибирование синтеза фермента пермеазы, зависящего от активности альдостерона. Данный фермент способствует реабсорбции натрия в дистальных канальцах. Следует заметить, что пермеаза, синтезированная до на-

*Симптомы и признаки гиперкалиемии: боли в животе, мышечная слабость, металлический привкус во рту, спазмы и колики в животе, диарея, скованность и парестезии в руках и ногах, изменения на ЭКГ (брадиаритмия, высокий заостренный зубец Т, снижение амплитуды зубца Р, удлинение интервала Р–R, расширение комплекса QRS). Следует подчеркнуть, что в отличие от других расстройств, которые на ЭКГ могут сопровождаться пикообразным высоким зубцом Т, при гиперкалиемии интервал QT не удлинен. Однако иногда симптомы отсутствуют вплоть до внезапного нарушения атриовентрикулярной или вентрикулярной проводимости с мерцанием желудочков или асистолией (остановкой сердца). При выраженной гиперкалиемии развивается внеклеточный ацидоз, поэтому внутривенно вводят натрия гидрокарбонат (40–160 ммоль), его введение повторяют через несколько минут, если не исчезли изменения на ЭКГ. Кроме того, внутривенно вводят 20% раствор глюкозы в объеме 300–500 мл с добавлением инсулина (1 ЕД/3 г глюкозы). При значительных изменениях на ЭКГ для устранения эффектов калия на миокард внутривенно вводят 10% раствор кальция глюконата в объеме 10 мл, при необходимости введение повторяют через несколько минут. Следует помнить, что соли кальция нельзя смешивать с натрия гидрокарбонатом, так как кальций при этом выпадает в осадок. Разумеется, у этих больных высокоэффективен диализ. При гиперкалиемии можно использовать внутрь или в клизмах смолу полистирена сульфоната, которая препятствует всасыванию калия, не только поступающего с пищей, но и секретированного слизистой оболочкой кишечника.

значения препарата, продолжает функционировать еще несколько суток (в зависимости от интенсивности гиперальдостеронизма). Препараты являются антагонистами альдостерона и оказывают свое небольшое мочегонное действие только (!) при первичном или вторичном гиперальдостеронизме (о наличии последнего свидетельствует накопление жидкости в брюшной и плевральной полостях, перикардальной сумке и т. п.).

Одновременно они ограничивают поступление натрия в сосудистую стенку, понижая ее чувствительность к сосудосуживающим веществам.

Следует отметить, что конкурируя за рецепторы с альдостероном, данные лекарственные средства препятствуют в сердце активации фибробластов, что приводит к понижению синтеза коллагена, роста коллагенового матрикса и развития интерстициального миокардиального фиброза; к уменьшению «жесткости» левого желудочка; а в конечном счете к остановке прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Фармакологические эффекты: уменьшение выведения калия с мочой; очень небольшое увеличение диуреза; уменьшение постнагрузки на сердце.

Фармакокинетика. Канреонат калия вводят внутривенно, а спиронолактон назначают внутрь после еды. Всасываемость спиронолактона большая – 90%, однако в связи с высоким уровнем метаболизма в печени при первом прохождении биодоступность его очень индивидуальна и колеблется от 30% до 70%. Связь препаратов с белком – более 90%. У них очень небольшой объем распределения – примерно 0,05 л/кг.

В печени спиронолактон превращается в несколько активных метаболитов, из них основным является канренон, обладающий 70% активности спиронолактона.

Выводится спиронолактон с мочой (50%) и с желчью (50%) в основном в виде метаболитов. Канреонат калия и метаболит спиронолактона – канренон экскретируются главным образом почками (более 75%), поэтому при почечной недостаточности происходит их кумуляция, что увеличивает опасность возникновения гиперкалиемии. Период полуэлиминации из крови для спиронолактона и канреоната калия колеблется от 10 до 35 часов. Кратность назначения 2–4 раза в сутки.

Взаимодействие. Данные препараты можно комбинировать с другими мочегонными средствами (есть готовые комбинации — лазилактон и др.) и сердечными гликозидами. Противопоказано одновременное их применение с калия хлоридом или панангином/аспаркамом.

Нежелательные эффекты. *Гиперкалиемия и метаболический ацидоз, особенно часто возникающие у больных с почечной недостаточностью; у мужчин – гинекомастия, импотенция; у женщин – вирилизация, нарушение менструального цикла; редко – общая слабость, сонливость, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, гипонатриемия, кожные сыпи, холестаза, тромбоцитопения.*

Показания к применению. *Первичный гиперальдостеронизм (синдром Ко-на); конституциональный гиперальдостеронизм у детей первых лет жизни; вторичный гиперальдостеронизм, возникшей на фоне хронической сердечной недостаточности, цирроза печени, нефротического синдрома, гипертонической болезни или длительного назначения других мочегонных средств и т. п.*

На фармацевтическом рынке России существует первый селективный блокатор альдостероновых рецепторов – **Эплеренон** (*Инспра*). По химической структуре – это 9-альфа,11-альфа-эпоксидериват спиронолактона.

Преимущества эплеренона перед спиронолактоном следующие: 1) более длительное и сильное связывание с минералокортикоидными рецепторами (поэтому более высокая эффективность и продолжительность действия); 2) низкое сродство к прогестероновым и андрогеновым рецепторам (поэтому меньшая частота нежелательных эффектов – гиперкалиемии, гинекомастии, эректильной дисфункции, вагинальных кровотечений и лучшая переносимость).

Эплеренон назначают внутрь 1-2 раза в сутки, пиковая концентрация в крови возникает через 1,5 часа, связывание с белками плазмы крови составляет 50%. Период полужизни колеблется от 4 до 6 часов. Эплеренон метаболизируется цитохромом CYP3A4 в печени. Концентрация препарата может возрастать при совместном применении с кетоконазолом, эритромицином, верапамилом. Эплеренон не влияет на другие системы цитохромов, поэтому при совместном применении с лозартаном, амиодароном, метопрололом, симвастатином и другими препаратами, метаболизирующимися печенью, не требуется коррекции дозировок. Не выявлено и межлекарственного взаимодействия с варфарином, дигоксином, оральными контрацептивами.

При лечении эплереноном может наблюдаться увеличение уровней триглицеридов, общего холестерина, креатинина, а также печеночных трансаминаз. Все эти эффекты дозозависимы. Явлений передозировки препарата не описано.

Эплеренон применяют дополнительно к другим препаратам для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности ФК III-IV (у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в качестве средства вторичной профилактики). Препарат необходимо титровать начиная с малой дозы. Средняя доза составляет 25–50 мг в сутки.

11.5. ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

К данной группе лекарственных средств относят: **ацетазоламид и дихлорфеналмид**.

Фармакодинамика. Препараты данной группы снижают активность карбоангидразы, способствующей образованию в эпителиальных клетках проксимальных канальцев нефронов угольной кислоты из углекислого газа и воды. Вследствие этого ограничивается образование из угольной кислоты ионов водорода и их поступление в просвет канальцев в обмен на натрий, то есть нарушается реабсорбция натрия, которая **сопровождается увеличением выведения бикарбонатов и развитием гиперхлоремического ацидоза**. После прекращения приема препаратов щелочные резервы крови восстанавливаются через 1–2 дня. В результате вызванного ингибиторами карбоангидразы **метаболического ацидоза компенсаторно увеличивается выведение углекислого газа легкими**, поэтому их назначение **противопоказано при тяжелой дыхательной недостаточности, а также при уремии, диабете и кишечной инфекции**.

Ингибиторы карбоангидразы являются слабыми натрийуретиками в силу того, что значительная часть нереабсорбированного в проксимальном отделе натрия всасывается в петле Генле и обменивается на ионы калия в дистальном канальце (отсюда и выраженный калийурез на фоне этих препаратов).

Практически более значимым является способность этих препаратов ингибировать карбоангидразу в других тканях. Следует подчеркнуть, что во всех органах, помимо почек, процесс секреции бикарбоната идет в обратном направлении. Так, например, цилиарное тело захватывает бикарбонат из крови, а в проксимальных канальцах он возвращается в кровь. Сходным образом образование спинномозговой жидкости в хориодальных сплетениях связано с секрецией бикарбоната в ликвор. Таким образом, блокирование фермента сосудистых сплетений в желудочках мозга снижает секрецию цереброспинальной жидкости; в цилиарном теле угнетает продукцию внутриглазной жидкости; в нейронах мозга снижает содержание натрия и воды.

Фармакологические эффекты. **Снижение внутриглазного и внутричерепного давления; снижение возбудимости нейронов мозга; увеличение экскреции калия с мочой; незначительное увеличение диуреза.**

Фармакокинетика. **Препараты назначают внутрь,** они хорошо усваиваются из кишечника. Максимальная концентрация в крови возникает уже через 2 часа. Связь с белками плазмы крови более 90%.

Экскреция осуществляется почками в неизменном виде. Период полуэлиминации около 3 часов. **Препараты назначают 1 раз в сутки, лучше через день,** вместе с натрия гидрокарбонатом для восполнения потерянных с мочой бикарбонатных анионов.

Взаимодействие. **Для усиление диуретического эффекта их комбинируют с тиазидами, однако при этом резко возрастает выведение калия и опасность развития последствий гипокалиемии. Нельзя одновременно назначать ингибиторы карбоангидразы с калийсберегающими мочегонными средствами из-за развития тяжелого системного ацидоза.**

Сдвигая реакцию мочи в щелочную сторону, ингибиторы карбоангидразы уменьшают экскрецию хинидина, эфедрина и других лекарственных средств, являющихся слабыми основаниями, и наоборот, увеличивают почечный клиренс салицилатов, барбитуратов и т. п., а также **усиливают противомикробную активность в мочевыводящих путях аминогликозидных антибиотиков, макролидов, линкозамидов и сульфаниламидов.**

Действие ингибиторов карбоангидразы усиливается при одновременном приеме солей калия.

Нежелательные эффекты. *Гипокалиемия; гиперхлоремический ацидоз; остеопороз, гиперкальциурия, образование кальциевых конкрементов в мочевых путях за счет уменьшения выделения цитратов; снижение секреции соляной кислоты в желудке (тоже следствие ингибирования карбоангидразы), причем данный эффект может сохраняться после отмены препарата в течение 3–5 дней; при этом протеолитическая активность желудочного сока снижается примерно на 20%; большие дозы препаратов вызывают диспепсию, парестезии, мышечную слабость, сонливость; редко возникают аллергические реакции, лихорадка, сыпь, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз.*

Показания к применению

1. *Медленно прогрессирующая энцефалопатия.* В некоторых случаях возможно повышение внутричерепного давления из-за способности ингибиторов карбоангидразы увеличивать мозговой кровоток.

2. *Глаукома.* Можно использовать местно в виде глазных капель ингибитор карбоангидразы дорзоламида гидрохлорид (трусопт).

3. *Эпилепсия (petit mal).* При этом заболевании чаще применяют особый режим дозирования — препарат назначают через каждые 8 часов для получения метаболического ацидоза, способствующего снижению судорожной готовности нейронов.

4. *Отеки при легочно-сердечной недостаточности.* Ингибиторы карбоангидразы уменьшают накопление гидрокарбонатных анионов в крови и этим снижают возбудимость дыхательного центра.

5. *Острая горная болезнь.* Это состояние развивается у неадаптированных лиц при быстром подъеме на высоту более 3000 м. Симптомы могут варьировать по выраженности от тошноты, слабости и головной боли до отека мозга и легких. На большой высоте гипервентиляция в ответ на снижение напряжения кислорода приводит к респираторному алкалозу и угнетению активности дыхательного центра. **В целях профилактики горной болезни ингибиторы карбоангидразы применяют внутрь за 24 часа до восхождения.** Препараты ингибируют образование цереброспинальной жидкости и понижают ее рН и рН мозга.

6. *Метаболический алкалоз** связанный с избыточным назначением «петлевых» и тиазидных диуретиков больным с тяжелой сердечной недостаточностью или с респираторным ацидозом.

7. *Ощелачивание мочи* с целью увеличения выведения из организма слабых кислот и уменьшения выпадения в осадок некоторых экзогенных (например, сульфаниламидов короткого действия) и эндогенных (например, гемоглобина).

8. *Восстановление чувствительности* к мочегонным средствам из других групп («петлевые», тиазиды).

Диакарб нарушает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, сохраняя более высокую концентрацию этого иона в первичной моче. Из-за этого восходящая часть петли Генле в большей степени «загружается» ионами натрия, и увеличивается субстрат для действия тиазидов и «петлевых» мочегонных средств на нижележащие отделы канальца нефрона. Кроме того, диакарб подщелачивает мочу и этим замедляет реабсорбцию тиазидов и «петлевых» диуретиков из первичной мочи, в которой только их действие осуществляется.

* В большинстве случаев метаболический алкалоз является следствием понижения общего уровня калия в организме и внутрисосудистого объема или высокого уровня минералокортикоидов. В этих случаях ингибиторы карбоангидразы использовать нельзя (!).

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ СИНДРОМЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

Синдром бронхиальной обструкции (СБО) может быть разного происхождения: аллергического; инфекционного; СБО, возникший в результате вдыхания табачного дыма или пыльного воздуха; а также гемодинамического; вентиляционного и другого генеза.

На практике врач чаще всего встречается с 2-мя хроническими воспалительными обструктивными заболеваниями легких, это – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА).

Хроническая обструктивная болезнь легких.

Основные клинические симптомы ХОБЛ: хронический кашель, мокрота, одышка, изменение спирометрических показателей (ОФВ₁ – объема форсированного выдоха в первую секунду; ФЖЕЛ – форсированной жизненной емкости легких; ФОЕЛ – функциональной остаточной емкости легких, коэффициента Тиффно = ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Для ХОБЛ характерен специальный клеточный (нейтрофилы, CD8+ лимфоциты = цитотоксические Т-клетки) и медиаторный (ИЛ 1, 6, 8; LT B₄; TNF-α) механизм воспаления.

Основная стратегическая цель лечения ХОБЛ – предупредить прогрессирование заболевания.

При ХОБЛ объем терапии не снижают, при достижении эффекта необходимо неограниченно долго лечить больного подобранными препаратами в эффективных дозах. Предпочтение отдается ингаляционному пути введения препаратов.

При ХОБЛ на любой стадии тяжести заболевания применяют бронходилататоры короткого и быстрого действия (*Ипратропиум бромид=Атровент=Ипратропиум Стери-Неб, Фенотерол=Беротек, Сальбутамол=Вентолин=Саламол Стери-Неб, Тербуталин*) или при неэффективности терапии комбинированные бронходилататоры короткого и быстрого действия (*Беродуал = Ипратропиум бромид+Фенотерол, Ипрамол Стери-Неб = Ипратропиум бромид+Сальбутамол*).

Начиная со средней стадии тяжести – используют бронходилататоры длительного и ультрадлительного действия (*Тиотропиум бромид=Спирива, Сальметерол=Серевент, Формотерол=Форадил, Индакатерол=Онбрез*) и пролонгированные теофиллины (*Теопэк, Теотард* и т.п.).

Классификация ХОБЛ по стадиям тяжести

<u>Стадии тяжести</u>	<u>Характеристика</u>
I. Легкая	<ul style="list-style-type: none">➤ ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%➤ ОФВ1 ≥80% от должных величин➤ Хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда
II. Среднетяжелая	<ul style="list-style-type: none">➤ ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%➤ 50% ≤ ОФВ1 < 80% от должных величин➤ Хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда
III. Тяжелая	<ul style="list-style-type: none">➤ ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%➤ 30% ≤ ОФВ1 < 50% от должных величин➤ Хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда
IV. Крайне тяжелая	<ul style="list-style-type: none">➤ ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%➤ ОФВ1 < 30% от должных величин или➤ ОФВ1 < 50% от должных величин в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью или правожелудочковой недостаточностью

Бронходилататоры и комбинированные бронходилататоры у больных ХОБЛ применяют по потребности больного (для снятия приступа удушья) при любой стадии ХОБЛ (!!), в том числе в период обострения, а также используют регулярно для уменьшения одышки у больных с ХОБЛ II – IV стадии тяжести.

При ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой стадии тяжести и/или обострениях/повторных обострениях (3 за последние 3 года) – дополнительно назначают противовоспалительные средства: ингибитор фосфодиэстеразы IV типа – *Рофлумиласт* = *Даксас*, глюкокортикостероиды (системные и ингаляционные), иногда – статины.

Бронхиальная астма.

Основные клинические симптомы БА:

➤ Свистящие хрипы (в том числе дистанционные), обычно экспираторного характера (на выдохе)

- Одышка (обычно приступообразная)
- Чувство «заложенности» в грудной клетке
- Кашель (чаще непродуктивный)
- Иногда – отделение белой, «стекловидной» мокроты в конце приступа удушья

Вышеперечисленные симптомы наиболее выражены ночью или ранним утром (!!).

Важное значение в постановке диагноза имеют спирометрические показатели – ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПСВ (пиковая скорость выдоха) и показатели гиперреактивности дыхательных путей (пробы с метахолином, гистамином или физической нагрузкой).

Для БА характерен специальный клеточный (эозинофилы, тучные клетки, CD4+ лимфоциты = Т-хелперы 2 типа) и медиаторный (ИЛ 4, 5, 13; LTD₄) механизм воспаления.

Главная цель базисных лекарственных средств при БА: достижение и поддержания контроля над БА.

Именно наличие или отсутствие контроля над астмой определяет необходимость в изменении терапии. Поэтому для подбора адекватной терапии чрезвычайно важно правильно оценить уровень контроля над БА.

Простым инструментом для контроля над БА, рекомендованным к применению Российским респираторным обществом, является Тест по контролю над астмой. Отсутствие контроля над БА можно заподозрить по интенсивности расхода средств «спасательной терапии».

Классификация БА по уровню контроля над БА

Характеристики	Контролируемая БА (все перечисленное)	Частично контролируемая БА (наличие любого проявления в течение 1 недели)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Нет (≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	Наличие 3 или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничение активности	Нет	Есть – любой выраженности	
Ночные симптомы/ пробуждения из-за БА	Нет	Есть	
Потребность в препаратах «скорой помощи»	Нет (≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)	Норма	$< 80\%$ от должного или лучшего показателя	и/или...
Обострения	Нет	≥ 1 за последний год	...любая неделя с обострением

При контролируемой БА – больной находится на минимальной терапии, которую постепенно уменьшают до полного выздоровления.

При частично контролируемой БА – больной остается на прежней базисной терапии или объем терапии увеличивается.

При неконтролируемой БА – объем терапии увеличивается обязательно!!!

В период ремиссии начиная со второй ступени терапии (днем-более 1 приступа в неделю, но менее 1 – в день; ночью – более 2 приступов в месяц; объем форсированного выдоха за 1 секунду более 80%, вариабельность пиковой скорости выдоха 20-30%) применяют базисные препараты. Это – ингаляционные глюкокортикостероиды (*Будесонид=Буденит Стери-Неб, Флутиказон пропионат, Беклометазон дипропионат* и др.), ингаляционные глюкокортикостероиды вместе с бета₂-адреномиметиками длительного действия (*Сальметерол, Формотерол* и др.).

Существуют и готовые (официальные) комбинации этих препаратов: *Серетид = Теваколб* (Флутиказон+Сальметерол), *Фостер* (Беклометазон+Формотерол), *Симбикорт* и *Форадил Комби* (Будесонид+Формотерол).

Названные препараты применяют и при ХОБЛ.

В том случае если эффект у больного БА недостаточный добавляют метилксантины длительного действия, кромоны (только у детей), блокаторы антилейкотриеновых рецепторов (*Зафирлукаст=Аколат* и др.), системные глюкокортикостероиды или антииммуноглобулин Е (*Омализумаб=Ксолар*).

При БА в период обострения (во время приступа) применяют те же бронходилататоры короткого и быстрого действия, что и при ХОБЛ (см. выше); иногда назначают метилксантины короткого действия и системные глюкокортикостероиды (внутрь или в/в).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СБО

1. БРОНХОДИЛАТАТОРЫ

1. *Адреналин.*

2. *Эфедрин.*

3. Бета₂-адреномиметики:

а) короткого и быстрого действия – *сальбутамол (вентолин=саламол Стери-Неб), фенотерол (беротек), тербуталин (бриканил), орципреналин (алупент, астмопент), тулобутерол, кленбутерол (контраспазмин);*

б) длительного – *сальметерол (серевент), формотерол* и ультрадлительного действия – *индакатерол.*

4. Альфа₁-адреноблокаторы: *празозин (адверзутен), доксазозин (кардура).*

5. М-холинолитики:

а) короткого и быстрого действия – *ипратропиум бромид (атровент=ипратропиум Стери-Неб);*

б) ультрадлительного действия – *тиотропиум бромид =спирива.*

6. Комбинированные бронходилататоры короткого и быстрого действия (М-холинолитик+Бета₂-адреномиметик) – *Беродуал* (Ипратропиум бромид+Фенотерол), *Ипратропиум бромид+Сальбутамол*.

7. Ксантины: *теофиллин, аминофиллин=эуфиллин, дипрофиллин* и др.
8. Антилейкотриеновые препараты – *Зафирлукаст (аколат)* и др.

2. ПРЕПАРАТЫ, УСТРАНЯЮЩИЕ ОТЕК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОНХОВ

1. Стабилизаторы мембран тучных клеток для кальция (кромоны): *кромогликат натрия (интал, ломудал), недокромил натрия (тайлед), кетотифен (задитен, кетастма)*.

2. Ингаляционные препараты глюкокортикоидов: *будесонид, флутиказон (фликсотид), беклометазон (бекотид), флунисолид (ингакорт), триамцинолон (азмакорт)*.

Комбинированные препараты глюкокортикоидов с бета₂-адреномиметиками длительного действия: *серетид=тевакомб, фостер, симбикорт, форадил комби*.

12.1. БРОНХОДИЛАТАТОРЫ

12.1.1. АДРЕНАЛИН

Фармакодинамика. Возбуждает все виды адренорецепторов, однако чувствительность бета-адренорецепторов к нему выше, чем альфа-адренорецепторов. Поэтому существует возможность подобрать такие дозы адреналина, которые не влияют на альфа-адренорецепторы и, следовательно, не вызывают сужения сосудов кожи, слизистых оболочек и внутренних органов (повышения артериального давления, нарушения кровоснабжения тканей и органов), а также предалвеолярных жомов (усугубление бронхиальной обструкции).

Адреналин стимулирует бета₁-адренорецепторы, поэтому происходит усиление работы сердца и увеличение частоты его сокращений, приводящих к повышению потребности миокарда в кислороде. Одновременно в юксто-гломерулярном аппарате почек увеличивается секреция ренина, который через ангиотензин II повышает тонус сосудов, увеличивая пред- и постнагрузку на сердце.

Возбуждая бета-адренорецепторы мышечных клеток бронхиальной мускулатуры и соединительно-тканых мастоцитов (тучных клеток), адреналин активирует аденилатциклазу и тем самым способствует образованию цАМФ, который увеличивает связывание свободного кальция. За счет этого адреналин препятствует сокращению мышечных клеток и выходу из мастоцитов гистамина, серотонина и других биологически активных веществ, вызывающих сокращение бронхиальной мускулатуры.

Адреналин, как и другие адреномиметики (см. ниже), тормозит симптомы аллергической реакции немедленного, но не замедленного типа.

При врожденной или развившейся в течение длительной бронхиальной обструкции, или из-за неправильного применения бета-адреномиметиков (адреналина, орципреналина, эфедрина и т. п.), или рефрактерности бета₂-адренорецепторов малые дозы адреналина оказываются неспособными устранить бронхоспазм, а попытка увеличения дозы опасна развитием нежелательных реакций, обусловленных возбуждением альфа- и бета₁-адренорецепторов.

Фармакологические эффекты. Дилатация гладкой мускулатуры дистального отдела бронхов; усиление мукоцилиарного клиренса; повышение артериального давления; увеличение силы и частоты сердечных сокращений.

Фармакокинетика. Препарат вводят только парентерально, так как при приеме внутрь происходит его инактивация в стенке желудка и кишечника под влиянием катехолортометилтрансферазы. Причем оптимальным парентеральным способом введения адреналина следует считать внутримышечный, так как в сосудах скелетных мышц преобладают бета₂-адренорецепторы, стимуляция которых приводит к расширению сосудов и улучшению его всасывания. При подкожной инъекции всасывание адреналина замедлено из-за возбуждения альфа₁-адренорецепторов, приводящего к сильному местному сосудосуживающему действию. Внутривенно и внутримышечно препарат не вводят из-за опасности развития гангрены и аритмий.

В крови адреналин на 10–25 % связывается с альфа₁-кислыми гликопротеинами.

Бронхорасширяющий эффект при внутримышечном введении возникает через 3–7 минут и длится до 30–45 минут (иногда до 2 часов).

Биотрансформация препарата происходит во всех тканях организма путем метилирования (под влиянием катехолортометилтрансфераз) до метанефрина и дезаминирования (под влиянием моноаминоксидаз) до ванилил-миндальной кислоты. Метаболиты обладают бета-адренолитической активностью, что отчасти объясняет быстрое развитие привыкания (тахифилаксии) к адреналину.

Экскреция осуществляется почками.

Взаимодействие. Синергидной является комбинация адреналина с эуфиллином, эфедрином и глюкокортикоидом, но одновременно происходит не просто суммация, а даже потенцирование их нежелательных эффектов.

Нельзя сочетать адреналин с сердечными гликозидами (повышается опасность интоксикации), средствами для наркоза (возникновение аритмий), гипогликемизирующими средствами (действие последних ослабевает).

Нежелательные эффекты.

— Тахикардия, нарушение кровоснабжения миокарда, сердечная недостаточность.

— Подъем давления в малом и большом кругах кровообращения.

— Нарушения микроциркуляции в тканях и органах.

— Гипергликемия (адреналин через стимуляцию бета₂-адренорецепторов ингибирует высвобождение инсулина из клеток поджелудочной железы).

— Тремор.

— Задержка мочи (за счет стимуляции альфа₁-адренорецепторов и повышения тонуса сфинктера мочевого пузыря).

— «Парадоксальный» эффект, или синдром «рикошета», — нарастание бронхиальной обструкции вплоть до астматического статуса (возникает как следствие образования метаболитов, обладающих бета-адренолитической активностью, и за счет спазма преадренорецепторных жомов).

— Синдром «замыкания легких» — результат расширения бронхиальных сосудов, особенно сосудов подслизистого слоя малого калибра в результате стимуляции бета₂-адренорецепторов, и увеличения отека слизистой оболочки бронхов (у больного появляется тяжелая одышка).

— Синдром «немного легкого» — заполнение мелких бронхов вязким секретом (транссудатом из плазмы крови).

— Угнетение родовой деятельности у рожениц.

Показания к применению. Адреналин главным образом назначают при анафилактическом шоке. Препарат вводят при бронхоспазме, не купирующемся другими бета-стимуляторами или эфедринном.

Адреналин применяют также при стойкой асистолии. При этом вводят 5 мл препарата в концентрации 1 : 10 000 (то есть раствор, предназначенный для инъекций, разводят в 10 раз). Раствор адреналина инъецируют в сердце через четвертый межреберный промежуток слева, на 2 см латеральнее левой границы тела грудины. Если асистолию не удастся устранить таким образом, производят торакотомию через пятое межреберное пространство и переходят к прямому массажу сердца.

12.1.2. ЭФЕДРИН

Фармакодинамика. Препарат является непрямым стимулятором альфа- и бета-адренорецепторов. Он способствует освобождению норадреналина из пресинаптических окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон, тормозит его обратный захват и повышает чувствительность всех видов адренорецепторов к норадреналину и адреналину.

При частом повторном введении эфедрин приводит к развитию феномена тахифилаксии за счет истощения запасов норадреналина в пресинаптических окончаниях.

Фармакологические эффекты — см. Адреналин. Сравнительно с адреналином эфедрин оказывает менее резкое, но значительно более продолжительное действие. Кроме того, у эфедрина есть специфическое стимулирующее влияние на центральную нервную систему.

Фармакокинетика. Препарат назначают в виде инъекций, ингаляционно и внутрь после еды. Он почти не инактивируется катехолортометилтрансферазой щеточной каемки кишечника, хорошо всасывается. Эффект наступает через 40–60 минут (при внутримышечном введении — через 10–15 минут) и продолжается до 6 часов (при внутримышечном введении — до 4 часов). Препарат хорошо проникает в разные ткани и органы, в том числе и в мозг.

Биотрансформация эфедрина осуществляется в печени медленно. Препарат путем деметилирования превращается в неактивный норэпинефрин. Выделяется эфедрин преимущественно почками в неизмененном виде, причем в кислой моче — до 90 %, в щелочной — до 30 % за сутки. Период его полуэлиминации составляет в среднем 4 часа.

Взаимодействие. При одновременном введении эфедрина с адреналином увеличивается длительность бронхолитического действия. При совместном назначении с ингибиторами моноаминоксидаз (ниаламидом и др.) возможно резкое увеличение артериального давления; с бета-адреноблокаторами — уменьшение бронхолитического действия; с альфа-адреноблокаторами — уменьшение прессорного эффекта. Эфедрин проявляет антагонизм к наркотическим, анальгезирующим и другим средствам, угнетающим центральную нервную систему.

Нежелательные эффекты — см. Адреналин. Эфедрин, обладая значительным влиянием на центральную нервную систему, вызывает возбуждение, беспокойство, бессонницу, тошноту, рвоту, тревогу, страх, напряженность, усиление выраженности симптомов психических заболеваний; у детей до 5 лет — парадоксальную сонливость. К препарату может развиваться психическая и физическая зависимость.

Показания к применению. Купирование и/или профилактика нежелательных случаев бронхоспазма, сочетающихся преимущественно с симптомами набухания слизистой оболочки бронхов.

При бронхиальной астме применяют эфедрин в сочетании с теофиллином, кальция глюконатом, димедролом, фенобарбиталом, экстрактом красавки и другими средствами. Он является составной частью ряда готовых комбинированных лекарственных препаратов: *теофедрина, эфатина, солутана, бронхолитина* и др.

Близким по клинико-фармакологической характеристике к эфедрину является *дэфедрин*. Однако он несколько менее активен, чем эфедрин, но и менее токсичен (в 2–3 раза). Дэфедрин выпускают только в виде таблеток.

12.1.3. БЕТА₂-АДРЕНОМИМЕТИКИ

(*сальбутамол, фенотерол, тербуталин, сальметерол, формотерол, тулобутерол, кленбутерол, индакатерол*)

Фармакодинамика. Препараты возбуждают бета₂-адренорецепторы бронхиальной мускулатуры и тучных клеток (см. Адреналин). Необходимо подчеркнуть, что селективные бета₂-адреномиметики в высоких концентрациях тоже могут возбуждать бета₁-адренорецепторы.

Фармакологические эффекты: 1) дилатация гладкой мускулатуры дистального отдела бронхов; 2) усиление мукоцилиарного клиренса; 3) потенцируют действие эндогенных и экзогенных глюкокортикостероидов; 4) при ХОБЛ оказывают противовоспалительный эффект.

Фармакокинетика. При СБО препараты, как правило, вводят ингаляционно (в виде аэрозоля или порошкообразной формы), хотя возможны и другие пути введения (внутри парентерально). Они хорошо (70–80%) всасываются из желудочно-кишечного тракта, однако их биоусвоение из-за значительной пресистемной элиминации колеблется от 40% до 50%. При ингаляционном введении бета-адреностимуляторы биотрансформируются также, как при оральном приеме, так как существенный процент (более 60%) «ингалированной» дозы проглатывается. Биоусвоение препаратов со слизистой оболочки бронхов около 10%.

Ингалированный бета-адреномиметик у больного с бронхоспазмом при первом вдохе достигает лишь проксимальных отделов трахеобронхиального дерева и всасывается в кровоток яремной вены, далее поступает в правый желудочек сердца с последующей рециркуляцией в легкие (где он и биотрансформируется). При втором вдохе бронхоспазм менее выражен, поэтому препарат достигает дистальных отделов бронхов и всасывается в систему легочных вен, далее проникает в левый желудочек сердца, а оттуда в системный кровоток и непо-

средственно в сосуды сердца, вызывая возбуждение его бета₁-адренорецепторов.

При парентеральном введении препарат способен достигать всех уровней дыхательных путей и оказывать бронхолитический эффект. Этот фактор приобретает большую значимость при тяжелой степени бронхиальной обструкции, особенно сопровождающейся затруднением эвакуации вязкого секрета из просвета дыхательных путей и набуханием слизистой оболочки бронхов.

Бета-адреномиметики связываются на 10–25% с белками (альфа₁-кислыми гликопротеинами) плазмы крови. Эффект возникает через 3–5 минут при ингаляционном, через 20–30 минут при парентеральном способе их введения и через 1 час (иногда 3 часа) при приеме внутрь. Эффект длится до 6–8 часов (у сальметерола, формотерола, тулобутерола, кленбутерола, – до 12 часов, что дает возможность предупреждать утренние приступы бронхиальной астмы). Особо следует отметить высокоэффективный препарат – Индакатерол (Онбрез), продолжительность действия которого составляет 24 часа.

Биотрансформация осуществляется в разных органах под влиянием катехол-ортометилтрансфераз и моноаминоксидаз. Некоторые препараты подвергаются конъюгированию с серной и глюкуроновой кислотами. Экскреция их происходит в основном с мочой в неизмененном и измененном виде. При ингаляционном способе введения важен путь экскреции с помощью легких во время дыхания.

Некоторые метаболиты препаратов данной группы обладают фармакологической активностью: бета-стимулирующей или бета-блокирующей, последняя отчасти объясняет возникновение тахифилаксии и синдрома «рикошета» (резкого усугубления бронхоспазма).

Период полуэлиминации препаратов значительно различается; например, для тулобутерола он составляет – 3 часа; для тербуталина – 3–4 часа; для салбутамола – 5 часов; для фенотерола – 7 часов.

Взаимодействие (см. Адреналин.). Высокоэффективной является комбинация бета₂-адреномиметиков с глюкокортикостероидами.

Нежелательные эффекты. Они возникают либо при передозировке, либо у особо чувствительных пациентов и являются следствием возбуждающего влияния на бета₁- и бета₂-адренорецепторы. К таким эффектам относят: *тахикардию, нарушение кровоснабжения миокарда, нарушение микроциркуляции в тканях и органах, сердечную недостаточность, гипергликемию, тремор, синдром «рикошета»* (возникновение или усиление бронхиальной обструкции).

Показания к применению. При остром бронхоспазме бета₂-адреномиметики короткого и быстрого действия вводят ингаляционно (иногда парентерально). При умеренно выраженном бронхоспазме, а также для усиления эффекта препараты назначают чаще ингаляционно. Препараты пролонгированного действия (например, сальметерол, формотерол) применяют для предупреждения приступов удушья.

Для пролонгирования эффекта созданы специальные лекарственные формы бета-адреномиметиков, основанные на эффекте осмотического насоса. Контролируемый выход действующего начала (например, салбутамола) из таких таблеток происходит с постоянной скоростью и обеспечивает создание постоян-

ных терапевтических концентраций в плазме крови на протяжении суток. Такая таблетированная форма получила названия, например, сальбутамола SR. Однако при использовании пролонгированных лекарственных форм увеличивается скорость развития тахифилаксии.

При ингаляционном пути введения растворов или суспензий препаратов в виде аэрозоли очень важна техника ингалирования, иначе практически весь препарат оседает в ротовой полости и попадает в желудок. Мундштук дозированного ингалятора берут в рот, или он должен находиться на расстоянии 2–4 см от широко открытого рта больного; нажатие на клапан производится синхронно с глубоким вдохом, после ингаляции выдох осуществляется через 10–20 секунд. Однако если мундштук ингалятора находится во рту, то возникает возможность повреждения ротоглотки и увеличивается процент препарата, попавшего в желудочно-кишечный тракт, а если на расстоянии от открытого рта, то существует опасность попадания препарата в глаза и на кожу лица, поэтому лучше дышать через спейсер (специальная пустотелая емкость, находящаяся между ингалятором и ротовой полостью).

Благодаря спейсерам большее количество частиц препарата попадает в легкие, не требуется также синхронизации вдоха с нажатием на баллончик.

Пациентам следует дышать немедленно после ингаляции вещества в спейсер, так как аэрозольные препараты обладают очень коротким временем жизни. Спейсеры рекомендуют мыть 1 раз в неделю, после чего высушивать на воздухе (вытирать спейсеры нельзя, учитывая возможное возникновение электростатического напряжения). Менять спейсеры необходимо каждые 6–12 месяцев.

Данные опроса пациентов показывают, что 50% больных не используют спейсер или пользуются им периодически вследствие его значительного размера и повышения стоимости лечения.

Действующее вещество в дозированном ингаляторе находится в виде микрокристаллов, стабилизированных с сурфактантом и двумя или тремя флюорокарбонными пропеллентами, которые являются вредными для экологии атмосферы; они могут провоцировать кашель и бронхоспазм у некоторых чувствительных пациентов, а также угнетать мукоцилиарный клиренс.

Максимальное количество доз («толчков») за один прием должно быть, как правило, не более двух (детям до 10 лет, как правило, за 1 прием назначают 1 дозу) с интервалом 5 минут, иначе увеличивается опасность нежелательных реакций со стороны сердца.

Дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) имеют небольшой размер, удобны, просты в употреблении, их использование экономически эффективно.

Порошкообразная форма лекарственных препаратов может иметь преимущество перед аэрозольной. Это связано с тем, что многие больные (особенно дети, люди пожилого возраста, тяжело больные и т. п.) не могут скоординировать акт вдоха препарата и его введение, тогда как использование порошкообразной формы препарата и распылителей сухих порошков (спинхалера или турбохалера, или ротахалера, или изихалера, или дискус) этого не требует. Кроме того, применение спинхайлера позволяет добиться более «дистального» распределения препарата по бронхиальному дереву, т. е. увеличить его доступ-

ность к бронхам малого калибра. Наконец, порошок можно дозировать с помощью дискового ингалятора (дискхалера).

В этих устройствах лекарственный препарат находится в агрегированной с носителем форме. Обычно в виде носителя берется лактоза. В процессе вдыхания аэрозоля происходит дезагрегация частиц и образование распыриваемой фракции.

Необходимо отметить, что в распылителях сухих порошков процесс образования аэрозольного облака генерируется самим пациентом, поэтому качественный состав аэрозоля не постоянен. Отсюда следует, что и распределение аэрозоля в верхних и нижних дыхательных путях зависит во многом от дыхательного маневра пациента. Не во всех распылителях сухих порошков решена проблема потери стабильности препарата во время его использования вследствие увеличения влажности. Это, в свою очередь, приводит к ухудшению качества образующегося аэрозоля.

Небулайзеры* (ультразвуковые, электронно-сетчатые или струйные=компрессорные) преобразуют раствор или суспензию лекарственного вещества в аэрозольную форму для ингаляционного введения. Они используются для применения высоких доз любых лекарственных веществ)** и доставки их в дыхательные пути. По сравнению с дозированными ингаляторами и распылителями сухих порошков эти устройства не требуют координации и выполнения специального дыхательного маневра. Кроме того, у детей до 5 лет, ослабленных больных и в острых случаях препараты можно вводить только путем принудительной ингаляции через маску, так как пациенты не могут «правильно» дышать.

При использовании небулайзера следует необходимое количество капель препарата развести в 2–3 мл изотонического раствора и вдыхать 5–7 мин до полного использования раствора.

Количество раствора, ингалируемого через небулайзер и достигающего дыхательных путей, зависит также от типа небулайзера, и, хотя это количество должно составлять 30%, нередко эта доза ограничивается 10% от номинального или даже меньше. Неиспользуемая часть ингалируемого раствора остается в небулайзере (остаточный объем) или оседает при ингаляции на мундштуке или трубках прибора. Количество ингалируемого раствора, которое достигает бронхиального дерева и альвеол, зависит от размера ингалируемых частиц. Частицы среднего диаметра от 1 до 5 мкм оседают в бронхиальном дереве, тогда как частицы размером от 1 до 2 мкм могут достигать альвеол. Таким образом, выбор типа небулайзера основывается на необходимости доставки лекарственного вещества в тот или иной отдел респираторного тракта или на вязкости ингалируемого раствора (например, растворы антибиотиков чаще обладают большей вязкостью, поэтому может быть использован только компрессионный небулайзер; а при ингаляции глюкокортикостероидов нельзя применять ультразвуковой прибор).

* Слово «небулайзер» произошло от лат. «nebula» — туман.

** Многие медикаменты не могут быть использованы в форме дозированных устройств, так как по своим физико-химическим характеристикам не соответствуют определенным требованиям.

Недостатки небулайзеров связаны с высокой стоимостью, большей длительностью процедуры, необходимостью источника электрического питания.

Минимальный интервал между любыми ингаляциями, как правило, составляет около 4 часов.

Особо следует отметить бронходилататоры линейки Стери-Небы (ипратропиум Стери-Неб, саламол Стери-Неб, ипрамол Стери-Неб, буденит Стери-Неб). Эти препараты предназначены для небулайзерного способа введения. Их отличие от других «небулайзерных» препаратов состоит в том, что одна доза препарат находится в одной пластиковой ампуле. Таким образом устраняется возможная ошибка дозирования, присущая индивидуальному смешиванию; гарантируется высокое качество препарата; лекарственное вещество не может быть обсеменено бактериями и не требуется его разведение; отсутствуют аллергенные консерванты, применяемые в препаратах многократного применения (бензалкония хлорид, динатрия эдетата дигидрат).

12.1.4. АЛЬФА₁-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

(празозин, доксазозин)

Фармакокинетика и нежелательные эффекты препаратов данной группы — см. гл. 10.8.

Фармакодинамика. Препараты блокируют альфа₁-адренорецепторы предельвеолярных жомов, что способствует бронхиальной проходимости.

Показания к применению. Эти препараты менее эффективны как бронхоспазмолитики, чем например, адреномиметики. Однако альфа₁-адренорецепторы могут быть применены в случае возникновения тахифилаксии к адреномиметикам или у больных с сопутствующей артериальной гипертензией или хронической сердечной недостаточностью.

12.1.5. М-ХОЛИНОЛИТИКИ

(ипратропиум бромид = атровент = ипратропиум Стери-Неб, тиотропиум бромид = спирива и др.)

Фармакодинамика. Препараты избирательно блокируют М₁- и М₃-холинорецепторы в холинергических ганглиях, на гладкомышечных и секреторных клетках бронхов, а также на тучных клетках.

Фармакологические эффекты: 1) бронходилатация* (следует отметить, что в отличие от бета₂-адреномиметиков расслабление, во-первых, происходит в основном гладкой мускулатуре проксимального отдела бронхов и во-вторых, начало эффекта даже при ингаляционном введении отсрочено, проявляется лишь через 20–40 минут, зато продолжается до 8 часов); 2) угнетение секреции бронхиальными железами, двигательной активности ресничек мерцательного эпителия бронхов и снижение мукоцилиарного транспорта; 3) уменьшение освобождения биологически активных веществ из тучных клеток; 4) уменьшают

* М-холинолитики вызывают бронходилатацию в меньших дозах, чем необходимые для увеличения частоты сердечных сокращений.

легочную гиперинфляцию; 5) при ХОБЛ оказывают противовоспалительный эффект.

Фармакокинетика. В химической структуре препаратов имеется четвертичный азот, поэтому они плохо растворяются в липидах и практически не проникают через гистогематические барьеры. При ингаляциях они почти не всасываются с поверхности слизистой оболочки бронхов. Бронхорасширяющий эффект возникает через 15 минут (ипраатропиум бромид) и 30 минут (тиотропиум бромид) и продолжается 6-12 часов (ипратропиум бромид) или 24 часа (тиотропиум бромид). При ингаляции часть препаратов заглатывается и попадает в желудочно-кишечный тракт, биоусвоение из которого составляет около 6%. Биотрансформация их происходит в печени, метаболиты и неизмененные препараты экскретируются с мочой и частично выводятся с калом. Период полуэлиминации 3–4 часа.

Взаимодействие. Наблюдают синергизм при совместном использовании названных лекарственных средств с бета₂-адреномиметиками. Существуют и готовые (официальные) комбинации препаратов, например, беродуал (ипратропиум бромид+фенотерол), ипрамол Стери-Неб (ипратропиум бромид+ сальбутамол). Официальные (фиксированные) комбинации лекарственных препаратов имеют ряд преимуществ перед магистральной формой применения: просто и удобно дозировать; исключена неточность дозирования; выше комплаенс (приверженность к лечению); ниже стоимость; обеспечивается гарантированное и одновременное попадание препарата к месту его действия.

Нежелательные эффекты. Умеренная сухость во рту.

Показания к применению. Препараты высоко эффективны при СБО у больных с признаками ваготонии (гиперкриния, брадикардия, влажные ладони рук, стойкий красный дермографизм и т. п.); при астме физического напряжения, в генезе которой парасимпатикотония играет существенную роль; при бронхоспазме, возникающем от вдыхания холодного воздуха или пылевых частиц, так как холинорецепторы в бронхах тесно связаны с холодовыми и ирритантными рецепторами в них; при наличии противопоказаний для применения бета₂-адреномиметиков (привыкание, нежелательные эффекты); у больных с комбинированной патологией (ХОБЛ + БА).

M-холинолитики рекомендуют назначать на ночь в дополнение к другим препаратам (например, бета₂-адреномиметикам), так как активность парасимпатической нервной системы подвержена суточным изменениям. Она максимально повышена ночью и утром (с 22 до 11 часов). Также изменяется и бронхиальная проходимость.

Необходимо подчеркнуть, что к M-холинолитикам, в отличие от адреномиметиков, привыкание развивается медленно.

12.1.6. КОМБИНИРОВАННЫЕ БРОНХОДИЛАТАТОРЫ

(M-холинолитик+Бета₂-адреномиметик) короткого и быстрого действия – Беродуал (Ипратропиум бромид+Фенотерол), Ипрамол Стери-Неб (Ипратропиум бромид+Сальбутамол)

В случае низкой эффективности монотерапии (Бета₂-адреномиметика или M-холинолитика) применяют комбинированную терапию.

Преимущества комбинированных препаратов(М-ХЛ+Бета₂-АМ) перед монопрепаратами(М-ХЛ или Бета₂-АМ)

- Повышение эффективности и активности за счет воздействия на разные патогенетические механизмы бронхообструкции (потенцирование эффекта)
- Увеличение скорости наступления и продолжительности действия
- Снижение числа побочных эффектов из-за уменьшения суммарной дозы каждого компонента
- Расширение спектра применения (у пожилых, при сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы; при сочетании с БА).

Причем официальная комбинация лекарственных средств имеет важные преимущества перед магистральной прописью: простой, удобный режим дозирования; исключена неточность дозирования; выше комплаенс; меньше стоимость лечения; гарантированное и одновременное попадание препаратов к месту их действия.

12.1.7. КСАНТИНЫ

(теофиллин, аминофиллин = эуфиллин, дипрофиллин)

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Ксантины являются аденозинолитиками. Они блокируют аденозиновые₁ (пуриновые₁)-рецепторы на гладкомышечных клетках бронхов (вызывая их расслабление) и на симпатических пресинаптических окончаниях (тормозя выделение норадреналина). Кроме того, эти препараты снижают активность фосфодиэстераз — ферментов, разрушающих цАМФ.

В настоящее время описано 7 семейств фосфодиэстераз, которые различаются по субстратной специфичности и чувствительности к ингибиторам. Наибольшее значение имеют 3, 4 и 5-й типы фермента, представленные в гладких мышцах бронхов и сосудов, а также в клетках, принимающих участие в развитии воспаления.

В результате накопления цАМФ уменьшается концентрация свободного кальция в миоцитах бронхов (происходит расслабление бронхиальной мускулатуры) и в тучных клетках (поэтому уменьшается освобождение из них гистамина, серотонина и других веществ, приводящих к спазму бронхов и отеку их слизистой оболочки).

Блокада аденозиновых₁-рецепторов на поверхности тучных клеток ограничивает способность их F_c-рецепторов связывать иммуноглобулин E; снижает освобождение фактора, активирующего тромбоциты из легочных макрофагов, что устраняет бронхоспазм, вызываемый аденозином. Кроме того, ксантины уменьшают эозинофильную, нейтрофильную и лимфоцитарную инфильтрацию дыхательных путей, снижают секреторную активность эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также сосудистую проницаемость.

Обнаружено, что препараты тормозят выделение «воспалительных» цитокинов (интерлейкинов-1_β, -4, -5) и активируют продукцию интерлейкина-10, обладающего противовоспалительным эффектом.

Кроме бронхоспазмолитического и противовоспалительного эффектов, ксантины в терапевтических концентрациях в крови (10–20 мкг/мл) вызывают уси-

ление мукоцилиарного клиренса, слабый мочегонный эффект (за счет увеличения просвета сосудов почек), снижают давление в системе легочной артерии (поэтому их применяют при декомпенсированном легочном сердце), стимулируют сокращение диафрагмы и межреберных мышц, улучшая вентиляционную функцию легких. Эти эффекты ксантинов при СБО следует считать полезными.

При повышении уровня ксантинов в крови выше 20 мкг/мл появляется кардиостимулирующее действие: увеличиваются сила и частота сердечных сокращений, уменьшается коронарный кровоток, возникает тахикардия.

При концентрации ксантинов более 40 мкг/мл:

1) увеличивается проницаемость сосудистой стенки, понижается агрегация тромбоцитов – у больного могут появиться кровавая рвота (гематемезис) и понос;

2) повышается возбуждение центральной нервной системы, которое сопровождается нарушением сна, тошнотой, рвотой, мышечным тремором, бредом, галлюцинациями и судорогами;

3) развивается сердечная недостаточность с отеком легких и застоем в большом круге кровообращения;

4) возникает гипертермия;

5) развивается гипогликемия.

Следует подчеркнуть, что названные ксантины имеют крайне малую широту терапевтического действия. Именно в связи с этим так важен индивидуальный подбор их доз.

Фармакокинетика. Препараты вводят внутривенно медленно (лучше капельно), внутримышечно, назначают внутрь перед едой и через прямую кишку. Для уменьшения раздражающего действия ксантинов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта лучше использовать их раствор, а не порошки, таблетки или свечи. Назначение препаратов через прямую кишку даже в виде растворов рекомендуют только при невозможности приема через рот (например, при рвоте). При внутримышечной инъекции развивается болезненность в месте введения, так как 5–25 % препарата выпадает в осадок. Биоусвоение из кишечника составляет более 90 %. Связывание с белками плазмы крови – около 50 %. Максимальная концентрация в крови возникает через 60–90 минут. Ксантины умеренно проникают в ткани, объем их распределения – около 0,5 л/кг. Однако они достаточно хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, плаценту и в грудное молоко, их концентрация в крови плода и в молоке равна уровню препарата в крови женщины. Длительность сохранения терапевтической концентрации в крови колеблется от 4 до 5 часов. Кратность их назначения – 4–6 раз в день.

Биотрансформация ксантинов на 90 % осуществляется в печени путем окисления и деметилирования при участии ферментов микросомального окисления (цитохромами P-450) и ксантиноксидаз. Основными метаболитами являются: 1,3-диметилмочевая кислота, 1-метилмочевая кислота, мочевая кислота, 3-метилксантин. Последний обладает фармакологической активностью, составляющей 30–50 % от эффективности препаратов. Следует отметить, что биотрансформация ксантинов подвержена существенной вариабельности у разных людей. Так, она замедляется при некоторых заболеваниях и патологических со-

стояниях (цирроз печени, выраженная сердечная и/или почечная недостаточность, хроническая гипоксия, гипертермия и др.); при одновременном приеме ксантинов с другими препаратами (макролидами первого поколения, некоторыми фторхинолонами (пемфлоксацином, спарфлоксацином), циметидином, карбамазепином, аллопуринолом, тиабендазолом, анаприлином, блокаторами кальциевых каналов, оральными контрацептивами); при обилии углеводов в пище. У новорожденных, недоношенных, а также у людей пожилого возраста биотрансформации подвергается всего лишь около 10–20 % данных препаратов. Причем у новорожденных и недоношенных новорожденных 2 % введенного теофиллина превращается в кофеин, то есть подвергается не деметилированию, а, напротив, дополнительному метилированию. И наоборот, биотрансформация ксантинов ускоряется в возрасте от 1 года до 10 лет, а также под влиянием некоторых лекарственных средств (глюкокортикоидов, барбитуратов, рифампицина), при курении и при обилии белков в пище.

Выводятся ксантины главным образом печенью с желчью (90 %) в неактивной форме. Почками экскрецируется около 10 % препаратов в неизмененном виде. Необходимо подчеркнуть, что в возрасте до 1 месяца 90 % препаратов выводится с мочой в неизмененном виде. Клиренс ксантинов выше у мальчиков, чем у девочек, поэтому у последних вероятность развития интоксикации выше.

Период полуэлиминации ксантинов в связи с вышеназванными особенностями их элиминации из организма имеет существенные различия. Так, у взрослых он составляет 9 часов; у людей, страдающих заболеваниями печени, почек, сердца, — более 24 часов; у курильщиков — около 5 часов*; у детей от 1 года до 10 лет — 4 часа; а у новорожденных — более 60 часов.

Взаимодействие. Ксантины **потенцируют** бронхолитическое действие бета₂-адреномиметиков, что позволяет использовать последние в меньших дозах; усиливают эффекты лекарственных средств, стимулирующих секрецию в желудке пепсина и соляной кислоты, а также мочегонных средств за счет повышения почечного кровотока и, наоборот, препятствуют повышению тонуса гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, вызываемого наркотическими анальгетиками. **Совместное назначение ксантинов с сердечными гликозидами опасно развитием интоксикации последними.**

Препараты данной группы увеличивают клиренс лития и пиридоксина (витамина В₆) при совместном назначении, поэтому их эффективность снижается при неизменной концентрации ксантинов в плазме крови.

При совместном введении ксантинов с бензилпенициллином происходит его физико-химическая инактивация.

Влияние лекарственных средств на биотрансформацию ксантинов — см. Фармакокинетика.

Нежелательные эффекты. При терапевтической концентрации (10–20 мкг/мл) препаратов в плазме крови у больных могут появиться преходящая тошнота, ощущение сердцебиения, тремор, головная боль, головокружение и нарушения сна. Это так называемые «кофеиноподобные» эффекты, которые исчезают при длительном приеме, так как к препаратам развивается резистентность. Кроме того, у некоторых больных существует опасность обострения язвенной болезни (из-за усиления желудочной секреции).

При больших концентрациях ксантинов в крови возникает отравление ими (см. Фармакодинамика). Для уменьшения симптомов интоксикации назначают внутривенно, струйно медленно в изотоническом растворе натрия хлорида, но не глюкозы (!) аденозиниметик — рибоксин, а также вводят противосудорожные средства (седуксен, фенобарбитал и др.) и петлевые мочегонные (фуросемид или этакриновую кислоту), проводят гемосорбцию (реже — гемодиализ), применяют противоаритмические (лидокаин, верапамил и др.) и противорвотные (метоклопрамид, ондансетрон, но не аминазин!) препараты.

Показания к применению.

– **Купирование астматического статуса**, развившегося на фоне рефрактерности к бета₂-адреномиметикам. При этом содержимое ампулы разводят в физиологическом растворе натрия хлорида (**но не в растворе глюкозы, так как замедляется биотрансформация ксантинов в печени, что приводит к их накоплению**) и согревают до температуры тела.

При тяжелом синдроме бронхиальной обструкции, угрожающем жизни, максимальная суточная доза (в мг) для детей первого года жизни может быть рассчитана по эмпирической формуле:

$$1,25 \times (0,3 \times \text{возраст ребенка в неделях} + 8).$$

– **Профилактика приступов бронхоспазма при бронхиальной астме.** Препараты в этом случае назначают внутрь. Важно подобрать индивидуальную профилактическую дозу, которая может колебаться в довольно широких пределах. Начинают с минимальной суточной дозы, которую делят на 4–6 приемов.

Доза аминофиллина (ДА) для приема с шестичасовыми интервалами рассчитывается следующим образом:

$$\text{ДА (мг)} = \text{масса тела (кг)} \times 3 \text{ мг/кг} \times 80 \text{ (процентное содержание теофиллина в препарате)}.$$

Под контролем критериев эффективности и безопасности применения ксантинов при необходимости их дозу увеличивают каждые 3–4 дня на 25 % до получения клинко-функциональной ремиссии. Определение после этого уровня препарата в плазме крови больного выявляет его эффективную терапевтическую концентрацию. Подобранную дозу можно использовать месяцами.

Отмена должна производиться постепенно, чаще путем уменьшения приемов, чтобы не спровоцировать возобновление приступов бронхоспазма.

Однако длительность действия теофиллина, аминофиллина и дипрофиллина не обеспечивает предупреждение ночных приступов бронхиальной астмы. Поэтому с этой целью используют **пролонгированные препараты теофиллина**, которые делят на два поколения.

• **Первое поколение – дурантные препараты теофиллина:** **теопэк, теодур, дуорофиллин, ретафиллин, слофиллин, филлобида, теотард, теобиолонг, слобид, вентакс.** Их назначают 2 раза в сутки (1/3 дозы – утром и 2/3 дозы – вечером).

• **Второе поколение – дурантные препараты теофиллина:** **тео-24, унифил, филоконтин, дилатран, эуфилонг.** Применяют 1 раз в сутки вечером.

Однако для всех пролонгированных препаратов теофиллина характерна небольшая разница между их лечебной и токсической концентрациями, поэтому при использовании этих лекарственных средств особенно важен учет индивидуальных фармакокинетических особенностей теофиллина у больного, и обязательным является проведение терапевтического мониторинга.

Совсем недавно в рекомендации лечения III–IV стадии ХОБЛ был включен противовоспалительный препарат – *Рофлумиласт (Даксас)*.

Рофлумиласт – селективный ингибитор фосфодиэстеразы IV типа второго поколения, разработанный на основе неселективного теофиллина.

Рофлумиласт бронходилатирующим эффектом не обладает. Он подавляет хроническое воспаление, повышает эффективность ИГКС при ХОБЛ и уменьшает риск возникновения обострений, что крайне важно, так как каждое последующее обострение увеличивает риск повторных обострений и смерти. Через 4 недели приема препарата происходит повышение функции легких. Наибольший эффект препарата отмечен у тучных людей, при бронхитическом фенотипе ХОБЛ (доминирует кашель и мокрота). Применение рофлумиласта может сопровождаться нежелательными эффектами: головной болью, тошнотой, рвотой, диареей, болью в животе и уменьшением массы тела.

12.1.8. АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

(*Зафирлукаст = Аколат*)

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Препарат блокирует сульфидопептидные (C_4 , E_4) и частично цистениловые (D_4) лейкотриеновые рецепторы и за счет этого препятствует возникновению эффектов соответствующих лейкотриенов. Зафирлукаст устраняет бронхоспазм, а кроме того, уменьшает проницаемость сосудов (и этим препятствует развитию отека и притоку эозинофилов к легким) и подавляет выделение бронхиального секрета. Другими словами, он влияет на все основные патофизиологические звенья СБО.

Фармакокинетика изучена недостаточно.

Препарат применяют внутрь за 1,5–2 часа до еды. Пиковая концентрация в плазме достигается через 3 часа. Связывание с белками плазмы крови – 99 %. Кратность назначения – 2 раза в сутки. Стойкий клинический эффект возникает уже через неделю от момента начала терапии. Препарат проникает через плаценту и экскретируется с грудным молоком. Элиминация зафирлукаста осуществляется главным образом печенью (90 %). При хронической печеночной недостаточности требуется коррекция режима дозирования. Препарат нельзя назначать больным с циррозом печени. Период полуэлиминации из плазмы крови – 10 часов.

Взаимодействие. Зафирлукаст нельзя принимать одновременно с ацетилсалициловой кислотой, эритромицином и теофиллином (физико-химическое и фармакокинетическое взаимодействие); зато его можно комбинировать с бета₂-адреномиметиками, глюкокортикоидами и стабилизаторами мембран тучных клеток.

Нежелательные эффекты. Головная боль, диспепсические расстройства; повышение активности трансаминаз в плазме крови, аллергические реакции (крапивница, ангионевротический отек), респираторные инфекции.

Показания к применению. Профилактика и базисная (поддерживающая) терапия атопической и аспириновой бронхиальной астмы, а также астмы физического усилия и астмы, индуцированной холодным воздухом. Назначают в качестве поддерживающей терапии первой линии при недостаточной эффективности терапии ингаляционными кортикостероидами и бета-адреноагонистами. Данный препарат можно рассматривать в качестве альтернативы средствам, вводимым в дыхательные пути, у больных с низкой дисциплиной и плохой техникой ингаляции. Терапевтический эффект возникает в течение первых недель, а иногда и первых дней приема препарата. Зафирлукаст необходимо принимать регулярно, даже если симптомы астмы не беспокоят, а также во время обострений астмы.

Следует отметить, что при длительном (больше одного года) применении зафирлукаста не происходит снижения его эффективности, а отмена препарата не вызывает ухудшения в состоянии больного с бронхиальной астмой.

Однако зафирлукаст не предназначен для купирования бронхоспазма при остром приступе бронхиальной астмы.

Близкими к зафирлукасту по фармакодинамике и другим клинико-фармакологическим параметрам являются *пранлукаст* и *монтелукаст (сингуляр)*, последний назначают 1 раз в сутки.

Здесь следует обратить внимание на то, что в практической медицине есть также препарат *зиулетон*. Его механизм действия отличается от вышеназванных препаратов. Он ингибирует в активном центре ключевой фермент липоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты – 5-липоксигеназу – посредством хелатирования и/или восстановления негемового железа. В результате снижается синтез многих лейкотриенов: А₄, В₄, С₄, Д₄ и Е₄; первые два являются сильными хемоаттрактантами для лейкоцитов и других клеток крови. У препарата короткий период полуэлиминации из крови, поэтому его приходится вводить 4 раза в сутки.

Критерии оценки эффективности и безопасности применения бронходилататоров.

• Лабораторные:

а) определение в крови (или слюне) концентрации ксантинов (их бронходилатирующий эффект пропорционален логарифму концентрации препарата в терапевтическом диапазоне в крови – 10–20 мкг/мл); уровень адреномиметиков, альфа-адренолитиков и М-холинолитиков в крови не оценивают, так как отсутствует зависимость между их концентрацией и степенью (а также длительностью) бронхолитического эффекта, особенно при их ингаляционном введении;

б) определение уровня глюкозы в крови;

в) определение рН, газов крови Р_{О₂}, Р_{СО₂}, оксигемоглобина;

г) определение эозинофилов в крови* и мокроте;

д) определение специфического иммуноглобулина Е в сыворотке крови (с помощью иммуноферментного анализа или радиоаллергосорбентного теста);

е) прямой и непрямой базофильный тесты (тесты Шелли).

• *Параклинические*: спирометрические показатели, определенные после назначения препарата, сравнивают с исходными, полученными до его применения.

Наиболее простой и доступной является оценка изменения величины *односекундной форсированной жизненной емкости легких* (или объема форсированного выдоха за 1 секунду – $ОФВ_1$). Увеличение этого показателя через 10–20 минут более чем на 20–30 % свидетельствует о полном расслаблении спазмированной гладкой мускулатуры бронхов. В этом случае показано назначение только бронхорасширяющих лекарственных средств данной группы. При увеличении $ОФВ_1$ менее 10 % препарат считается «неэффективным», что свидетельствует о необратимости обструкции дыхательных путей из-за наличия в просвете бронхиального дерева вязкой мокроты, отека слизистой оболочки бронхов или деструктивных изменений бронхолегочной системы. В этом случае изолированное применение бронходилататоров нецелесообразно и показана комбинированная терапия со стабилизаторами мембран тучных клеток для кальция (кромогликатом натрия, недокромилом натрия и др.), ингаляционными препаратами глюкокортикоидов (беклометазоном, будесонидом и др.) и отхаркивающими средствами (ацетилцистеином, бромгексином и др.). Об этих препаратах – см. далее. При чрезмерном увеличении $ОФВ_1$ на 30 % и более (показатель выраженной гиперреактивности бронхов) также необходимо изменить тактику лечения и назначить бронходилататоры вместе с препаратами, обладающими противовоспалительным механизмом действия (ингаляционные глюкокортикоиды, кромогликат-натрия, недокромил-натрия и т. п.).

Метод пик-флоуметрии дает возможность больному ежедневно самостоятельно контролировать *пиковый объем форсированного выдоха* – показатель, тесно коррелирующий с величиной $ОФВ_1$. Мониторинг этого показателя помогает контролировать клиническое состояние и оптимизировать фармакотерапию. Важным диагностическим критерием является значительное увеличение пиковой скорости выдоха более чем на 15 % после ингаляции бета₂-агонистов короткого действия.

Для более детальной оценки эффективности бронхорасширяющей терапии используют другие спирометрические тесты. Так, определяют:

- жизненную емкость легких (ЖЕЛ);
- коэффициент Тиффно ($ОФВ_1/ЖЕЛ$): в норме должен быть больше 75 % (чем тяжелее обструкция, тем меньше величина данного показателя).

При тяжелом обострении астмы спирометрические тесты теряют свое значение. В этом случае оценивают газообмен (см. выше).

• *Клинические*: изменение выраженности симптомов бронхиальной обструкции (купирование приступа удушья, физикальные данные, уменьшение одышки, отхождение мокроты и т. п.); определение величины артериального давления, частоты сердечных сокращений, диуреза; оценка состояния периферического кровообращения; обнаружение глазных симптомов (величина зрачка, его реакция на свет); изучение психического статуса. Названные клинические критерии позволяют оценить состояние больного с учетом нежелательных реакций на препараты.

12.2. ПРЕПАРАТЫ, УСТРАНЯЮЩИЕ ОТЕК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОНХОВ

12.2.1. СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ КАЛЬЦИЯ (КРОМОНЫ)

(кромогликат натрия, недокромил натрия, кетотифен)

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Препараты названной группы предупреждают попадание кальция в тучные клетки, так как препятствуют раскрытию кальциевых каналов. Этим они ограничивают освобождение гистамина, лейкотриенов, фактора, активирующего тромбоциты, катионных белков из эозинофилов. Кроме того, данные препараты повышают активность бета-адренорецепторов, устраняя тахифилаксию по отношению к катехоламинам, препятствуют клеточной инфильтрации слизистой оболочки бронхов и формированию задержанной аллергической реакции как основы СБО.

В последние годы показано, что препараты этой группы блокируют хлорные каналы мембран, вовлеченные в процессы активации различных клеток. Так установлено, что транспорт хлора в цитоплазму тучных клеток (мастоцитов) вызывает гиперполяризацию мембраны, необходимую для поступления кальция. Выход хлора из нейронов стимулирует деполяризацию нервных окончаний, повышающую активность блуждающего нерва и стимулирующую секрецию нейропептидов С-волокон, что приводит к рефлекторному бронхоспазму.

Таким образом, блокада хлорных каналов, по-видимому, является важным механизмом, лежащим в основе противовоспалительного и противоаллергического действия вышеназванных лекарственных средств.

Препараты оказывают преимущественное влияние на патохимическую стадию реакций гиперчувствительности I типа, а кроме того, влияют на аллергическую реакцию замедленного типа.

Эти препараты ликвидируют отек слизистой оболочки бронхов, предупреждают, но не устраняют спазм гладкой мускулатуры.

КРОМОГЛИКАТ НАТРИЯ И НЕДОКРОМИЛ НАТРИЯ

Фармакокинетика. Препараты в виде жидкости или порошка назначают ингаляционным способом. Всего 10 % от их введенной дозы достигает дистальных отделов дыхательных путей. Причем от 5 до 15 % введенной в дыхательные пути дозы абсорбируется в системный кровоток. Большая часть препарата при ингаляции оседает на слизистой оболочке полости рта, глотки, заглатывается и, почти не всасываясь (только 1 % абсорбируется с поверхности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта), выводится с фекалиями. Связывание с белками плазмы крови колеблется от 65 до 90 %. Данные препараты не подвергаются биотрансформации и выводятся в неизменном виде с мочой (50–70 %) и желчью (30–50 %). Период полуэлиминации из крови равен 80 минутам. Максимальный эффект отмечают в первые 2 часа после ингаляции, продолжительность действия – до 4–6 часов. Кратность назначения – 4 (иногда 2) раза в сутки.

Взаимодействие. Эффект стабилизаторов мембран тучных клеток увеличивается, если у больного предварительно снят бронхоспазм с помощью бета₂-адреномиметиков. Стабилизаторы мембран можно сочетать со всеми другими средствами, применяемыми для профилактики СБО.

Нежелательные эффекты.

— Першение, кашель, охриплость голоса, сухость в горле (для уменьшения этих осложнений ингаляцию надо запивать водой).

— Бронхоспазм; возникает чаще при ингаляции порошка (для предупреждения этого осложнения предварительно ингалируют бронходилататоры).

— Аллергические реакции, дерматиты, миозиты, снижение кислотности желудочного сока, гастроэнтерит.

Показания к применению. Профилактика СБО, развивающегося при атопической бронхиальной астме. Отчетливый терапевтический эффект возникает через 2–4–8 недель. При длительном применении препараты уменьшают гиперреактивность бронхов, улучшают функцию внешнего дыхания, уменьшают интенсивность и частоту приступов удушья.

Большим достоинством кромогликата натрия и недокромила натрия является возможность уменьшения или даже полной отмены глюкокортикоидов на фоне их приема, особенно у детей. Однако при истинно стероид-зависимой бронхиальной астме стабилизаторы мембран тучных клеток не эффективны.

Препараты часто комбинируют с бронходилататорами и/или отхаркивающими средствами. Существуют готовые комплексные средства: *дitek* (кромогликат натрия и фенотерол), *интал-плюс* (кромогликат натрия и сальбутамол) и др.

В отличие от кромогликата натрия, *недокромил натрия* обладает следующими преимуществами.

- Более высокой (примерно в 10 раз) противовоспалительной активностью.
- Эффективностью для лечения и аллергической, и неаллергической (вызываемой холодом и физической нагрузкой) бронхиальной астмы у пациентов не только молодого возраста, но и старших возрастных групп. Препарат более эффективен у больных без деструктивных изменений в легких.
- Препарат оказывает более быстрое действие (в среднем максимальная терапевтическая активность проявляется уже через 5–7 дней после начала применения).
- Недокромил натрия имеет отчетливую стероидсберегающую активность. Постоянный прием данного препарата в течение 2–3 месяцев существенно снижает потребность в ингаляционных глюкокортикоидах.

• Препарат обычно назначают 2 раза в день.

Кроме того, данные препараты применяют при аллергическом (реже — вазомоторном) рините, конъюнктивите, пищевой аллергии и неспецифическом язвенном колите (в последнем случае их назначают внутрь, предварительно вынув из капсулы и разведя водой).

Имеются специальные формы кромогликата натрия и недокромила натрия для лечения аллергических ринитов — *ломусол*, *ринакром* и *тиларин* и конъюнктивитов — *оптикром* и *тилавист*, а также эффективная форма кромогликата натрия для лечения пищевой аллергии — *налкром*.

КЕТОТИФЕН

Фармакодинамика и фармакологические эффекты – см. выше.

Кроме того, он способен блокировать гистаминовые₁-рецепторы (об этих рецепторах см. гл. 14), поэтому кетотифен оказывает депримирующее влияние на центральную нервную систему и может предупреждать бронхоспазм, вызванный не только аллергенами, но и неспецифическими провоцирующими факторами.

Фармакокинетика. Кетотифен назначают внутрь до еды. Он хорошо всасывается (около 90 %) из желудочно-кишечного тракта и, попав в печень, подвергается пресистемной элиминации, поэтому его биоусвоение составляет примерно 50 %. Связывание с белками плазмы крови – 75 %. Терапевтическая концентрация в крови возникает через 2 часа и сохраняется на протяжении 12 часов. Кратность назначения – 1–2 раза в день. Препарат хорошо проникает в разные ткани и органы, в том числе в мозг. Биотрансформация осуществляется в печени путем глюкуронидации и диметилирования. Метаболиты частично сохраняют фармакологическую активность. Выведение происходит с мочой (50 %) и желчью (50 %).

Взаимодействие – см. Кромогликат натрия и недокромил натрия. Кетотифен усиливает седативный эффект препаратов, угнетающих центральную нервную систему.

Нежелательные эффекты. Сонливость, мозжечковая атаксия; сухость во рту, снижение секреции бронхиальных желез; повышение аппетита и прибавление массы тела; обратимая тромбоцитопения.

Показания к применению. Предупреждение приступов атопической бронхиальной астмы. Отчетливый терапевтический эффект возникает через 10–12 недель постоянного приема. У лиц молодого возраста лечебный эффект более выражен. Кетотифен можно назначать и в остром периоде СБО с продолжением курса в периоде ремиссии. Препарат эффективен при сочетаниях СБО с внелегочными проявлениями аллергии.

Кетотифен применяют при сезонном рините, конъюнктивите, экземе и пищевой аллергии.

12.2.2. ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

(будесонид=буденит стероид-неб, флутиказон, флунисолид, беклометазон, триамцинолон – см. гл. 7.2)

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Глюкокортикоиды тормозят процессы экссудации и этим ограничивают набухание слизистых оболочек бронхов, нередко являющееся главной причиной обструкции дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста. Глюкокортикоиды оказывают перmissive действие, то есть восстанавливают реакцию бета-адренорецепторов на катехоламины.

Кроме того, глюкокортикоиды препятствуют взаимодействию иммуноглобулина Е с Fc-рецептором на поверхности тучных клеток (мастоцитов) и базофилов, но не способны вытеснять его после фиксации. Они тормозят фосфолипазу А₂ преимущественно за счет индуцирования синтеза липомодулина, что в ко-

нечном итоге приводит к **уменьшению образования и выделения многочисленных медиаторов анафилаксии**. Синтез липомодулина осуществляется после латентного периода (4–24 часа), поэтому глюкокортикоиды не могут предупредить раннюю реакцию на антиген, но они предотвращают инфильтрацию поврежденных аллергическим процессом тканей (в частности, дыхательных путей) клетками воспаления (тромбоцитами, эозинофилами, нейтрофилами, а также моноцитами, превращающимися в тканях в макрофаги) и этим предупреждают возникновение задержанной анафилактической реакции на антиген – наиболее тяжело поддающегося терапии варианта СБО.

Итак, ингаляционные глюкокортикоиды тормозят прежде всего гиперреактивность, реакции замедленного типа и только после длительного лечения – также и реакции немедленного типа.

При СБО ингаляционные препараты глюкокортикоидов обеспечивают противоотечный эффект, предупреждают бронхоспазм и несколько снижают продукцию и улучшают эвакуацию густой, вязкой мокроты.

Фармакокинетика. При вдыхании аэрозолей только 10–20 % их поступает непосредственно в легкие, основное количество заглатывается и, не оказывая существенного резорбтивного действия (биодоступность составляет всего 10–15 %), подвергается биотрансформации в печени. Выделяются препараты в виде метаболитов с желчью (около 70 %) и с мочой (около 20 %). *Ингакорт (флунисолид)* и *фликсотид (флютиказон)* – препараты пролонгированного (до 12 часов) действия, что позволяет использовать их не более 2 раз в сутки.

Взаимодействие. Фенобарбитал, дифенин, рифампицин ускоряют биотрансформацию глюкокортикоидов.

Синергидной является комбинация глюкокортикоидов с бета₂-адреномиметиками длительного действия. Существуют и готовые (официальные) комбинированные препараты: *серетид=тевакомб*, *фостер*, *симбикорт*, *форадил комби*. Кстати, бета₂-адреномиметики длительного действия самостоятельно у больных БА не применяют.

Нежелательные эффекты.

— Дисфония, осиплость голоса (миопатия аддукторов голосовых связок), кашель, носовые кровотечения и сухость в носу.

— Кандидоз ротовой полости (для предупреждения вышеназванных осложнений применяют спейсеры или тщательно полощат полость рта и глотки, а при появлении начальных признаков кандидоза – применение нистатина, леворина и т. п.).

— Аллергия кожи век и носа, появление «розовых угрей» (эти явления можно предотвратить умыванием после ингаляции), парадоксальный бронхоспазм.

— Обострение гастрита, язвенной болезни.

При длительном применении возможно появление системных осложнений (синдрома Иценко–Кушинга, угнетение функции коры надпочечников и т. п.).

Показания к применению. Ингаляционные препараты глюкокортикоидов не дают быстрого эффекта, поэтому их применяют только как базисные средства. Для ликвидации приступов удушья при гормонально-зависимой бронхиальной астме; при астматическом статусе, развившемся на фоне рефрактерности к адреномиметикам и препаратам теофиллина, глюкокортикоиды надо вводить

парентерально или, в более легких случаях, назначать внутрь. У беременных разрешен к применению только будесонид.

Ингаляционные препараты глюкокортикоидов назначают на фоне оптимально благоприятного внешнего дыхания (обычно в первую половину дня), или перед их введением надо применять бронходилататоры.

Беклометазон и будесонид применяют местно на слизистую оболочку полости носа также при аллергическом и вазомоторном рините. Они же эффективны при медикаментозном рините («Privivismus»), возникающем после длительного (более 2 недель) использования альфа-адреномиметиков (эфедрина, нафтизина, галазолина).

Следует отметить, что только что на российском фармацевтическом рынке появился новый ИГКС – *Циклесонид (Альвеско)*. Это высокоэффективный препарат, диаметр его частиц составляет 1,1 мкм, что позволяет ему достигать наиболее мелких бронхов. Он обладает высокой липофильностью и хорошо проникает внутрь клеток, где из него под влиянием эстераз образуется активное вещество – дезциклесонид. Поэтому препарат не вызывает местных и системных нежелательных эффектов. Циклесонид назначают 1 раз в сутки, больным бронхиальной астмой (со второй ступени терапии). Он эффективно устраняет гиперинфляцию, а также может быть применен у больных, устойчивых к терапии другими глюкокортикостероидами. Препарат разрешен у детей с 6 лет.

Критерии оценки эффективности и безопасности применения препаратов, устраняющих отек слизистой оболочки бронхов — см. гл. 12.1.

Цитологическое исследование мокроты и смыва бронхов, фибробронхоскопия с биопсией слизистой оболочки помогают выявить характер астматического воспаления. Если преобладают тучные клетки, то это ранняя фаза астматической реакции. В этом случае у детей предпочтение стоит отдать стабилизаторам мембран тучных клеток для кальция (кромогликату, недокромилу, кетотифену). Если преобладают макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы, моноциты, тромбоциты, Т-лимфоциты и высокий уровень химических медиаторов воспаления (гистамина, нейтрофильного хемотоксического фактора, тромбоксана В₂, лейкотриена Д₄, катионных протеинов и т. п.) – это поздняя фаза астматической реакции. В этом случае более эффективными окажутся глюкокортикоиды.

ГЛАВА 13

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

Кашель – сложно-рефлекторный защитный акт, направленный на удаление инородного материала (пыли, частиц дыма, гноя, крови, экссудата, бактерий, вирусов и т.п.) или избытка бронхиального секрета из дыхательных путей.

За сутки в бронхах здорового человека образуется в среднем 50–100 мл секрета, обеспечивающего выведение инородного материала из легких, увлажнение и согревание воздуха, газообмен между воздухом в альвеолах и кровью (путем растворения кислорода и углекислого газа).

Источником бронхиального секрета являются: бокаловидные клетки, серозные и слизистые клетки бронхиальных желез подслизистого слоя, клетки Клара, пневмоциты II-го порядка, плазматические клетки.

Состав бронхиального секрета в норме:

- Вода – 89–95%
- Ионы натрия, хлора, кальция и др.
- Высоко- и низкомолекулярные гликопротеины (муцины) – 2–3%
- Белки плазмы крови (альбумины, глобулины)
- Плазматические гликопротеины
- Иммуноглобулины классов А, G, E – 2–3%
- Антипротеолитические ферменты – 1–2%
- Липиды (фосфолипиды сурфактанта, холестеролы, свободные жирные кислоты, глицериды и др.) – 0,3–0,5%.

В норме большая часть бронхиального секрета состоит из воды с минеральными веществами и трансудата (золь-фаза 4–6 мкм), меньшая часть – представлена гликопротеинами (гель-фаза 2 мкм).

Молекулы гликопротеинов, связанные между собой дисульфидными и водородными связями, обеспечивают вязко-эластичные свойства геля и всего бронхиального секрета.

Бронхиальный секрет «скользит» по сурфактанту (выстилающему бронхи изнутри), регулирующему его адгезивные свойства.

Удаление бронхиального секрета происходит с помощью мукоцилиарного аппарата, за счет непрерывного колебания ресничек (260–720 колебаний в минуту) эпителиальных клеток слизистой оболочки бронхов (на одной клетки находится до 200 ресничек). Скорость мукоцилиарного транспорта составляет 4–20 мм в минуту.

Бронхиальный секрет выделяется в ротовую полость и рефлекторно проглатывается, не вызывая кашля. Удаление избытка мокроты (бронхиального секрета + слюны) над входом в гортань с помощью редких кашлевых толчков (до 5–10 в сутки) следует рассматривать как физиологическое явление.

Кашель выполняет функцию второго барьера (после мукоцилиарного аппарата) защиты от аспирации.

Патологический кашель – проявление заболеваний бронхолегочной системы. Однако, кашель может быть симптомом заболеваний сердца, ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, а также сопровождать психоэмоциональные расстройства или возникать во время приема некоторых лекарственных средств (например, ИАПФ, амиодарона, бета-адреноблокаторов и др.). Известно более 50 возможных причин возникновения кашля. До 23% случаев хронического кашля остается без установленной причины.

Одной из важных характеристик кашля является его продуктивность. В зависимости от количества и качества образующегося в дыхательных путях бронхиального секрета различают:

1. «Сухой» (непродуктивный) кашель

Для его устранения применяют **противокашлевые** или **отхаркивающие средства**.

2. «Влажный» (продуктивный) кашель.

а) Бронхиальный секрет образуется и выделяется. В этом случае лекарственные препараты для лечения кашля можно не назначать.

б) Бронхиальный секрет образуется, однако его выделение затруднено (мукостаз!!) из-за повышенной вязкости и эластичности секрета, или из-за повышенной адгезивности (нарушено «скольжение» секрета по бронхам).

При патологии в составе бронхиального секрета можно обнаружить: клетки воспаления и продукты их распада, ДНК, экссудат, бактерии, вирусы и продукты их жизнедеятельности, аэрополлютанты.

Для устранения «влажного» кашля, осложненного мукостазом применяют лекарственные препараты, относящиеся к группе **муколитиков**.

13.1. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ «СУХОГО» (НЕПРОДУКТИВНОГО) КАШЛЯ

I. ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

– это лекарственные препараты, угнетающие кашлевой центр. Их делят на:

1. Центральные противокашлевые препараты

- Наркотические (*Кодеин, Дионин* и др.).
- Ненаркотические (*Глауwent, Синекod* и др.).

2. Периферические противокашлевые препараты

(*Либексин, Левопронт* и др.).

Показания для применения противокашлевых препаратов: клинические состояния, при которых отмечают «сухой» чрезмерный («мучительный», «истощающий») кашель.

Причинами такого кашля могут стать: психические расстройства, плеврит, инородное тело в дыхательных путях, интерстициальные заболевания легких, фиброзирующий альвеолит, рак легкого, туберкулез легких, бронхиальная («кашлевая») астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), сердечная астма, ТЭЛА, перикардит, наружный отит, прием некоторых лекарственных препаратов (ИАПФ, амиодарон и др.), бронхография и бронхоскопия и т.п.

В вышеперечисленных случаях кашель не выполняет защитной функции.

Чрезмерный кашель может стать причиной: рвоты, нарушения сна и аппетита, непроизвольного мочеиспускания и дефекации, формирования грыж, боли в груди и животе, перелома ребер, гипоксии, гипоксических судорог, кровохарканья, повышения внутричерепного и внутригрудного давления, возникновения спонтанного пневмоторакса, нарушения ритма сердечной деятельности, существенного снижения качества жизни.

Противопоказания для назначения противокашлевых средств

- Гиперсекреция бронхиального секрета при любых заболеваниях легких
- Бронхообструктивный синдром
- Легочные нагноения
- Легочные кровотечения
- Первые сутки после ингаляционного наркоза

II. ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА (Мукогидратанты)

– это лекарственные препараты, увеличивающие секрецию золь-фазы бронхиального секрета.

Их делят на:

1. Отхаркивающие средства рефлекторного действия (*настои травы термопсиса, корня ипекакуаны, алтея, солодки, плодов инжира и др.*).

При приеме внутрь эти препараты оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что рефлекторно возбуждает в продолговатом мозге центр блуждающего нерва. Это увеличивает секрецию желез бронхов, разжижает бронхиальный секрет, увеличивает перистальтическое сокращение бронхиальной мускулатуры. Возможно также небольшое возбуждение расположенного рядом рвотного центра, что рефлекторно усиливает секрецию бронхиальных желез.

2. Отхаркивающие средства резорбтивного действия (*йодиды натрия и калия, натрия гидрокарбонат, хлорид аммония и др.*).

При приеме внутрь эти препараты всасываются в желудочно-кишечном тракте, затем выделяются слизистой оболочкой бронхов, раздражая железистые клетки и тем увеличивая количество бронхиального секрета.

Показания для применения отхаркивающих препаратов: острые воспалительные заболевания органов дыхания, в случае если у больного «сухой», не навязчивый кашель (например, ОРВИ, грипп, ринит, синусит, при вдыхании раздражающих веществ – дыма, пыли и т.п.)

Следует подчеркнуть, что отхаркивающие средства, увеличивая секрецию золь-фазы бронхиального секрета, способствуют не только выведению вовне вирусов, пыли и др. частиц, но и улучшают газообмен между воздухом в альвеолах и кровью, увлажняют и согревают вдыхаемый воздух.

Однако, эффективны препараты данной группы только в дозах, близких к границе переносимости (6–8 разовый прием за день), в то же время возможность развития рвотного рефлекса требует разводить время приема препарата и пищи не менее, чем на 2 часа. В обычно рекомендуемых дозах (до 3 раз в день) ценность препаратов ненамного превосходит плацебо.

При назначении отхаркивающих лекарственных средств необходимо выполнять следующие условия:

1. Больной должен дополнительно к физиологической норме выпивать еще 15–20% жидкости на патологические потери.

2. «Микстовому» больному нельзя назначать препараты, обезвоживающие его организм (например, мочегонные, слабительные и т.п.).

3. Больному нельзя назначать препараты, тормозящие кашлевой рефлекс (например, кодеин, тусупрекс, глаувент и т.п.) и сгущающие мокроту (например, димедрол, пипольфен и т.п.).

Данные о фармакокинетике и взаимодействии вышеназванных препаратов отсутствуют.

Нежелательные эффекты.

- Тошнота (часто), рвота, диарея, неприятный вкус
- Чрезмерное увеличение выделения бронхиального секрета может привести к аспирации и реинфицированию (особенно велика опасность для детей первых 3-х лет жизни и больных группы риска – с поражением ЦНС и т.п.).
- Аллергические реакции (в том числе бронхоспазм и др.).
- Йодизм (для неорганических иодидов): насморк, кашель, кожные сыпи, боль в суставах; угнетение функции щитовидной железы и увеличение ее размеров.

13.2. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ «ВЛАЖНОГО» (ПРОДУКТИВНОГО) КАШЛЯ, ОСЛОЖНЕННОГО МУКОСТАЗОМ

Мукостаз существенно осложняет течение бронхолегочных заболеваний, т.к. он способствует нарушению бронхиальной проходимости и возникновению ателектазов; препятствует газообмену и эрадикации микроорганизмов из дыхательных путей; снижает эффективность воздействия лекарственных препаратов на слизистую оболочку бронхов и на микроорганизмы; уменьшает активность мукозального иммунитета; является одним из пусковых моментов хронизации бронхолегочных процессов.

Дети особенно предрасположены к возникновению мукостаза, в силу ряда анатомо-физиологических особенностей их дыхательных путей: относительная узость, высокая реактивность слизистой оболочки бронхов, цилиарная недостаточность, гиперплазия железистой ткани, несовершенство кашлевого рефлекса и т.п.

Классификация муколитиков

1. Протеолитические ферменты (например, *Дорназа альфа* и др.)
2. Ацетилцистеин (например, *Флуимуцил*, *АЦЦ* и др.)
3. Бромгексин (например, *Бромоксин* и др.)
4. Амброксол (например, *Лазолван*, *Амброгексал* и др.)
5. Карбоцистеин (например, *Флудитек* и др.)

1. ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ

Использование препаратов данной группы (*Трипсина, Химотрипсина, Рибонуклеазы, ДНК-азы, Дорназы альфа=Пульмозим*) для достижения муколитического эффекта в настоящее время считается *нерациональным(!)*, так как они недостаточно эффективны, могут повредить легочной матрикс (при дефиците альфа₁-антитрипсина). Кроме того, при их применении высок риск возникновения серьезных побочных эффектов (кровохарканья, спазма бронхов, аллергических реакций и др.) и у них высокая стоимость.

Протеолитические ферменты назначают больным муковисцидозом.

2. АЦЕТИЛЦИСТЕИН (АЦЦ)

– влияет на **гель-фазу** бронхиального секрета, разжижает ее и этим способствует отделению (экспекторации). При этом количество мокроты существенно не увеличивается.

АЦЦ является производным природной аминокислоты цистеина (N-ацетил-L-цистеин).

АЦЦ оказывает тройное фармакологическое действие:

- а) Муколитическое
- б) Антиоксидантное
- в) Антитоксическое

а) **Механизм муколитического действия АЦЦ** связывают с наличием в структуре препарата сульфгидрильных (SH-) групп, которые способствуют разрыву дисульфидных связей кислых мукополисахаридов **гель-фазы** бронхиального секрета, что приводит к *уменьшению вязко-эластических свойств любого вида секрета (слизистого, слизисто-гнойного и гнойного)* и повышению эффективности мукоцилиарного транспорта. Начало действия АЦЦ через 30–90 минут.

О том, что мукостаз связан с повышением вязко-эластических свойств бронхиального секрета свидетельствует характеристика мокроты больного:

- Мокрота выглядит как плотный комок, часто слизисто-гнойного или гнойного характера.
- Вязкость мокроты определяет ее устойчивость к деформации.
- Эластичность мокроты – способность восстанавливать свою форму после прекращения нагрузки.

Кстати, степень вязкости мокроты можно определить на ротационном вискозиметре Реотест (Германия) с использованием рабочего узла «конус-плоскость» при стандартной температуре 20 градусов по Цельсию.

б) **Механизм антиоксидантного действия АЦЦ** представлен:

– *Прямым действием*, обусловленным наличием нуклеофильной тиоловой SH-группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя окислительные радикалы.

– *Непрямым действием*, обусловленным образованием трипептида-глутатиона (цистеин + глутаминовая кислота + глицин), важного представителя антиоксидантной системы организма.

– Кроме того, в состав АЦЦ входит Аскорбиновая кислота, восстанавливающая окисленные α-токоферольные радикалы и возвращающая α-токоферолу его антиоксидантные свойства.

С увеличением дозы АЦЦ антиоксидантный эффект препарата усиливается.

Следует подчеркнуть, что наличие антиоксидантного механизма действия у Ацетилцистеина крайне важно для лечения легочных заболеваний, так как образование свободных кислородных радикалов провоцируется кислородом, озоном, диоксидами азота и серы, а также различными аэрополлютантами (табачным дымом и др.). Известно, что за сутки через легкие человека проходит около 20 тысяч литров воздуха.

Оксидантный механизм играет важную роль в развитии бронхиальной обструкции (бронхоспазма + обтурации, последняя складывается из гиперсекреции, дискринии, экссудации и отека, трансудации, нарушения клиренса).

Показания для применения АЦЦ: заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием бронхиального секрета с повышенными вязко-эластическими свойствами, а также заболеваниями легких, в механизме развития которых играет большое значение образование свободных радикалов кислорода.

К числу таких заболеваний относят: хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронический идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) и другие интерстициальные заболевания легких, пневмонию, эмфизему, муковисцидоз и т.п.

АЦЦ выпускают в разных лекарственных формах: гранулы для приготовления раствора, гранулы для приготовления горячего напитка, гранулы во флаконе для приготовления сиропа, таблетки шипучие, таблетки шипучие Лонг, раствор для внутримышечного и внутривенного введения.

Продолжительность курса терапии АЦЦ определяется лечащим врачом.

в) Механизм антиоксидантного действия АЦЦ связывают со способностью препарата влиять на биосинтез глутатиона (см. выше). Кроме того, АЦЦ является сильным комплексом, обладающим выраженной хелатирующей активностью.

Применяют при отравлении парацетамолом, тяжелыми металлами (кадмий, ртуть), грибами.

При отравлении парацетамолом АЦЦ является специфическим антидотом. АЦЦ назначают не позднее 24 часов после приема токсической дозы парацетамола.

Нежелательные эффекты АЦЦ (редко): головная боль, стоматит, шум в ушах, диспепсические явления, аллергические реакции (включая бронхоспазм у пациентов с гиперреактивностью бронхов), «затопление» легких, кровотечения.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к Ацетилцистеину или другим составным частям препарата.
- Фенилкетонурия (т.к. АЦЦ содержит аспартам).
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, легочное кровотечение.
- Беременность, кормление грудью.

Взаимодействие АЦЦ с другими препаратами

- При одновременном применении АЦЦ с противокашлевыми средствами может возникнуть «затопление» легких.
- При одновременном назначении АЦЦ с бронхолитиками возникает синергизм.
- АЦЦ фармацевтически несовместим с антибиотиками (пенициллинами, цефалоспоридами, эритромицином, тетрациклином и амфотерицином В). Их следует применять не ранее, чем через 2 часа после приема внутрь АЦЦ.
- Одновременный прием АЦЦ и нитроглицерина может привести к усилению сосудорасширяющего эффекта нитрата.
- После вскрытия ампул раствор препарата может приобретать фиолетово-розовую окраску, что не препятствует его применению.
- Необходимо избегать соприкосновения растворов ацетилцистеина с металлами и резиной (образуются сульфиды).

3. БРОМГЕКСИН

– является пролекарством, он должен превратиться в печени в активный метаболит – Амброксол. Поэтому эффект Бромгексина развивается медленно (через часы-дни); препарат оказывает дополнительную нагрузку на печень (может повышаться активность трансаминаз в крови); муколитический эффект, относительно Амброксола, слабый; препарат назначают только внутрь; он не показан детям до 3-х лет, беременным и пациентам с заболеваниями печени.

Нежелательные эффекты: аллергические реакции, диспепсические явления, сухость во рту или гиперсаливация, гепатотоксичность.

При использовании эффективных доз (8–16 мкг на прием) Бромгексина, препарат оказывает самостоятельное противокашлевое действие и провоцирует бронхиальную обструкцию, что заметно ограничивает возможности его применения.

В связи с вышперечисленным Бромгексин **применяют** по тем же показаниям, что и Амброксол, но существенно реже.

1. АМБРОКСОЛ (Амброгексал)

Фармакологическое действие.

Амброксол – *снижает адгезивные свойства бронхиального секрета(!), стимулирует выработку и уменьшая распад легочного сурфактанта.*

О том, что мукостаз связан с повышением адгезивности бронхиального секрета свидетельствует характеристика мокроты больного: мокрота прилипает к стеклу.

Сурфактант синтезируется пневмоцитами II-го порядка (в альвеолах) и клетками Клара (в бронхах) и выполняет ряд важных функций:

- Уменьшает адгезию (увеличивает текучесть) мокроты, способствуя этим эффективному очищению дыхательных путей.
- Обладает бактерицидной активностью против Гр(+)-микроорганизмов и стимулирует функцию макрофагов легких по перевариванию бактерий.

– Участвует в регуляции микроциркуляции в легких и проницаемости стенок альвеол, препятствует развитию отека легких.

– Препятствует спаданию альвеол и бронхиол во время выдоха путем уменьшения поверхностного натяжения на уровне границы жидкость–воздух.

Причины нарушения синтеза сурфактанта и его ускоренного разрушения: гипоксия, инфицирование дыхательных путей (особенно Гр(-)-флорой, микоплазмой), воспалительные и злокачественные процессы в легких, воздействие табачного дыма, сахарный диабет, искусственная вентиляция легких, длительные ингаляции кислорода в высоких концентрациях, применение ингаляционной терапии с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) и другие.

О фармакологических эффектах Амброксола известно также, что препарат стимулирует синтез секреторными клетками более жидкого бронхиального секрета, активизирует движение ресничек, стимулирует выработку лизосомальных ферментов, стимулирует местный иммунитет, обладает противовоспалительным действием.

Показания к применению: заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием бронхиального секрета с повышенными адгезивными свойствами: бронхиальная астма, острый и хронический бронхит, обструктивный бронхит, пневмония и т.п.

Учитывая способность Амброгексала увеличивать образование сурфактанта, препарат может быть назначен больным с острым экссудативным средним отитом, а также с целью профилактики дистресс-синдрома при угрозе преждевременных родов (применяют с 28 недели беременности) и лечения дистресс-синдрома у недоношенных детей.

Амброгексал выпускают в виде таблеток и сиропа, которые назначают после еды.

Продолжительность курса терапии определяется лечащим врачом.

Взаимодействие Амброксола с другими препаратами

- Совместное применение с противокашлевыми препаратами приводит к затруднению отхождения мокроты.
- Увеличивает проникновение в бронхиальный секрет антибиотиков (амоксциллина, цефуроксима, эритромицина и доксициклина).

Нежелательные эффекты (редко): аллергические реакции (бронхообструкции не бывает!), диарея, тошнота, сухость во рту или гиперсаливация.

Противопоказания: гиперчувствительность к Амброксолу и другим составным частям препарата, беременность (I триместр).

5. КАРБОЦИСТЕИН

– муколитик непрямого действия. Его механизм действия не направлен на прямое устранение мукостаза.

Карбоцистеин нормализует реологические свойства вновь синтезируемого секрета бокаловидных клеток и уменьшает продукцию бронхиального секрета.

Фармакологическое действие

1. Активирует сиаловую трансферазу (фермент бокаловидных клеток), что нормализует синтез сиаломуцинов, изменяет соотношение кислых и нейтральных фракций.

Таким образом карбоцистеин восстанавливает параметры секрета бокаловидных клеток до физиологических значений.

1. Уменьшает количество бокаловидных клеток.
2. Подавляет гипертрофию слизистых желез.

Фармакокинетика. После приема внутрь в виде сиропа карбоцистеин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 1,4 часа. Кратность назначения – 3 раза в день.

Большая часть дозы препарата выводится почками в неизменном виде (80%), остальное количество – в виде метаболита.

Период полуэлиминации из крови составляет около 3 часов.

Взаимодействие карбоцистеина с другими лекарственными средствами не изучено.

Нежелательные эффекты: боли в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога, диарея, головная боль, недомогание, эритема кожи.

Показания для применения: заболевания органов дыхания, сопровождающиеся гиперпродукцией слизи, особенно на фоне нарушения кашлевого рефлекса (органические и функциональные нарушения ЦНС, черепно-мозговые травмы, после операционных вмешательств на ЦНС и пр.).

Карбоцистеин включен в стандарты лечения больных ХОБЛ.

Кроме того, Карбоцистеин назначают у больных с синдромом «неподвижных ресничек», синдромом Зиверта–Картагенера, а также при подготовке пациента к бронхоскопии и бронхографии вместе с противокашлевыми средствами.

В конце данной главы следует подчеркнуть, что лечение кашля достаточно трудная задача, так как получить бронхиальный секрет непросто, а чаще практически невозможно (тяжелые больные, дети и т.д.). Кроме того, характер кашля и реологические свойства бронхиального секрета во время лечения могут меняться, поэтому требуется их изучение в динамике, а это означает своевременную замену одного препарата другим или применение сочетания препаратов.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГИСТАМИННЫХ СРЕДСТВ

Во всем мире отмечен рост аллергических заболеваний, в том числе таких как аллергический ринит, конъюнктивит; атопический дерматит, крапивница; аллергические реакции на укусы насекомых; пищевая, лекарственная, инсектная и холодовая аллергия; поллиноз (сенная лихорадка), бронхиальная астма, отек Квинке. Этими заболеваниями страдают до 35–40% населения России, они существенно снижают качество жизни больных и в ряде случаев являются причиной их смерти.

Аллергические заболевания наносят значительный экономический ущерб, обусловленный утратой трудоспособности пациентов и высокой стоимостью лечения.

Развитие аллергических реакций немедленного типа связано с гиперчувствительностью, в основе которой лежат иммуноглобулин Е-зависимые реакции.

Клиническим проявлениям болезни предшествует период сенсibilизации, в течение которого аллергены (антигены) достигают антиген-презентирующих клеток (макрофагов), которые активируют Т- и В-лимфоциты, последние отвечают за синтез IgE.

В качестве аллергенов могут быть: пыльца растений, некоторые продукты питания (цитрусовые, яйцо, клубника, раки, крабы и др.), эпидермальные аллергены (шерсть, перо, перхоть, волосы, эпидермис, пух, чешуя и др.), насекомые (клещи, муравьи, тараканы и др.), плесневые грибки, продукты жизнедеятельности гельминтов, продукты химической промышленности (красители, растворители, мыла, лаки, духи и др.), факторы внешней среды – поллютанты (дым, диоксиды серы и азота и др.).

Собственно аллергическая реакция начинается с взаимодействия антигена с антителом (IgE).

Иммуноглобулины Е за счет Fc-фрагмента фиксируются на поверхности тучных клеток и базофилов. Это является стимулом для секреции названными клетками преформированных (гистамина, хемотаксических факторов, химазы, триптазы, гепарина и др.) и вновь образующихся медиаторов (лейкотриенов, кининов, простагландинов и др.) аллергии.

Медиаторы аллергии, влияя на соответствующие рецепторы и ферментативные системы, формируют клиническую картину аллергического заболевания.

Гистамин – это естественный амин, синтезируемый из аминокислоты гистидина и содержащийся преимущественно в мастоцитах (тучных клетках) (около 90%) и базофилах (около 10%) в неактивной связанной форме. В центральной нервной системе гистамин находится в пресинаптических окончаниях гистаминергических нейронов и является нейромедиатором.

Воздействуя на гистаминовые₁-рецепторы, гистамин активирует в клеточной мембране фосфолипазу С, расщепляющую фосфатидилинозитол с освобождением инозитол-3-фосфата и диацилглицерола, способствующих освобождению

кальция из эндоплазматического ретикулула гладкомышечных клеток и этим приводящих к их сокращению. Гистамин вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, артериол, венул, особенно пред- и посткапиллярных сфинктеров, кишечника, матки, а также сократительных элементов в клетках эндотелия. При освобождении больших количеств гистамина возникает бронхоспазм, ограничивается возврат крови к сердцу, уменьшаются сердечный выброс и минутный объем крови, усиливается трансудация жидкой части плазмы через расширенные межклеточные пространства в сосудистой стенке, сгущается кровь, уменьшается объем циркулирующей крови. Все вместе приводит к понижению артериального давления и к ухудшению гемоперфузии тканей. Раздражение чувствительных рецепторов кожи вызывает ощущение жжения, зуда и боли.

Итак, гистамин возбуждает гистаминовые₁-рецепторы (H₁-p) в коже (эпидермисе и дерме), слизистых дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта, эндотелиальных клетках сосудов.

В результате возникают клинические симптомы *ранней (гистаминозависимой) фазы аллергической реакции*, развивающейся спустя 15–20 минут после контакта с аллергенами, и продолжающейся до 4–6 часов. При этом у больного отмечают: зуд, чихание, ринорею, отечность и т.д.

Через 4–6 часов после взаимодействия с аллергеном формируется *поздняя (клеточная) фаза аллергической реакции*, в которой участвуют клетки воспаления: эозинофилы, базофилы, лимфоциты и нейтрофилы. Накопление этих клеток обусловлено хемотаксисом и адгезией. Считают, что адгезия к стенке сосуда осуществляется за счет повышения экспрессии адгезивных молекул (P, E, L-селектины, β_1 , β_2 , β_3 -интегрины, ICAM-1 и др.).

Клетки воспаления продуцируют свои биологически активные вещества. Среди них наибольшее значение имеют: фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ), и фактор, некротизирующий опухоли (ФНО).

ФАТ освобождается почти из всех клеток воспаления. Он способствует агрегации тромбоцитов, расширяет сосуды, повышает их проницаемость, вызывает спазм гладкой мускулатуры бронхов, повышая их реакцию на другие спазмогены и приводя к гиперреактивности бронхов, хемотаксису клеток воспаления. Из попавших в ткани нейтрофилов освобождаются протеолитические ферменты, супероксидный ион и ФНО.

ФНО и катионные белки эозинофилов способны вызвать деструкцию эпителия на поверхности бронхов (обнажая субэпителиальную ткань с локализованными в ней гладкомышечными клетками, рецепторами, реагирующими на различные биологически активные вещества – гистамин, брадикинин, лейкотриены и пр., безмякотными С-нервными волокнами и пр.) или эндотелия на поверхности сосудов (увеличивая выход жидкой части плазмы и форменных элементов крови в субэндотелиальную ткань, вызывая ее отек, инфильтрацию нейтрофилами и другими клетками крови, и способствуя образованию тромбов).

Клинические симптомы поздней фазы аллергической реакции (хронического аллергического воспаления): хроническая обструкция носа, хроническая крапивница, гиперреактивность бронхов и затруднение дыхания, бронхиальная астма, зуд и шелушение кожи и т.д.

Убедительно доказано, что заболевания, обусловленные иммуноглобулином Е, являются местными проявлениями системного аллергического воспаления. Эта концепция основана на наблюдениях, согласно которым локальная экспозиция аллергена приводит к местной и системной (т.е. на уровне костного мозга) активации клеток, участвующих в развитии реакций гиперчувствительности. Она объясняет трансформацию одного аллергического заболевания в другое и частое сочетание нескольких атопических заболеваний у одного больного.

Чрезмерное высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов может быть следствием не только аллергической реакции, но и *псевдоаллергической реакции*, а также возникать при *патологических состояниях* (ацидоз, гипоксия, ожог, шок, тяжелая физическая травма и т.п.) и *инфекционных заболеваниях*.

При псевдоаллергической (анафилактоидной) реакции высвобождение гистамина происходит без предварительного синтеза IgE, в ответ на попадание в организм веществ (лекарственных средств, пищевых продуктов и др.), вызывающих либерацию гистамина неиммунным путем.

Итак, гистамин – обязательный и ключевой медиатор в патогенезе аллергических заболеваний, псевдоаллергических и многих патологических (в том числе инфекционных) состояний. Поэтому антигистаминные препараты или H₁-гистаминоблокаторы – являются важнейшими лекарственными средствами ослабляющими реакцию на гистамин путем блокирования его рецепторов.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Первое поколение: *дифенгидрамин (димедрол, бенадрил), прометазин (дипразин, пипольфен), хлоропирамин (супрастин), мебгидролин (диазолин), клемастин (тавегил), хифенадин (фенкарол), диметинден (фенистил).*

Второе поколение: *лоратадин (klarитин), терфенадин (телдан, бронал), астемизол (гисманал), акривастин (семпрекс), левокабастин (ливостин), азеластин (аллергодил, ринопласт), эбастин (кестин).*

Третье поколение: *фексофенадин (телфаст), дезлоратадин (эриус), цетиризин (зиртек, цетрин)*

В основе деления H₁-гистаминоблокаторов на поколения положены: длительность действия, фармакокинетические особенности и нежелательные реакции.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

В 1942 году были синтезированы антигистаминные средства I-го поколения. К сожалению, эти препараты воздействуют не только на гистаминовые рецепторы, но блокируют и иные рецепторы, так как гистамин имеет структурное сходство с другими физиологически активными веществами функционирующими в нашем организме, например с адреналином, серотонином, ацетилхолином, дофамином. Поэтому применение антигистаминных средств I-го поколения может сопровождаться появлением множества побочных эффектов: **тошнотой, рвотой, поносом, потерей аппетита, неприятными ощущениями в эпигастральной области, сухостью слизистых оболочек носа, рта, горла, расстройствами мочеиспускания и зрения.**

Обладая высокой проникающей способностью, антигистаминные средства I-го поколения попадают в мозг, вызывая сонливость, головокружение, звон в ушах, двоение в глазах, нарушение координации, снижение потенции.

Препараты I-го поколения не рекомендуют к использованию пациентам, которым требуется точная координация движений и активная умственная деятельность, а также больным, страдающим бронхообструктивными заболеваниями, глаукомой, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, запором, сердечно-сосудистой патологией, аденомой простаты и т.п. У детей младшего возраста может возникнуть парадоксальный стимулирующий эффект, который проявляется: бессонницей, повышенной возбудимостью, головной болью, тремором конечностей.

К антигистаминным средствам I-го поколения быстро развивается привыкание (тахифилаксия), поэтому их следует применить короткими курсами (по 5–7 дней), с последующей заменой на другой препарат, если остается необходимость в их применении. Продолжительность их действия составляет всего 4–6 часов, поэтому их приходится назначать довольно часто (4 раза в сутки).

При назначении антигистаминных препаратов I поколения с другими лекарственными средствами возникает нежелательное взаимодействие. Так, антигистаминные препараты I поколения потенцируют эффекты наркотических анальгетиков, этанола, снотворных средств, транквилизаторов, нейролептиков и т.п.; при длительном применении снижают эффективность стероидов, антикоагулянтов и других лекарств, подвергающихся метаболизму в печени; усиливают действие антихолин- и альфа-антиадренергических средств и т.д.

Несмотря на целый ряд вышперечисленных минусов, препараты I-го поколения в ближайшее время останутся на мировом фармацевтическом рынке, так как они недороги; их давно применяют в медицинской практике, что позволяет прогнозировать возможные отдаленные побочные эффекты; некоторые из них можно вводить парентерально (супрастин, тавегил, пипольфен), что очень важно в острых ситуациях; большинство этих средств разрешено к применению у детей I-го года жизни (супрастин, диазолин); **за счет седативного и противозудного эффекта** препараты с успехом применяют у больных с выраженным зудом. Влияние на другие рецепторы (кроме гистаминовых) обеспечивает **жаропонижающее, обезболивающее, противосудорожное действие, а также уменьшает чихание и ринорею** (отделение мокроты из носа). Все имеет важное значение для больных острыми респираторными заболеваниями и в частности гриппом.

В некоторых случаях антигистаминные средства I-го поколения применяют при вестибулярных расстройствах, возникших при морской или воздушной болезнях.

Создание антигистаминных средств II и III поколений преследовало следующие цели:

1. Избавиться от нежелательных эффектов.
2. Устранить эффект тахифилаксии.
3. Увеличить продолжительность действия.
4. Уменьшить время до наступления эффекта.
5. Уменьшить взаимодействие с лекарственными средствами из других групп.
6. Повысить комплаенс.

Решить поставленные задачи удалось за счет: повышения сродства (аффинности) антигистаминных средств II и III поколения к H_1 -рецепторам, повышения избирательности (селективности) их действия на H_1 -рецепторы и уменьшения объема их распределения. Низкая величина объема распределения свидетельствует о том, что вещество не распределяется по разным «отсекам» организма, а находится в плазме крови и соединительной ткани, где взаимодействует с H_1 -рецепторами, расположенными на внешней стороне мембран клеток.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

Препараты II-го поколения блокируют только гистаминовые рецепторы и не проникают в центральную нервную систему, поэтому не вызывают названные выше нежелательные явления. Кроме того, у них быстро развивается лечебный эффект, больше продолжительность действия (до 24 часов), а следовательно их требуется реже принимать (1 раз в сутки). И, наконец, их можно назначать длительно, так как к ним очень медленно развивается привыкание.

Однако, следует подчеркнуть, что препараты II-го поколения являются пролекарствами. Попав в организм, они должны под влиянием специальных ферментов печени (цитохромов) превратиться в активные лекарственные вещества. Существует значительная вариабельность этих ферментов, поэтому превращение антигистаминных средств в активные метаболиты у разных людей может существенно отличаться, а от этого зависит сила лечебного эффекта. Кроме того, требуется коррекция дозы антигистаминных средств II-го поколения при назначении их лицам пожилого возраста, детям младшего возраста и лицам с нарушением функции печени.

Антигистаминные препараты II-го поколения увеличивают риск гепатотоксичности, поэтому их не рекомендуют применять у людей, страдающих печеночной недостаточностью. Тем более дозу этих средств при печеночной недостаточности для получения терапевтического эффекта необходимо увеличивать.

Важно также учитывать, что при назначении антигистаминных средств II-го поколения происходит накопление в организме других, одновременно назначаемых лекарств, биотрансформирующихся цитохромами, что повышает риск возникновения их нежелательных эффектов.

Следует подчеркнуть, что астемизол может увеличить массу тела, а при назначении терфенадина, астемизола или эбастина и при патологии печени или при одновременном приеме некоторых препаратов (эритромицина, клацида, кетоконазола, флуконазола, интраконазола, циметидина, ранитидина, амиодарона, хинидина и др.) или продуктов (грейпфрут), оказывающих угнетающее влияние на ферментную систему печени, возникает риск нарушения ритма сокращения желудочков сердца (удлинения интервала QT, расширение зубца T, фибрилляция) и повреждения печени. К счастью, частота таких опасных осложнений очень мала и составляет всего 1,6–1,9 случаев на 10 000 назначений названных антигистаминных средств.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Антигистаминные средства III-го поколения имеют все те же преимущества перед препаратами I-го поколения, что и антигистаминные средства II-го поколения.

Кроме того, антигистаминные препараты III-го поколения отличаются от препаратов II-го поколения, тем что они:

1. Первично активные метаболиты (а не пролекарства), поэтому быстрее развивается эффект; высокая предсказуемость противоаллергического действия; нет дополнительной нагрузки на печень; безопасность одновременного приема с другими лекарствами, подвергающимися метаболизму через цитохромы Р-450.

2. Влияют не только на раннюю (гистаминзависимую), но и на позднюю (клеточную) фазы аллергической реакции. Именно влиянием на позднюю фазу объясняется способность этих препаратов устранять ринорею, чихание и заложенность носа при аллергическом рините, а также предотвращать развитие бронхиальной астмы у больных с аллергическим ринитом и дерматитом.

Антигистаминные препараты III-го поколения (Фексофенадин, Дезлоратадин, Цетиризин=Цетрин) отличаются друг от друга путями элиминации из организма и фармакоэкономическим аспектом.*

Цетрин (Цетиризин) выводится из организма в неизмененном виде, главным образом почками.

Фексофенадин и Дезлоратадин выводятся из организма после их предварительного метаболизма в печени.

Выбор антигистаминных средств для конкретного больного – достаточно трудная задача.

При выборе необходимо учитывать:

1. Клинико-фармакологическую характеристику препарата.
2. Характер патологии пациента, наличие у него сопутствующих заболеваний, непереносимость лекарственного средства.
3. Перечень одновременно назначаемых больному лекарств.
4. Возраст больного.
5. Генетические особенности больного.

Оценку эффективности и безопасности применения гистаминолитиков производят по изменению состояния больных с учетом лечебных эффектов и нежелательных реакций препаратов. Последние в данной группе препаратов являются главным критерием выбора.

Показания к применению. Аллергические заболевания, псевдоаллергические реакции, патологические состояния (ацидоз, гипоксия, ожог, шок, тяжелая физическая травма), инфекционные болезни.

Для лечения аллергического, инфекционного и вазомоторного ринита создан *комбинированный препарат, состоящий из лоратадина (кларитина) и псевдоэфедрина*. Этот таблетированный препарат называется *клариназе*. Его назначают после еды; таблетку нельзя разжевывать.

Псевдоэфедрин является непрямым адреномиметиком, он повышает чувствительность альфа₁-адренорецепторов гладкомышечных клеток сосудов к катехоламинам, что приводит к сужению сосудов, уменьшению набухания слизи-

* Цетрин является рацематом Цетиризина; существует препарат – левовращающий изомер Цетиризина – *Левоцетиризин (ксизал)*, его отличия от Цетрина: лекарственная форма только таблетки, разрешен у детей с 6 лет, дороже.

стой оболочки носоглотки. В отличие от эфедрина, псевдоэфедрин практически не влияет на частоту и силу сердечных сокращений, величину артериального давления, не оказывает существенного стимулирующего влияния на центральную нервную систему (беспокойство, возбуждение, бессонница, эйфория), не вызывает дизурических явлений, не повышает уровень сахара в крови и т. п.

У псевдоэфедрина хорошая биосовместимость (85%), он почти не подвергается биотрансформации (N-диметилированию) в печени (1%) и выводится с мочой в неизменном виде (95%). Выделение и длительность нахождения препарата в организме зависит от pH мочи. Подкисление мочи ускоряет выведение, подщелачивание – замедляет. Период полужизни 3 часа. У препарата большая продолжительность действия (до 12 часов), последняя объясняется особенностями лекарственной формы, обеспечивающей медленное освобождение активного вещества. Кратность назначения 2 раза в сутки.

Таким образом, из числа наиболее ценных качеств комбинированного препарата – клариназе следует отметить следующее:

1) препарат устраняет не только зуд, чихание и ринорею (за счет блокады гистаминовых₁-рецепторов), но и заложенность носа и опасность носового кровотечения (за счет непрямого стимулирования альфа₁-адренорецепторов); следует подчеркнуть, что устранение набухания слизистых оболочек происходит и в области носоглотки, и в евстахиевых трубах, и в верхних и нижних дыхательных путях, что обеспечивает устранение ряда симптомов простудных заболеваний;

2) клариназе, оказывая резорбтивное действие, ликвидирует и конъюнктивит и крапивницу, часто сопровождающие аллергический ринит;

3) большая продолжительность действия клариназе, тогда как адреномиметики, применяемые местно (эфедрин, нафтизин, галазолин) эффективны лишь 2–4 часа, а их длительное (более 2 недель) назначение может сопровождаться повреждением слизистых оболочек носа, снижением чувствительности адренорецепторов и развитием медикаментозного ринита, который обозначают термином «*Priviniismus*»;

4) псевдоэфедрин устраняет слабое седативное действие лоратадина (кларитина).

Гистамино₁-литики не имеют самостоятельного значения для лечения *атопического синдрома бронхиальной обструкции*. Они используются (при этом предпочтение отдают гистамино₁-блокаторам второго поколения) только в комбинации с бронходилататорами и препаратами, устраняющими отек слизистой оболочки бронхов, если есть признаки существенной роли гистамина в происхождении данного синдрома (высокое содержание эозинофилов в крови и секретах, положительные провокационные ингаляционные и гиперергические кожные пробы с гистамином). Следует отметить, что гистамино₁-литики никогда не применяют при астматическом статусе.

Гистамино₁-блокаторы первого поколения используют как снотворные средства, если аллергическая реакция (например, кожный зуд) является причиной нарушения сна у больного. Эти же препараты включают в *литические смеси и премедикацию*.

В некоторых случаях гистамино₁-блокаторы первого поколения применяют при вестибулярных расстройствах, возникших при морской или воздушной

болезни, синдроме или болезни Меньера. Однако более эффективным препаратом является *бетагистин (бетасерк)**. Он устраняет головокружение (вертиго) и звон (шум) в ушах при вестибулярных головокружениях различного генеза, в том числе при вертебробазиллярной недостаточности, после травм головного мозга; дисциркуляторной энцефалопатии; вестибулярном неврите; лабиринтите; доброкачественном позиционном головокружении, после нейрохимических операций.

Головокружение определяют как иллюзию движения или самого человека, или окружающих предметов вокруг человека.

Истинное головокружение (вертиго) – неприятное чувство вращения, нарушения равновесия и ориентации. При этом часто отмечают тошноту и рвоту, иногда – нистагм.

Бетагистин относят к гистамино₁-миметикам и гистамино₃-литикам.

Гистаминовые₁-рецепторы находятся в кровеносных сосудах внутреннего уха, в частности сосудистой полоски (*stria vascularis*) и прекапиллярных сфинктерах микроциркуляторного русла названной области. Воздействие бетагистина на гистаминовые₁-рецепторы приводит к местной вазодилатации и увеличению проницаемости сосудов, что способствует устранению причин эндолимфатической водянки и нормализации давления эндолимфы в лабиринте и улитке.

Гистаминовые₃-рецепторы обнаружены на пресинаптических мембранах гистаминергических и других нейронов мозга, где бетагистин увеличивает высвобождение гистамина, серотонина и некоторых других нейромедиаторов. Таким образом, препарат оказывает ингибирующее действие на вестибулярные ядра в области стволовой части головного мозга.

Бетагистин назначают внутрь после еды 2–3 раза в сутки. Он быстро и полностью всасывается из своей таблетированной формы. Связывание с белками плазмы крови является очень низким. Средняя величина периода полуэлиминации в крови составляет 3–4 часа. Известны два его неактивных метаболита – пиридилуксусная кислота и 2-(2-аминоэтил)-пиридин. Препарат и его метаболиты практически полностью экскретируются с мочой за 24 часа.

Нежелательные эффекты бетагистина: легкие диспепсические расстройства, головная боль, аллергическая кожная сыпь.

* Бетагистин нельзя комбинировать с антигистаминными препаратами, так как эффективность первого уменьшается.

Глава 15

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ НАРУШЕНИИ ПРОЦЕССОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

В организме в динамическом равновесии находятся свертывающая и анти-свертывающая системы. Система свертывания крови состоит из тромбоцитов и содержащихся в них пластиночных факторов (аденозиндифосфата, 3 фактора тромбоцитов, фактора Виллебранда, тканевого тромбопластина, серотонина, антиплазмина, ретрактозима, фибронектина, тромбоспондина и других), а также из плазменных белков, синтезирующихся в клетках печени (протромбина, проконвертина, антигемофильных глобулинов, тромботропина, фибриногена и других). Антисвертывающая система представлена плазмином (фибринолизинном) протеолитическим ферментом, находящимся в крови в неактивном состоянии (плазминоген); белками плазмы крови (протеинами С, S, антитромбином III), тормозящими процесс образования фибрина; а также веществами, продуцируемыми (простациклин, тромбомодулин и другие) или фиксированными на эндотелиальных клетках (гепарин) и пр.

При нарушенном равновесии между этими двумя системами может возникать либо повышенная кровоточивость, либо тромбообразование, либо сочетание того и другого явлений (при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания – синдроме ДВС). Все названные состояния требуют коррекции путем назначения лекарственных препаратов.

Необходимо подчеркнуть, что при лечении нарушений свертывания крови следует обязательно устранить их причину (гипоксию, ацидоз, воспаление и т. п.).

Лекарственные средства, влияющие на свертывание крови, делят на две основные группы: *гемостатические* и *антитромботические препараты*.

15.1. ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Данную группу условно делят на три подгруппы: *лекарства способствующие агрегации (адгезии) тромбоцитов, тромбообразованию и уменьшающие активность фибринолитической системы.*

15.1.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ И АДГЕЗИЮ ТРОМБОЦИТОВ

(адроксон, серотонин, препараты кальция, эталзилат)

Эти препараты влияют на сосудисто-тромбоцитарный компонент гемостатической системы организма. Их используют при микроциркуляторном (капиллярном) типе кровоточивости.

Оценка эффективности и безопасности применения агрегантов

1. *Лабораторные критерии*: подсчет числа тромбоцитов (в норме $150 - 400 \times 10^9/\text{л}$, кровоточивость возникает при уменьшении количества кровяных пластинок до $50 \times 10^9/\text{л}$); выявление тромбоцитопатии (с помощью: а) гемолизат-агрегационного теста, который основан на способности гемолизированных эритроцитов вызывать агрегацию тромбоцитов за счет наличия в эритроцитах эритроцитина и аденозиндифосфата; б) исследований агрегации и адгезии кровяных пластинок под влиянием разных индукторов – коллагена, адреналина, тромбина, аденозиндифосфата; в) цитометрии – изучение размеров и ультраструктуры клеток; следует подчеркнуть, что количество кровяных пластинок при тромбоцитопатиях всегда больше $70 \times 10^9/\text{л}$); определения уровня серотонина, 5-оксиндолуксусной кислоты, кальция в крови; изучение тромбоэластограммы (ретрактографии); определение толерантности по отношению к гепарину (в норме около 135 секунд).

2. *Параклинические критерии*: ультразвуковое и ангиографическое обнаружение тромба.

3. *Клинические критерии*: определение длительности кровотечения (в норме по Дюку 1–7 минут); изучение эндотелиальных проб (симптом «щипка», «жгута», «манжетки»); возникновение кожно-геморрагического синдрома (наличие петехий, экхимозов, пятнисто-папулезной сыпи, носовых кровотечений и т. п.); изучение динамики пульсации сосудов, локальное повышение температуры тела, отек и т. п. симптомы возникновения тромбозов.

АДРОКСОН (*хромодрен, адреноксил, семикарбазон*)

Фармакодинамика. Препарат является метаболитом адреналина, лишенным способности стимулировать, в отличие от последнего, адренорецепторы на гладкомышечных клетках сосудов и в сердце, поэтому он не повышает артериальное давление.

Адроксон взаимодействует с альфа-адренорецепторами на поверхности тромбоцитов и затем через посредство специального протеина G активирует фосфолипазу C (ФЛ C). Различают множество ФЛ C в мембране и цитозоле тромбоцитов, отличающихся друг от друга субстратами и скоростью катализа дифосфата фосфатидилинозитола. Образовавшиеся в результате этого продукты катализа (инозитолтрифосфат и диацилглицерол) увеличивают концентрацию внутриклеточного несвязанного кальция, освобождая его из быстрообмениваемого пула клеточной мембраны и из медленнообмениваемого пула эндоплазматического ретикулума тромбоцитов.

Кальций активирует протеазу, освобождающую актин из связанной, неактивной формы; фосфолипазу A_2 , запускающую каскад арахидоновой кислоты с образованием мощных агрегантов (эндоперекисей, тромбоксана A_2); образование фактора, активирующего тромбоциты, из фосфолипидов их мембран.

Кальций образует с кальмодулином комплекс, который активирует фосфокиназу, фосфорилирующую легкие цепи миозина, после чего тот соединяется с актином. Образовавшийся актомиозин активирует сократительный аппарат кровяной пластинки и освобождает из нее агрегирующие факторы (аденозиндифосфат, фактор Виллебранда, эндоперекиси, тромбоксан A_2 , серотонин, фак-

тор активирующий тромбоциты и т. п.), которые и обеспечивают взаимодействие тромбоцитов друг с другом и с клетками эндотелия.

Фармакокинетика не изучена. Препарат применяют местно, реже внутрь (локальный эффект) и иногда подкожно или внутримышечно, 3–4 раза в сутки.

Взаимодействие. Адроксон можно сочетать с аминокaproновой кислотой, тромбином, а также с рутином, этамзилатом и другими веществами, понижающими проницаемость сосудистой стенки.

Нежелательные эффекты – не обнаружены.

Показания к применению. *Паренхиматозные и капиллярные кровотечения* (травма, удаление миндалин, во время операций). Препарат назначают при *кишечных кровотечениях, мелене новорожденных, при тромбоцитопенической пурпуре* с преимущественно кожно-геморрагическим синдромом.

СЕРОТОНИН

В медицинской практике используют только синтетические препараты серотонина.

Фармакодинамика. Препарат активирует серотонино₂-рецепторы на поверхности тромбоцитов, что приводит к вышеописанным процессам (см. адроксон). Кроме того, серотонин, стимулируя свои рецепторы на эндотелиальных клетках, вызывает их сокращение, увеличиваются промежутки между ними и возрастает проницаемость сосудистой стенки для жидкой части плазмы крови. Происходит набухание ткани, сдавливающее сосуды. Наконец, серотонин влияет на серотониновые₁-рецепторы в гладких мышцах сосудов, вызывая их сокращение. Эти эффекты имеют существенное значение в антигеморрагическом действии препарата.

Следует отметить, что рецепторы для серотонина находятся также на гладкомышечных клетках бронхов, желудочно-кишечного тракта, стимуляция которых приводит к нежелательным эффектам (см. ниже).

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно или внутримышечно. Внутрь препарат назначать нельзя, так как он инактивируется специальной моноаминоксидазой, находящейся в стенке кишечника. Кстати, экзогенно введенный серотонин достаточно быстро захватывается и разрушается названным ферментом и катехолортометилтрансферазой и в других тканях. Таким образом, 20–50% введенной дозы препарата превращается в 5-оксииндолуксусную кислоту. Однако это не единственный метаболит, серотонин часто может трансформироваться в сульфаты и глюкурониды. В крови серотонин адсорбируется на тромбоцитах. Препарат не проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер. Все названные метаболиты выводятся почками. Повторные введения препарата можно производить не раньше, чем через 4 часа и не больше 4 раз в сутки. При заболеваниях почек опасность кумуляции препарата резко возрастает, тем более что сам серотонин вызывает спазм сосудов клубочков почек, что затрудняет его элиминацию.

Взаимодействие. Серотонин нельзя комбинировать с ингибиторами моноаминоксидазы (ипразидом, ниаламидом, фуразолидоном); трициклическими антидепрессантами (имизином), так как они нарушают захват серотонина тканями; вазоконстрикторами (норадреналином, мезатоном, ангиотензиномидом);

лекарственными средствами, часто вызывающими аллергические реакции (бензилпенициллином и т. п.).

Нежелательные эффекты. При внутривенном введении существует *опасность возникновения тромбофлебитов*; инъекция препарата может сопровождаться *бронхоспазмом, болями в животе, рвотой, поносом, артериальной гипертензией, головной болью, болями в области сердца, снижением диуреза и пр.*

Показания к применению. Используют препарат *при геморрагиях, возникших на фоне тромбоцитопений и тромбоцитопатий* (болезнь Верльгофа, Виллебранда, Бернара-Сулье, тромбастения Гланцмана, после приема цитостатиков, нестероидных противовоспалительных средств, при нефрите, хронической почечной недостаточности, гепатите, циррозе печени и коллагенозах).

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ (кальция хлорид, кальция глюконат)

Фармакодинамика. Кальций, как сказано выше, участвует в агрегации и адгезии тромбоцитов, но кроме того, он активизирует тромбин и фибрин. Таким образом, кальций стимулирует образование и тромбоцитарных, и фибриновых тромбов.

Следует заметить, что роль кальция в организме многогранна. Он участвует в процессах возбудимости и проводимости нервного импульса, освобождении медиаторов из пресинаптических окончаний, сокращении гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры, образовании костной ткани, проницаемости сосудистой стенки, секреции, антителообразовании и т. д.

Фармакокинетика. Кальция глюконат вводят внутривенно, внутримышечно или внутрь перед едой, тогда как кальция хлорид можно применять только внутривенно или перорально (после еды). Биосувоение из желудочно-кишечного тракта низкое, так как транспорт осуществляется с помощью специального белка. Экскреция всосавшегося препарата обеспечивается почками. Кратность назначения 3–4 раза в день.

Взаимодействие. Опасно комбинировать препараты кальция с сердечными гликозидами; при внутривенном введении — с антигипертензивными средствами. При приеме кальция внутрь — с тетрациклинами, фторхинолонами и некоторыми другими препаратами снижается биосувоение и последних, и кальция.

Нежелательные эффекты. При энтеральном использовании возможно *раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта*, что может привести к *диспепсическим расстройствам*; при внутривенном введении — к *падению артериального давления*. Подкожное или внутримышечное введение кальция хлорида сопровождается *болезненностью и вызывает некроз мягких тканей*.

Показания к применению. В основном препараты кальция применяют *при кровотечениях, связанных со снижением его уровня в плазме крови* (после переливания больших количеств цитратной крови и плазмозаменителей с низким содержанием кальция или без него). Иногда их назначают при тромбоцитопатиях и тромбоцитопениях.

ЭТАМЗИЛАТ (дицинон, циклонамин)

Фармакодинамика. Препарат ингибирует эффекты простациклина, в связи с чем увеличивается агрегация тромбоцитов. Он стимулирует ферментные реакции тромбоцитов, их новообразование из мегакариоцитов и выход из депо.

Умеренно ускоряет образование тканевого тромбoplastина. В настоящее время это один из самых эффективных агрегантов. К тому же он способствует уплотнению базальной мембраны капилляров, увеличивая полимеризацию в ней гиалуроновой кислоты (то есть препятствует расщеплению мукополисахаридов сосудистой стенки). Таким образом, этамзилат снижает хрупкость и проницаемость сосудов, уменьшая и транссудацию, и экссудацию жидкой части плазмы.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутримышечно, внутривенно и назначают внутрь. Он хорошо абсорбируется и равномерно распределяется в различных органах и тканях в зависимости от степени их васкуляризации. Слабо связывается с белками и форменными элементами крови. При внутривенном введении гемостатический эффект начинается через 5–15 минут, а при внутримышечном – через 30–40 минут, достигая максимума в обоих случаях через 1–2 часа, сохраняясь на достаточном терапевтическом уровне 4–6 часов, постепенно ослабевая и прекращаясь к 24 часам. При энтеральном применении максимальный эффект отмечается через 3 часа.

Этамзилат выводится из организма почками в основном в неизменном виде. Примерно через 4 часа препарат полностью экскретирует из организма. Назначают 3–4 раза в день.

Взаимодействие. Этамзилат нельзя смешивать с другими препаратами в одном шприце.

Его можно комбинировать с аминокaproновой кислотой, викасолом, кальция хлоридом.

Нежелательные эффекты. Головокружение и головная боль (только при введении препарата в большой дозе или при кумуляции на фоне почечной недостаточности).

Показания к применению. Препарат наиболее эффективен при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях, в основе которых лежат ангио- и капиллярнопатии, а также при вторичных кровотечениях, связанных с нарушением функции и уменьшением количества тромбоцитов (геморрагический диатез; диабетическая микроангиопатия; интра- и послеоперационные кровотечения; носовые (эпистаксис), кишечные, легочные и внутримозговые геморрагии; тромбоцитопеническая пурпура и т. п.).

15.1.2. СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ОБРАЗОВАНИЕ ФИБРИННЫХ ТРОМБОВ (тромбин, фибриноген, препараты витамина К)

Эти препараты влияют на коагуляционный компонент гемостатической системы организма. Их используют при гематомном типе кровоточивости, то есть при коагулопатиях.

Оценка эффективности и безопасности применения коагулянтов

1. *Лабораторные критерии:* обнаружение дефицита конкретного фактора или группы факторов свертывающей системы крови требует тонкой лабораторной диагностики коагулопатического синдрома, что может представлять объективные трудности, поэтому чаще используют суммарные коагуляционные тес-

ты: определение времени свертывания крови (в норме по Ли-Уайту 5–10 минут), тромбопластинового времени или протромбинового индекса (в норме 50–70%), тромбинового теста, микрокоагуляционного теста (в норме 10–12 секунд), кальциевого времени (в норме 90–130 секунд), показателей тромбоэластограммы, определение толерантности по отношению к гепарину (в норме около 135 секунд), исследование мочи на наличие эритроцитов и кала — на скрытую кровь (проба Грегерсена).

Важнейшим критерием эффективности и безопасности применения антагонистов витамина К (например, варфарина и др.) является значение международного нормализованного отношения (МНО). Целевое значение МНО должно колебаться от 2 до 3. Этот показатель позволяет индивидуально подобрать режим дозирования.

2. Параклинические критерии: ультразвуковое и ангиографическое обнаружение тромба.

3. Клинические критерии: обнаружение спонтанных кровоизлияний* в мягкие ткани, внутренние органы, полости; кишечные, маточные и легочные кровотечения; длительные кровотечения из мест травм; возникновение симптомов тромбоза (локальное повышение температуры кожи, отек, трофические язвы, исчезновение пульса выше тромбоза и т. п.).

ТРОМБИН

Фармакодинамика. Препарат является протеолитическим ферментом, полученным из донорской крови. Он разрывает две специфические аргинил-гликолевые связи в молекуле фибриногена и отщепляет от ядра молекулы отрицательно заряженные фибринопептиды А и Б. Этим тромбин уменьшает силы электростатического отталкивания и в присутствии ионов кальция способствует образованию полимера фибрина (но происходит это только на поврежденной поверхности сосуда). К тому же тромбин активирует XIII фактор, катализирующий процесс «сшивания» полимера фибрина, и специальные рецепторы на поверхности тромбоцитов, что приводит к экзоцитозу из них названных ранее агрегирующих факторов (см. адроксон).

Фармакокинетика. Тромбин назначают местно, ингаляционно и внутрь. Для приема через рот содержимое ампулы растворяют либо в изотоническом растворе натрия хлорида, либо в растворе эpsilon-аминокапроновой кислоты и применяют 3–4 раза в день. Необходимо подчеркнуть, что поступление препарата в кровоток должно быть исключено. Элиминация тромбина происходит под влиянием антитромбина III и путем образования комплекса с тромбомодулином, белком находящимся на поверхности нормального эндотелия.

Взаимодействие. Препарат можно одновременно назначать с epsilon-аминокапроновой кислотой и адроксоном.

Показания к применению

- 1. Местно при поверхностных кровотечениях.*
- 2. Внутрь при желудочных геморрагиях.*
- 3. Ингаляционно при кровотечениях из дыхательных путей.*

*Спонтанное кровотечение возникает, когда уровень факторов коагуляции становится ниже 5–10% от нормы.

ФИБРИНОГЕН

Фармакодинамика. Препарат является белком, полученным из донорской крови. Под влиянием тромбина он превращается в фибрин, являющийся основой тромба. Как и тромбин, фибриноген вызывает эффект и *in vivo*, и *in vitro*.

Фармакокинетика. Препарат применяют местно и назначают внутривенно. Перед употреблением фибриноген растворяют *ex tempore* в специальном растворе для инъекций, предварительно подогрев его до 25–35 °С. Препарат вводят через систему для вливания с фильтром 1 раз в сутки. Период его полуэлиминации колеблется от 3 до 5 суток.

Взаимодействие. Фибриноген можно комбинировать с другими препаратами, влияющими на процессы свертывания крови.

Показания к применению

1. *Местно при кровотечениях* препарат используют в виде фибринных пленок.

2. *Различные состояния, характеризующиеся гипо- или афибриногенемией** (преждевременная отслойка плаценты; диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови II и III стадий; *после операции на органах* (предстательная железа, легкие и др.), ткани которых богаты проактиватором; *передозировка фибринолитических средств; массивное переливание консервированной крови и плазмозаменителей*).

3. *Гемофилия (форма А)*, так как есть препараты фибриногена, содержащие антигемофильный глобулин А (VIII фактор свертывающей системы крови).

ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА К (*фитоменадион, викасол*)

Различают витамин К₁ (филлохинон), поступающий в организм с растительной пищей и витамин К₂ (менахинон), содержащийся в продуктах животного происхождения и образующийся некоторыми кишечными бактериями.

В отличие от природного витамина К₁ (транссоединения), *фитоменадион* синтетический препарат, является рацемической формой (смесью транс- и цисизомеров), но по биологической активности он сохраняет свойства природного витамина К₁ (филлохинона).

Викасол – тоже синтетический аналог витамина К, но он водорастворимый; его рассматривают как витамин К₃ (менадион). Викасол не сам вызывает эффект, а образующиеся из него в печени витамины К₁ и К₂, поэтому повышение коагуляции после его введения развивается медленно. Кроме того, в повышенных дозах он обладает довольно выраженными окисляющими свойствами.

Фармакодинамика. Препараты витамина К вызывают эффект только в организме, но не *in vitro*. Витамин К в организме существует в виде гидрохинона, эпоксида и хинона, постоянно превращающихся в названной последовательности из одной формы в другую. В момент превращения гидрохиноновой формы в эпоксидную витамин активирует специальную карбоксилазу, которая карбоксилирует остатки глутаминовой кислоты, содержащиеся в разных белках. После этого белки становятся активными. Так происходит активация факторов свертывающей системы крови (II – протромбина, VII – проконвертина, IX – ан-

*Критический уровень фибриногена в крови 1–2 г/л.

тигемофильного глобулина В, Х – тромботропина), а также протеинов С и S, обладающих антикоагуляционными свойствами, и белков, связывающих кальций (БСК) в плазме крови, в стенке кишечника, канальцах почек, в костях (остеокальцин) и пр.

В отсутствие витамина К вышеназванные белки свертывающей системы крови синтезируются, но остаются неактивными. Это так называемые акарбоксы II, VII, IX, X факторы. Акарбоксы II обладает даже антагонистическими свойствами по отношению к протромбину (он получил название protein induced vitamin K absence или PIVKA II). Активированные протеины С и S, взаимодействуя с фосфолипидами на поверхности тромбоцитов и эндотелиальных клеток, быстро инактивируют Va (проакцелерин) и VIIa (антигемофильный глобулин А) факторы, тормозя этим коагуляцию крови. В то же время они блокируют инактиватор тканевого активатора плазминогена, в результате освобождение последнего из эндотелия возрастает, что способствует фибринолизу. Следует подчеркнуть, что антикоагулирующие свойства препаратов витамина К обычно не проявляются. Однако при назначении их антагонистов (неодикумарина, варфарина и других) описанные выше механизмы объясняют появление некоторых побочных эффектов (см. ниже).

Кстати необходимо особо отметить, что викасол не является полным аналогом пероральной формы витамина К₁, поэтому эффект после его приема наступает медленно и он бесполезен для быстрого восстановления витамин К-зависимых факторов свертывания. Имеющийся же в распоряжении врачей отечественный препарат фитоменадион в капсулах по 0,1 г, содержащий 10% раствор в масле витамина К₁, не может использоваться с целью снижения уровня МНО, так как доза витамина К₁, равная 10 мг, вызывает резистентность к действию антагонистов витамина К в течение 7-10 дней. Пероральная форма витамина К₁ (в дозе 1-2 мг), назначение которой позволяет в течение суток снизить МНО, не зарегистрирована в России и пока отсутствует на отечественном фармацевтическом рынке.

Биологическая роль витамина К не ограничивается активацией названной карбоксилазы. Он обладает антигипоксантаминой активностью, способствуя транспорту в дыхательной цепи водорода от НАДН к КоQ, минуя флавопротеин I (НАДН-дегидрогеназу). Этим витамин К облегчает синтез АТФ в митохондриях. Известно также, что под влиянием витамина К возрастает синтез альбуминов, миофибриллярных белков, фактора эластичности сосудов, но механизмы этих процессов пока неясны.

Фармакокинетика. Фитоменадион назначают внутрь через 30 минут после еды, а викасол – внутрь, внутривенно и внутримышечно. Викасол медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта, а фитоменадион быстро, но для его усвоения необходимы жир и желчь. Фитоменадион обнаруживают в крови через полчаса после приема, пик концентрации – через 2–8 часов. В крови препараты витамина К связываются с белками плазмы крови и адсорбируются на эритроцитах.

Напомним, что эффект вызывает не сам викасол, а образующиеся из него в печени натуральные витамины К₁ и К₂. Поэтому после его перорального введения эффект возникает позже (через 24 часа), чем от фитоменадиона (через 8 ча-

сов). Причем увеличение доз препаратов не сокращает латентный период действия. Кстати, если протромбиновый индекс по прошествии латентного периода не увеличивается, необходимо решить вопрос об использовании других способов остановки кровотечения. Препараты плохо проникают через плаценту, но хорошо в грудное молоко.

После отмены препаратов их обнаруживают в плазме крови на протяжении 3–5 дней и дольше. Они подвергаются биотрансформации в печени и выделяются в виде продуктов метаболизма с мочой и желчью. Кратность назначения 3–4 раза в день.

Взаимодействие. Препараты витамина К нельзя комбинировать с ацетилсалициловой кислотой, цефалоспорином II и III поколений, ПАСК, неодикумарином, фенилином (антагонизм). При одновременном назначении витамина К с агрегантами и ингибиторами фибринолиза (эпсилон-аминокапроновая кислота и др.) их гемостатический эффект потенцируется.

Нежелательные эффекты. Викасол, как уже было сказано выше, является окислителем, поэтому при введении препарата в повышенных дозах или в случае его кумуляции может возникнуть *гемолиз эритроцитов или образование в крови метгемоглобина*. Особенно велика опасность появления осложнений у больных с недостаточностью восстанавливающих ферментов в эритроцитах (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы) и у новорожденных, так как у них особый, легко окисляющийся фетальный гемоглобин, недостаток метгемоглобинредуктазы и медленно осуществляется биотрансформация препарата в печени. Викасол нельзя назначать больным с явлениями *гемолитической желтухи*, у которых эритроциты и без того подвергаются гемолизу. Фитоменадион таких осложнений не вызывает даже при недостаточности вышеназванных ферментов.

Препараты витамина К вызывают *дисфункцию тромбоцитов*, поэтому их нельзя назначать больным с тромбоцитопениями или тромбоцитопатиями.

Показания к применению

1. Профилактически витамин К назначают *в последние 2 недели беременности* (но он плохо проникает через плаценту), *кормящим женщинам*, с целью увеличения содержания витамина в их молоке, *а также детям сразу после рождения* (если нет желтухи).

2. *Ранняя геморрагическая болезнь новорожденных*, возникающая в течение первых суток жизни. Она может быть идиопатической или следствием приема женщиной во время беременности неодикумарина, ацетилсалициловой кислоты, фенobarбитала, дифенина, рифампицина вместе с изониазидом.

3. *Классическая форма геморрагической болезни новорожденных*, развивающаяся на 2–5 день после рождения. Она может быть следствием нерационального питания, болезни печени и желчных путей или дисбактериоза кишечника у ребенка или матери, недоношенности и т. п.

4. *Поздняя форма геморрагической болезни новорожденных*, появляющаяся у детей старше 1 месяца. Она может быть идиопатической или результатом недостаточного содержания витамина в пище, длительной диареи у ребенка, муковисцидоза, атрезии желчных путей, гепатита, целиакии, назначения непрямых антикоагулянтов, антибиотиков и т. п.

5. *Пред- и послеоперационный период, после завершения процедуры заменного переливания консервированной крови.*

6. *Псевдогемофилии (врожденный недостаток протромбина-II фактора и проконвертина-VII фактора) и другие геморрагические синдромы, связанные с нарушением функции печени (гепатиты, цирроз печени), с применением некоторых лекарственных средств (непрямых антикоагулянтов, антибиотиков, сульфаниламидов) и т. п.*

7. *Мышечная слабость, атония кишечника, сердечная недостаточность, возникшие после приема антагонистов витамина К.*

8. *Рахит.*

15.1.3. СРЕДСТВА, ИНГИБИРУЮЩИЕ СИСТЕМУ ФИБРИНОЛИЗА

(эпсилон-аминокапроновая кислота, парааминометилбензойная кислота, пантрипин, ингитрил, контрикал, гордокс)

Эти препараты влияют на фибринолитическую систему организма. Их применяют при кровотечениях, вызванных чрезмерной активацией фибринолитической системы, или при недостаточном фибринообразовании как следствии коагулопатий, т. е. при васкулитнопурпурном и гематомном типах кровоточивости.

Оценка эффективности и безопасности применения ингибиторов фибринолиза

1. *Лабораторные критерии* являются определяющими при использовании данной группы лекарственных средств:

а) Определение активности тестов фибринолиза: общая фибринолитическая активность при 10-кратном разведении цельной крови; спонтанный лизис сгустков; эуглобулиновый тест; каолининдуцирующий (фактор X-зависимый) лизис; тромбоэластограмма.

б) Определение фибриногена в плазме крови (критический уровень 100–200 мг%).

в) Определение времени свертывания крови, тромбинового и рептилазного* времени.

г) Выявление фибринмономерных комплексов: тест склеивания стафилококков, паракоагуляционные тесты (этаноловый, протаминсульфатный, ортофенантролиновый), обнаружение продуктов деградации фибрина и фибриногена.

д) Анализ мочи на эритроциты; кала – на скрытую кровь.

2. *Параклинические критерии:* ультразвуковое и ангиографическое обнаружение тромба.

* Рептилазное время позволяет отличить гипокоагуляцию, возникающую при лечении тромболитическими препаратами (стрептокиназа, урокиназа и др.) вследствие циркуляции большого количества продуктов деградации фибриногена, от нарушения свертывания под влиянием гепарина.

3. *Клинические критерии*: обнаружение спонтанных кровоизлияний в мягкие ткани, внутренние органы, полости; кишечные, маточные и легочные кровотечения; длительные кровотечения из мест травм; симптомы возникновения тромбоза.

ЭПСИЛОН-АМИНОКАПРОНОВАЯ КИСЛОТА (*афибрин, амикар, эпсамон*)

Фармакодинамика. Препарат является производным аминокислоты лизина. В молекулах фибриногена и фибрина содержится лизин, именно с ним взаимодействуют активные центры плазминогена и плазмина, подвергая затем эти белки гидролизу. Эпсилон-аминокапроновая кислота, взаимодействуя с этими участками плазминогена и плазмина, устраняет их активность, сохраняя молекулу фибрина и состоящий из него тромб. Кроме того, она обладает способностью связываться с активатором плазминогена, делая его неактивным.

Эпсилон-аминокапроновая кислота стимулирует тромбоцитопоз и повышает чувствительность тромбоцитарных рецепторов к естественным агрегантам (тромбину, коллагену, тромбоксану А₂ и др.). Однако в больших дозах препарат, наоборот, вызывает дезагрегационный эффект.

Через систему фибринолиза эта кислота ингибирует образование кининов, что определяет ее умеренную **десенсибилизирующую** и **противовоспалительную** активность. Она также обладает способностью ингибировать систему комплемента, что объясняет ее **иммуносупрессивный эффект**. Наконец, данный препарат может **стимулировать обезвреживающую функцию печени** и обладает **противовирусным эффектом**.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно капельно! (иначе тромбоз) или назначают внутрь, предварительно растворив порошок в сладкой воде или запивая ею. Эпсилон-аминокапроновая кислота быстро и достаточно полно (на 60% и более) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови наблюдается через 1–2 часа. Препарат практически не связывается с белками плазмы (менее 2–3%). Эпсилон-аминокапроновая кислота хорошо проникает через плацентарный барьер. Время сохранения терапевтической концентрации около 6 часов. Кратность назначения 4 раза в сутки. После отмены препарата действие на фибринолиз при профилактическом использовании сохраняется в течение 1–3 дней.

Биотрансформации в печени подвергается 10–20% введенной дозы препарата, остальное выводится почками с мочой в неизменном виде. При почечной недостаточности любого генеза возникает большая опасность кумуляции препарата в организме.

Взаимодействие. Препарат при приеме внутрь хорошо комбинируется с тромбином и адроксоном (например, при мелене новорожденных). При внутривенном вливании возможно одновременное назначение фибриногена, раствора глюкозы, гидролизатов, протившоковых растворов.

Опасно сочетанное применение эпсилон-аминокапроновой кислоты и препаратов типа контрикала, так как это может привести к массивному тромбообразованию.

Нежелательные эффекты

1. *Аллергические реакции* в виде легкого катара верхних дыхательных путей, кожной сыпи, покраснения глаз, заложенности носа.

2. *Диспепсические расстройства* (тошнота, боль в эпигастральной области, диарея).

3. При быстром внутривенном введении – *головокружение, звон в ушах, ортостатические колебания артериального давления, брадикардия, аритмия.*

4. *Тромбозы, эмболии, а при кумуляции – геморрагии.*

5. *Редко – миопатии.*

Показания к применению. Эпсилон-аминокапроновую кислоту применяют при *геморрагических нарушениях мозгового кровообращения; при кровотечениях, сопровождающихся первичным повышением фибринолитической активности крови и тканей и гипофибриногенемией; для профилактики геморрагий при хирургических вмешательствах, в первую очередь, на органах, богатых тканевыми активаторами фибринолиза (предстательная железа, легкие и др.); при передозировке фибринолитических средств и при массивных переливаниях консервированной крови.*

Кроме того, препарат назначают при *заболеваниях, связанных с образованием иммунных комплексов* (например, гломерулонефрит) и при *повышении активности системы кининов* (травматический, геморрагический или септический шок, ожог, менингит и т. п.), но должна быть исключена (лабораторно и клинически) внутрисосудистая коагуляция (ДВС-синдром).

К эпсилон-аминокапроновой кислоте по своей клинико-фармакологической характеристике близка *парааминометилбензойная кислота (амбен)*, однако последняя в 3–7 раз активнее.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

(пантрипин, ингитрил, контрикал, гордокс)

Эти препараты получены либо из поджелудочной и околоушной желез, либо из легких крупного рогатого скота.

Фармакодинамика. Действующим началом этих препаратов является апротинин – полипептид основного характера. Он образует неактивные комплексы с протеолитическими ферментами: плазмином (фибринолизин), трипсином, химотрипсином, калликреином, кислыми гликопротеинами и мукополисахаридами (включая гепарин).

Ингибирование плазмина приводит к первичному подавлению фибринолиза; ингибирование плазмина, трипсина и химотрипсина приводит к вторичному, а ингибирование калликреина – к первичному подавлению образования кининов; ингибирование трипсина и химотрипсина – к первичному подавлению их активности в воспаленной поджелудочной железе и в других поврежденных органах; ингибирование гепарина – к повышению активности свертывающей системы крови.

Фармакокинетика. Препараты вводят только внутривенно (капельно или струйно медленно). Концентрация апротинина в крови сразу достигает максимума, но он быстро поступает во внеклеточную жидкость и накапливается в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, где подвергается биотрансформации.

Экскреция осуществляется почками в виде метаболитов, в неизмененном виде в моче обнаруживают лишь 1,5% введенной дозы препарата. Период

полуэлиминации из плазмы крови колеблется от 1 до 12 часов в зависимости от качества препарата и функциональной активности почек. Для поддержания постоянного уровня аprotинина в крови препараты лучше вводить капельно.

Взаимодействие. Ингибиторы протеаз хорошо комбинировать с глюкокортикоидами, которые тоже подавляют воспаление и предупреждают осложнения от ингибиторов протеолиза.

Нежелательные эффекты. *Аллергические реакции* (снижение артериального давления, спазм бронхов, нарушение мозгового кровообращения и пр.).

Показания к применению. Препараты назначают *при повышении активности протеолитических ферментов в плазме крови или в тканях* (острый и обострение хронического панкреатита, пневмония со стафилококковой деструкцией, ишемическая почка, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови II и III стадии и т. п.) и *при чрезмерном образовании кининов* (см. Эпсилон-аминокапроновую кислоту).

15.2. АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Данную группу условно делят на 3 подгруппы: *антиагреганты, антикоагулянты и фибринолитики.*

Эти препараты назначают при гиперагрегации и гиперкоагуляции.

Критерии оценки эффективности и безопасности применения антитромботических средств см. выше.

Перед лечением прямыми антикоагулянтами и фибринолитиками необходимо определять активность плазминогена и антитромбина III. Эти вещества являются субстратом для стрептокиназы (или урокиназы) или кофактором гепарина, соответственно.

От данных лабораторных исследований зависит выбор эффективных доз названных средств.

Например, при высоком уровне плазминогена в крови назначать стрептокиназу (или урокиназу) следует в малых или средних дозах коротким курсом. Использование в данном случае их больших доз приведет к гиперплазминемии и истощению запасов плазминогена в крови, что может сопровождаться как гемorragиями, так и тромботическими осложнениями. Если же уровень плазминогена в крови минимален, что может наблюдаться при инфаркте миокарда, тяжелом ожирении, гиперлипидемии, рецидивирующей тромбоэмболии, то целесообразно вводить большие дозы тромболитических средств длительным курсом для возможной инактивации ингибиторов плазмина (или плазминогена) или назначать вместе со стрептокиназой (или урокиназой) препаратов плазминогена, свежей плазмы.

Антитромботические средства нельзя использовать при геморрагическом диатезе, наличии язв в желудочно-кишечном тракте, артериальной гипертензии (диастолическое давление более 105 мм рт.ст.), беременности (на последних сроках), операциях и т. п.

15.2.1. СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ АГРЕГАЦИИ (адгезии) ТРОМБОЦИТОВ

(ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрель=плавикс=плагрил, дипиридамол, пентоксифиллин, абциксимаб)

Показания к применению антиагрегантов

Профилактика тромбозов коронарных сосудов, сосудов мозга и нижних конечностей, а также для предупреждения тромбообразования после шунтирования кровеносных сосудов и протезирования клапанов сердца, при ретинопатии у больных сахарным диабетом.

Важно отметить, что антиагреганты предупреждают в меньшей степени венозный, а в большей степени артериальный тромбоз (!). Тогда как антикоагулянты значительно более эффективны при венозных тромбозах.

В комбинации с гепарином они могут быть использованы при I и II стадии ДВС-синдрома, а в комбинации с гепарином и трасилолом – при II стадии ДВС-синдрома.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (аспирин)

Фармакодинамика. По мере увеличения концентрации препарата в плазме крови сначала развивается антиагрегатный эффект, и только затем жаропонижающий, анальгетический и противовоспалительный (последние описаны в главе 7).

Антиагрегационное действие связано с влиянием на биосинтез, высвобождение и метаболизм простагландинов. В частности, ацетилсалициловая кислота, необратимо подавляя активность циклооксигеназы, уменьшает образование в тромбоцитах тромбоксана A_2 , являющегося весьма активным проагрегационным фактором. Однако в больших дозах она тормозит синтез простагландина и других антитромботических простагландинов (D_2 , E_1 и др.) в эндотелиальных клетках сосудистой стенки. Поэтому препарат назначают в малых дозах (50–125 мг/сут).

Ацетилсалициловая кислота является антагонистом витамина К. Она нарушает в печени активацию витамин К-зависимых факторов (II, VII, IX и X) свертывающей системы крови.

Фармакокинетику, взаимодействие, нежелательные эффекты (см. в гл. 7.1.).

ТИКЛОПИДИН (тиклид)

Фармакодинамика. Препарат, стимулируя образование простагландинов E_1 , D_2 и простагландина, ингибирует агрегацию и адгезивность тромбоцитов и эритроцитов. По антиагрегатному действию он превосходит ацетилсалициловую кислоту, но вызывает тяжелые осложнения (см. ниже).

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь во время еды 2 раза в сутки. Абсорбции подвергается более 80% введенной дозы. Максимальная концентрация в крови возникает через 2 часа. Экскреция препарата осуществляется главным образом с мочой.

Взаимодействие. Нельзя назначать тиклопидин одновременно с антикоагулянтами и другими антиагрегантами, так как возможны геморрагические явления и тромбоцитопения.

Нежелательные эффекты. *Диарея, боли в эпигастральной области, кожные аллергические реакции, головокружение, желтуха, лейкопения, агранулоцитоз.*

КЛОПИДОГРЕЛЬ (*плавикс, плагрил*), как и тиклопидин, является производным тиенопиридина, но он значительно реже вызывает нежелательные эффекты.

Фармакодинамика. Препарат селективно необратимо ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами тромбоцитов и активацию комплекса GP IIb / IIIa (являющегося основным рецептором фибриногена на поверхности тромбоцитов), угнетая таким образом агрегацию тромбоцитов на протяжении всей их жизни (приблизительно в течение 7 дней) и в артериях, и в венах. Кроме того, известно, что препарат тормозит атерогенез.

Фармакологический эффект развивается уже через 2 часа после приема внутрь разовой дозы клопидогреля. Через 3–7 дней развивается максимальное антиагрегантное действие препарата. Клопидогрель используют и при атеросклеротических заболеваниях.

Фармакокинетика. Препарат назначают внутрь, он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, в крови связывается с белками плазмы, частично биотрансформируется в печени. Его основной метаболит является неактивным производным карбоксилловой кислоты, составляет около 85% циркулирующего в плазме соединения. Половина принятой дозы клопидогреля выделяется из организма с мочой; другая половина — с калом. Период полуэлиминации основного метаболита из крови составляет около 8 часов. Кратность назначения 1 раз в сутки.

Взаимодействие – см. Тиклопидин.

Нежелательные эффекты: *желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический инсульт; нейтропения, тромбоцитопения; диарея, боли в животе, диспепсия, гастрит; кожная сыпь.*

В настоящее время Клопидогрель – основная замена Аспирину (!!), если эффективность последнего недостаточна или его нельзя применять (противопоказания, нежелательные эффекты). Кроме того, Клопидогрель – препарат выбора у пациентов с высоким риском сосудистых осложнений (перенесших острый инфаркт миокарда, инсульт или страдающих сахарным диабетом и т.п.). Клопидогрель назначают вместе с Аспирином пациентам с острым коронарным синдромом (чаще с подъемом сегмента ST на ЭКГ) или после реваскуляризации.

Долгое время использование Клопидогреля на практике было ограничено высокой стоимостью оригинального препарата – Плавикса. К счастью, получен высококачественный и дешевый дженерик – Плагрил, цена которого в 12 раз меньше, чем оригинального препарата.

Клопидогрель нельзя применять: при повышенной чувствительности к препарату, тяжелой печеночной недостаточности и остром кровотечении; а также у беременных, в период лактации и у детей.

В настоящее время начали применять и другие лекарственные средства похожие на Клопидогрель, например, *Прасугрел, Тикагрелор, Кангрелор* (последний препарат вводят в/в, так как ему не требуется превращение в печени в активное вещество). Однако опасность возникновения кровотечений при их ис-

пользовании значительно выше, а кроме этого, они очень дорогие и не имеют дженериков.

ДИПИРИДАМОЛ (*курантил, персантин*)

Фармакодинамика. Препарат ингибирует аденозиндезаминазу, фермент, разрушающий аденозин. Аденозин является антагонистом эндогенного – агреганта аденозиндифосфата.

Антиагрегатному эффекту способствует и ингибирование дипиридамолом фосфодиэстеразы для цАМФ; в результате в тромбоцитах возрастает его концентрация, удерживая кальций в связанном состоянии.

Вышеназванные механизмы объясняют способность данного препарата снижать освобождение из тромбоцитов активаторов агрегации.

Дипиридамолом увеличивает синтез простаглицлина эндотелием сосудистой стенки, это тоже препятствует адгезии тромбоцитов к эндотелию.

По антиагрегантной активности дипиридамолом слабее ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля. Кроме того, дипиридамолом дорог, вызывает «синдром обкрадывания» и чаще нежелательные эффекты (см. ниже).

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно (обязательно медленно, так как существует опасность резкого снижения артериального давления) или внутримышечно, а чаще назначают внутрь за 1 час до еды. Он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови через 1,5–2 часа. В плазме крови дипиридамолом связан с альфа₁-кислым гликопротеином. Он хорошо проникает в различные ткани.

В печени препарат превращается в глюкурониды, которые выводятся с мочой и с желчью. Причем метаболиты участвуют в энтерогепатической циркуляции, интенсивность которой может существенно отличаться у разных людей. Поэтому величина периода полуэлиминации колеблется в больших пределах от 2 до 10 часов. Кратность назначения 3 раза в сутки.

Взаимодействие. Дипиридамолом нельзя вводить в одном шприце с другими препаратами (образуется осадок, закупоривающий просвет иглы).

Дипиридамолом хорошо комбинируется с ацетилсалициловой кислотой и гепарином.

Нежелательные эффекты

1. *Преходящее покраснение лица, учащение пульса, снижение артериального давления, тахикардию* (особенно при внутривенном введении).

2. *Коронаросклероз*

3. *Аллергические кожные высыпания.*

4. При попадании препарата под кожу возникает *раздражение тканей.*

ПЕНТОКСИФИЛЛИН (*трентал*)

Фармакодинамика. По химической структуре препарат является производным ксантина. Он обладает способностью блокировать аденозиновые (пуриновые) рецепторы. Под его влиянием увеличивается синтез простаглицлина и уменьшается образование тромбоксана А₂ в эндотелиальных клетках.

Пентоксифиллин нарушает синтез альфа-фактора, некротизирующего опухоль.

Известно, что названный фактор способен индуцировать экспрессию молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и рецепторов

эндотелина – пептида с мощным вазоконстрикторным действием. Пентоксифиллин ингибирует фосфодиэстеразу и этим помогает накоплению в тромбоцитах цАМФ. Все это препятствует агрегации (адгезии) тромбоцитов и эритроцитов.

Кроме того, данный препарат активирует процессы гликолиза в эритроцитах, в результате в них возрастает уровень: а) дифосфоглицерата, который снижает сродство спектрина (компонента внутреннего каркаса эритроцита) к актину, что делает эритроциты более эластичными; б) АТФ, который является лигандом гемоглобина, особенно восстановленного, что также делает эритроциты более мягкими, податливыми к сдавлению, что необходимо для их прохождения по капиллярам (диаметр эритроцитов – 7 мкм, а капилляров – меньше 5 мкм).

Пентоксифиллин, увеличивая выброс активатора фибринолиза, снижает уровень фибриногена в крови, уменьшает общую вязкость крови. Однако улучшение реологических свойств крови происходит лишь через 2–4 недели постоянного приема.

Наконец, препарат оказывает небольшое сосудорасширяющее действие, за счет которого улучшает микроциркуляцию и снабжение тканей кислородом. Этот эффект возникает быстро.

Фармакокинетика. Препарат вводят парентерально (внутривенно или внутриартериально капельно) или назначают внутрь после еды, не разжевывая. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в крови возникает через 1–2 часа, терапевтическая концентрация сохраняется до 4–8 часов. Кратность назначения не менее 3–4 раз в сутки.

В печени пентоксифиллин подвергается превращению в 7 различных метаболитов с частично сохраненной активностью, которые в основном экскретируются с мочой (94%). При почечной недостаточности необходима коррекция режима дозирования. Период полуэлиминации из крови около 2 часов.

Взаимодействие. Пентоксифиллин можно комбинировать с другими антиагрегантами, гепарином, стрептокиназой, фибринолизинем, а также с антигипертензивными и антидиабетическими средствами, но его дозу необходимо снизить.

Нежелательные эффекты

1. *Диспепсические явления* (анорексия, тошнота, боль в эпигастрии, диарея).
2. *Головокружение, покраснение лица, при парентеральном введении – артериальная гипотензия.*
3. *Редко – зуд, крапивница, аритмии.*

АБЦИКСИМАБ (РеоПро)

Фармакодинамика. Препарат (моноклональные антитела) необратимо блокирует специфические GPIIb/IIIa рецепторы мембран тромбоцитов. С указанными рецепторами взаимодействуют фибриноген и другие макромолекулы, участвующие в агрегации. Блокада рецепторов сохраняется в течение 10 суток после прекращения внутривенной инфузии препарата.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно.

Нежелательные эффекты. Кровотечения (в ближайшие 36 часов после введения), артериальная гипотензия, брадикардия, тошнота, рвота, тромбоцитопения, боли в груди и спине, головная боль, лихорадка, боль в области пункции

сосуда, редко – тампонада сердца, респираторный дистресс-синдром у взрослых, аллергические реакции.

Показания к применению.

— Коронарная ангиопластика (в качестве дополнительного средства к назначению гепарина и ацетилсалициловой кислоты пациентам с высокой степенью риска ишемических осложнений — в крови повышен уровень тропонинов Т и I, МВ-креатинфосфокиназы).

— Профилактика инфаркта миокарда (у больных с нестабильной стенокардией, не «отвечающей» на стандартное лечение, — бета-адреноблокаторы, нитраты).

— Подготовка больного к выполнению чрескожной реваскуляризации миокарда (баллонная ангиопластика, установка внутрисосудистого протеза — стента).

В медицинской практике последнее время для лечения острого коронарного синдрома начали использовать и другие блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов: *эптифибатид, тирофибан, ламифибан, интегрин*. Это непептидные блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa на мембране тромбоцитов. Их молекулы имитируют транспептидную последовательность в молекуле фибриногена, связывающуюся с названным рецептором. Блокада рецепторов наступает быстро (в пределах 5 минут); она специфична и обратима (исчезает в течение 4–6 часов после прекращения внутривенной инфузии препарата).

Важно отметить, что в ряде случаев ингибиторы IIb/IIIa, связываясь с неактивированными рецепторами, вызывают их конформацию (то есть активацию!), что может вызвать парадоксальный протромботический эффект.

15.2.2. СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ОБРАЗОВАНИЮ ФИБРИННЫХ ТРОМБОВ

(Гепарины: *гепарина натриевая и кальциевая соли, логипарин, фраксипарин, далтепарин (фрагмин), кливарин*;
Антагонисты витамина К: *неодикумарин, варфарин, синкумар, фепромарон, фенилин, омефин*)

Антикоагулянты уменьшают или ликвидируют чрезмерную (патологическую) активацию свертывающей системы крови, развившуюся по «внутреннему» или «внешнему» (витамин К-зависимому) механизму.

ГЕПАРИНЫ. Это группа линейных анионных полиэлектролитов, отличающихся друг от друга числом и качеством остатков серной кислоты. Анионные группы придают их молекулам отрицательный заряд.

Лекарственные препараты получают из легких и печени крупного рогатого скота (*гепарина натриевая соль*) и свиней (*гепарина кальциевая соль* или *кальципарин*). Это препараты крупномолекулярного или нефракционного гепарина (средняя молекулярная масса 10–16 кД и более). В медицинской практике также используют препараты низкомолекулярного или фракционного гепарина (средняя молекулярная масса 2,5–8 кД); *эноксапарин (клексан, ловенокс), логипарин, надропарин (фраксипарин), делтапарин (фрагмин), ревитарин (кливарин)*. Получают низкомолекулярные гепарины методом ферментативной депо-

лимеризации высокомолекулярного гепарина с помощью бактериальной гепариназы. Их относят к гепаринам второго поколения, они отличаются не только молекулярной массой, но и фармакодинамикой, фармакокинетикой, нежелательными эффектами.

Фармакодинамика. Отрицательно заряженные специфические участки гепарина соединяются с положительно заряженными аминогруппами в молекуле антитромбина III (естественного антикоагулянта), циркулирующего в крови. В результате этого повышается реактивность специфических аргиниловых групп антитромбина III, которые, взаимодействуя с активными центрами сериновых протеаз (IIa, IXa, Xa, XIa и XIIa факторов), подавляют их активность и образование фибринных тромбов. Таким образом, антикоагуляционная активность гепарина зависит от уровня антитромбина III, поэтому недостаток последнего необходимо компенсировать введением свежей или свежезамороженной плазмы крови, реже – альбумина, содержащих антитромбин III.

Гепарин повышает активность фибринолитической системы за счет образования комплекса с антиплазмином.

Наконец, гепарин накапливается на поверхности эндотелиальных клеток и клеток крови, создавая на их мембранах концентрацию в 100 раз больше, чем в плазме крови. Этим он придает отрицательный заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов, препятствуя их адгезии и агрегации, а также освобождению из них агрегирующих факторов.

Итак, *гепарин является и антикоагулянтом, и стимулятором фибринолитической системы, и антиагрегантом.* Последнему качеству гепарина придают особенно важное значение. Препарат вызывает эффект и *in vivo*, и *in vitro*.

Следует отметить, что низкомолекулярные гепарины не влияют на коагуляцию (не связывают II фактор), то есть они не изменяют время свертывания крови, но их терапевтический эффект больше, чем у высокомолекулярных форм. Это еще раз свидетельствует о том, что основное в действии гепарина – ограничение агрегации и адгезии тромбоцитов. Подтверждением этому является и отсутствие корреляции между клинической эффективностью гепарина и увеличением времени свертывания крови.

К числу других эффектов гепарина нужно отнести: его способность нарушать кооперацию Т- и В-лимфоцитов (а следовательно, образование иммуноглобулинов); ингибировать систему комплемента и чрезмерный синтез альдостерона; связывать гистамин и активировать гистаминазу; индуцировать липопротеиновую липазу.

Фармакокинетика. Гепарин вводят внутривенно, внутримышечно, подкожно, ингаляционно, эндолюмбально и с помощью электрофореза. При внутривенном введении свертывание крови замедляется почти сразу, при внутримышечном введении – через 15–30 минут, при подкожной инъекции – через 40–60 минут, после ингаляции – максимум эффекта через 18–20 часов. Продолжается антикоагуляционный эффект до 4–5 часов, 6–8 часов, 12 часов и 2-х недель соответственно.

Внутривенно и внутримышечно препарат назначают 4–6 раз в сутки, подкожно – 2–3 (иногда до 6) раз в сутки. Необходимо подчеркнуть, что подкожно гепарин вводят в верхнюю часть живота, в кожную складку, строго перпенди-

кулярно, создавая условия для обеспечения максимального всасывания. При неправильной технике введения препарат может разрушиться сульфатазами тканей. Важно отметить, что низкомолекулярный гепарин имеет большую биодоступность после подкожного и внутримышечного введения, чем стандартный гепарин, приближаясь к 100% по сравнению с 30%. При аэрозольном пути введения гепарин захватывается альвеолярными макрофагами, в которых создается депо для длительного поступления препарата в кровь. Кратность назначения 2–3 раза в неделю.

В крови гепарин связывается в основном с липопротеинами, а также с фибриногеном, макроглобулинами и альбулинами. Низкомолекулярный гепарин имеет более низкую степень связывания белками плазмы крови по сравнению с нефракционным гепарином. Объем распределения колеблется от 40 до 100 мл/кг. Высокомолекулярный препарат не проходит через плаценту и в молоко матери, поэтому при необходимости назначения беременным он является препаратом выбора.

Гепарин интенсивно захватывается эндотелиальными клетками, клетками ретикулоэндотелиальной системы, концентрируясь в печени и селезенке. Чем больше накоплено гепарина в этих клетках, тем выраженнее и продолжительнее его антитромботический эффект. Низкомолекулярные гепарины лучше захватываются вышеназванными клетками, поэтому они эффективнее, а продолжительность их действия больше, чем высокомолекулярных гепаринов. Например, при подкожном пути введения их назначают только 1–2 раза в сутки.

Гепарин подвергается десульфатации под влиянием нитродесульфамидазы, обнаруживаемой во всех тканях, и под влиянием гепаритиназы тромбоцитов, не сразу включающейся в катаболизм препарата. Образовавшиеся макромолекулы под влиянием эндогликозидазы в почках превращаются в низкомолекулярные фрагменты, выводимые с мочой. Высокомолекулярный гепарин может элиминироваться почками в неизменном виде только при внутривенном введении больших доз. Период полуэлиминации высокомолекулярного гепарина около 90 минут (у новорожденных – 35 минут), низкомолекулярного – в 24 раза больше.

Взаимодействие. Нельзя смешивать гепарин в инфузионных растворах с большинством других лекарственных средств из-за часто возникающего фармацевтического взаимодействия. Гепарин может образовывать комплексные соединения и в плазме крови с антибиотиками (аминогликозидами, пенициллинами, тетрациклинами и др.), лишая их противомикробной, а себя антитромботической активности.

Нежелательные эффекты

1. *Геморрагии* могут быть следствием передозировки или повышенной чувствительности к гепарину. Для устранения чрезмерного эффекта гепарина используют его антагонист – основной белок – *протамина сульфат* или *хлорид**, вводимый внутривенно медленно (5000 протаминавых единиц или 50 мг в течение 10 минут максимально). На введение этого белка могут развиваться неспе-

*На каждые 100 ЕД гепарина, которые требуется нейтрализовать, вводят 1 мг протамина.

цифические аллергические реакции (гиперемия лица, крапивница, боли по ходу вен, за грудиной, в животе, озноб и т. п.), но более опасны осложнения, связанные с освобождением тромбосана A_2 , спровоцированным комплексом гепарина с протаминам. Освобождение тромбосана A_2 происходит в первую же минуту после внутривенного введения протамина, вызывая повышение артериального давления в сосудах легких, правожелудочковую недостаточность и системную гипотензию.

В качестве антагонистов гепарина используют также синтетические препараты: *толуидиновый синий* или *убиквин*, но первый препарат мало эффективный, а второй – токсичный (повреждение канальцев почек, артериальная гипотензия).

Следует подчеркнуть, что введение гепарина при *наличии факторов риска кровотечения* требует определения времени свертывания перед каждой инъекцией, кроме того желательно тщательное наблюдение за ранними признаками геморрагического синдрома (исследование мочи на эритроциты, кала – на скрытую кровь). Необходимо помнить, что у *гепарина малая широта терапевтического действия*.

2. Тромбоцитопении. Различают 2 типа тромбоцитопений, вызываемых введением гепарина. Так, на 2–4 день лечения препаратом, может возникнуть *транзиторная умеренная тромбоцитопения* (более $100 \times 10^9/\text{л}$), исчезающая несмотря на продолжающееся его введение. Причина этого варианта тромбоцитопении неизвестна. На 6–12 день может появиться *тромбоцитопения второго типа*, которая представляет *большую опасность для жизни*. Ее механизм связан с образованием антител (иммуноглобулинов G и M), вызывающих агрегацию тромбоцитов с освобождением из них агрегирующих факторов (аденозиндифосфата, тромбосана A_2 , серотонина и других). Возникает *гепарининдуцированный тромбоз* (синдром белого сгустка), *который может привести к появлению эмболий*, в том числе в коронарных, почечных, легочных сосудах и т. п., с тяжелым прогнозом. За 1–2 дня до возникновения *второго типа тромбоцитопении у больного из-за ишемии, связанной с тромбозом мелких сосудов, появляются боли в животе и нижней части спины*.

С 5–6-го дня введения гепарина необходимо постоянно контролировать число тромбоцитов, а также длительность кровотечения, которая не должна возрастать по сравнению с исходным показателем больше чем в 2–3 раза.

Следует подчеркнуть, что низкомолекулярные гепарины практически очень редко вызывают геморрагию (см. Фармакодинамику) и тромбоцитопению второго типа, так как на них почти не вырабатываются антитела.

3. Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, анорексия, диарея).

4. Аллергические реакции (крапивница, кожный зуд, миалгии, артралгии).

5. Остеопороз и кальцификация мягких тканей. Клинические признаки остеопороза могут появиться при длительном применении гепарина через 6 месяцев и позднее от начала лечения и выражаться в снижении массы тела, болях в спине и пояснице, склонности к переломам. Остеопороз является результатом связывания кальция гепарином и жирными кислотами, которые образуются под влиянием липопротеиновой липазы и активации паратгормона.

6. Локальная (реже генерализованная) алопеция и/или побеление волос.

7. *Ретромбозы* возникают при неправильной (слишком быстрой или преждевременной) отмене гепарина. Целесообразно отменять гепарин на фоне непрямых антикоагулянтов (неодикумарина и т. п.), постепенно уменьшая дозу и увеличивая промежутки между введениями.

Показания к применению

1. *Тромботическая форма нарушения мозгового кровообращения.* Следует отметить, что применение гепарина в первые часы и дни ишемического инсульта в настоящее время ограничено двумя основными показаниями: прогрессирующим течением инсульта (как правило, вследствие нарастания атеротромботического процесса) и кардиоцеребральной эмболией. Ограничениями к назначению гепарина являются стойкое высокое давление (выше 180 мм рт. ст.) или, наоборот, значительное его снижение, коматозное состояние, эпилептические припадки, тяжелые заболевания печени, почек, язвенная болезнь желудка и различные геморрагические проявления.

2. ДВС-синдром, встречающийся при гипоксии, обезвоживании, на фоне сепсиса, тканевой травме, а также во время молниеносной пурпуры, гемолитико-уремического синдрома, а также при синдроме дыхательных расстройств у новорожденных.

3. *Профилактика венозных тромбозов и эмболий* у больных с протезами клапанов сердца, стенокардией, инфарктом миокарда, мерцательной аритмией.

4. *Проведение экстракорпорального гемодиализа и гемосорбции.*

5. *Гнойный менингит* (при этой патологии в спинномозговой жидкости уменьшается содержание гепарина и повышается уровень белков (в том числе, фибриногена), серотонина, различных ферментов, ведущих к некротическим изменениям в оболочках и к образованию тромбов в сосудах мозга. ЭндOLUM-бальное введение гепарина связывает и инактивирует названные ферменты, резко повышая выживаемость таких больных и снижая частоту неврологических осложнений).

Гепарин также используют для лечения *ревматизма, гиперальдостеронизма, бронхиальной астмы, для улучшения почечного кровотока и увеличения диуреза при острых нефритах, а также при парентеральном питании недоношенных новорожденных* (для улучшения усвоения жиров).

Отменять гепарин необходимо постепенно и под прикрытием антикоагулянтов непрямого действия (фенилина, ацетилсалициловой кислоты и др.), прием которых продолжается в последующие 3–4 недели.

По вышеперечисленным показаниям можно применять и стандартный, и фрагментированный гепарин. При этом следует отметить, что эффективность применения низкомолекулярного гепарина, вводимого 1–2 раза в сутки подкожно, соответствует или даже выше эффективности стандартного гепарина, вводимого 4–6 раз в сутки внутривенно. Низкомолекулярный гепарин дает постоянный и прогнозируемый антикоагулянтный эффект без проведения лабораторного мониторинга, тогда как при использовании высокомолекулярного гепарина без проведения мониторинга не обойтись (см. ниже). Следовательно, стандартный гепарин можно использовать только в острой фазе в условиях стационара, а низкомолекулярный гепарин подходит как для кратковременного применения (несколько дней), так и для долговременной антитромботической

терапии, необходимость в которой может продолжаться от 6 недель до 6 месяцев. Долговременная терапия низкомолекулярным гепарином может быть альтернативой операциям реваскуляризации у больных с хорошей переносимостью данного препарата.

Длительное применение низкомолекулярного гепарина связано с меньшим риском возникновения нежелательных эффектов, присущих высокомолекулярному гепарину, среди которых преобладают тромбоцитопения, геморрагия и остеопороз.

Однако продолжительное применение даже низкомолекулярных гепаринов в амбулаторных условиях затруднительно в связи с тем, что эти препараты предназначены только для парентерального введения. Единственными низкомолекулярными гепаринами, выпускаемыми в виде капсул для приема внутрь, являются *сулодексид (вессел Дуэ Ф)* и *ломонаран (органан)*.

СУЛОДЕКСИД

Гепариноид (сульфатированный мукополисахарид) — препарат, родствен­ный гепаринам по структуре, но не идентичный им по многим особенностям действия.

Сулодексид — это экстракт из слизистой оболочки тонкой кишки животных, естественная смесь быстро движущейся гепариноподобной фракции, или иду­ронилгликозаминогликан сульфата (80 %), и дерматан сульфата, или полидисперстного полисахарида (20 %).

Фармакодинамика. Сулодексид оказывает *антитромботическое действие* за счет связывания фактора X_a , усиления синтеза и секреции простациклина, снижения концентрации фибриногена в плазме крови, а также *фибринолитическое действие* за счет повышения уровня активатора тканевого плазминогена и снижения содержания в крови ингибитора тканевого плазминогена. Кроме того, у препарата есть *ангиопротекторное действие*, оно связано с восстановлением структурной и функциональной целостности клеток эндотелия сосудов и нормальной плотности отрицательного электрического заряда пор базальной мембраны сосудов. Наконец, сулодексид обладает способностью *нормализовать реологические свойства крови* путем снижения уровня триглицеридов и уменьшения вязкости крови.

Фармакокинетика — не изучена. Препарат назначают внутрь 2 раза в сутки, в перерыве между приемами пищи, или вводят внутримышечно (реже — внутривенно).

Лекарственное взаимодействие сулодексида с другими препаратами не описано.

Нежелательные эффекты. Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боли в эпигастрии), аллергическая кожная сыпь, местные реакции (боль, жжение, гематома в месте инъекции).

Показания к применению Сулодексида.

— Ангиопатии с повышенным риском тромбообразования, в том числе острые коронарные синдромы, плацентарная недостаточность, ишемический инсульт и т. п.

— Микро- и макроангиопатии при сахарном диабете (сулодексид уменьшает толщину базальной мембраны и уменьшает продукцию матрикса за счет сни-

жения пролиферации клеток мезангиума): нефропатия, поражение артерий нижних конечностей (синдром диабетической стопы), ретинопатия, нейропатия.

Сулодексид рекомендуют использовать под контролем коагулограммы. Препарат приводит к увеличению тромбинового времени и времени образования и активности тромбопластина (ВОАТ).

По своей клинико-фармакологической характеристике *ломонаран* близок к сулодексиду.

Следует особо отметить, что важнейшим показателем эффективности и безопасности использования высокомолекулярных гепаринов является значение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Целевое значение АЧТВ должно в 1,5-2,5 раза превышать нормальные показатели, установленные для данной лаборатории. Этот показатель позволяет подобрать индивидуальный режим дозирования. В течение первых суток после начала терапии гепарином целесообразно определять АЧТВ через 3,6,12 часов с момента начала инфузии и далее в зависимости от его значений. Если АЧТВ находится в интервале целевых значений при двух последовательных измерениях с интервалом не менее 6 часов на фоне постоянной скорости инфузии гепарина, то в дальнейшем допустим контроль АЧТВ 1 раз в сутки, при условии что скорость введения препарата остается прежней. В случае развития геморрагических осложнений АЧТВ необходимо определить немедленно. Терапия низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин = клексан, надропарин=фраксипарин, дальтепарин=фрагмин и др.) не требует мониторинга лабораторных показателей свертывания крови. Следует отметить, что применение гепарина в дозе менее 20000 МЕ тоже не требует контроля АЧТВ, так как истощение ко-фактора антитромбина III, как правило, не происходит.

В некоторых случаях при лечении венозных тромбозов альтернативой гепарину в острую фазу (!!) могут стать бделлопрепараты (от греч. – бделла=пиявка): гирудины (*Гирудин, Гирулог*) или их менее эффективные аналоги (*Бивалорудин, Лепирудин, Десирудин* и др.). Эти препараты обычно применяют, если у пациентов возникает гепарин-индуцируемая тромбоцитопения.

В последние годы появилась новая группа лекарственных средств – Пентасахариды или Селективные ингибиторы активированного фактора свертывания Ха:

- а) Непрямые ингибиторы (действуют опосредованно через антитромбин III) – *Фондапаринукс (Арикстра), Индрапаринукс*
- б) Прямые ингибиторы – *Ривароксабан (Ксарелто).*

Эти препараты являются альтернативой для высоко- и низкомолекулярных гепаринов. По эффективности все препараты сопоставимы.

Известно, что 1 молекула фактора Ха катализирует образование 1000 молекул тромбина. Тромбин обладает множественными функциями. И ингибирование фактора Ха, которое уменьшает образование тромбина все же не препятствует уже существующему функционированию тромбина (IIa) и не обладает ан-

агрегационным действием. Потенциально это сохраняет способность к гомеостазу в случае возникновения необходимости в нем.

Фондапаринукс и индрапаринукс вводят подкожно, первый – 1 раз в сутки, второй – 1 раз в неделю. Ривароксабан назначают 1 раз в сутки внутрь. Использование препаратов не требует специального лабораторного контроля по АЧТВ; не требуют контроля количества тромбоцитов; не вызывают гепарин-индуцированных тромбоцитопений.

По эффективности все препараты сопоставимы. К числу недостатков пентасакхаридов относят: высокую стоимость, отсутствие доступных антидотов, более высокий риск возникновения тромбозов катетеров при проведении чрескожных коронарных вмешательств.

АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К

НЕОДИКУМАРИН (пелентан)

Фармакодинамика. Данный препарат, похожий по химической структуре на витамин К, блокирует эпоксидредуктазу, переводящую эпоксидную форму витамина К в хиноновую, нарушая этим циклическое превращение витамина и его активность (аналогичный эффект вызывает ацетилсалициловая кислота). В результате нарушается активация протромбина (II), проконвертина (VII), антигемофильного глобулина В (IX) и тромботропина (X), необходимых для образования фибриновых тромбов. Но одновременно антагонисты витамина К препятствуют активации протеинов С и S (см. выше), обладающих антикоагулирующей активностью.

Неодикумарин подавляет активность фактора, поддерживающего эластичность сосудистой стенки, поэтому при длительном использовании препарата или при его передозировке повышается ломкость, проницаемость капилляров.

Препарат оказывает действие только *in vivo*.

Фармакокинетика. Препарат назначают перед сном через рот. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, но антикоагулянтный эффект появляется лишь через 2–3 часа (и позже), достигая максимума через 12–24 часа (и даже через 48–50 часов), так как продолжают функционировать ранее синтезированные факторы свертывающей системы крови. После отмены препарата эффект исчезает через 1,5–2 (иногда 3–4) дня.

В плазме крови неодикумарин связан с альбуминами на 90% и более, но не прочно, поэтому ряд лекарственных средств (см. ниже) вытесняет его из этой связи, увеличивая свободную фракцию в крови. Препарат легко проникает через плаценту к плоду. В I триместре он может нарушить нормальное развитие плода и вызвать пороки развития скелета, а в конце беременности привести к опасным для жизни плода и новорожденного гемorragиям. В грудном молоке неодикумарин обнаруживают в небольших количествах.

Биотрансформация препарата осуществляется микросомальными ферментами печени, активность которых имеет большие индивидуальные различия. Метаболиты экскретируются с желчью в кишечник, подвергаются энтерогепатической циркуляции и вновь выделяются с мочой и частично с фекалиями. Период полуэлиминации из крови 7–10 часов. кратность назначения 3–4 раза в сутки.

Взаимодействие. Антикоагулянтное действие неодикумарина усиливают ацетилсалициловая кислота, индометацин, мефснамовая кислота, пироксикам, клофибрат, сульфаниламиды, оральные антидиабетические средства (глибутид, глибенкламид и другие) и метандростенолон, так как эти вещества вытесняют его из связи с белками плазмы крови. К тому же ацетилсалициловая кислота тоже антагонист витамина К. Повышают эффект данного препарата и циметидин, индометацин, аминазин, левомицетин, эритромицин, тетрациклины, новобиоцин, ПАСК (при длительном применении). Эти лекарственные средства угнетают биотрансформацию неодикумарина в печени. И наоборот, вещества, стимулирующие монооксигеназную систему (фенобарбитал, зиксорин, дифенин, рифампицин, теофиллин, ноксирон, хлордиазепоксид), снижают его эффективность.

Сам неодикумарин может усилить гипогликемизирующее действие препаратов сульфаниламочевины (бутамида, хлорпропамида, глибенкламида и т. п.), ulcerогенный эффект глюкокортикоидов и токсические явления дифенина.

Неодикумарин применяют в дополнение к лечению гепарином. Если применению неодикумарина предшествует лечение гепарином, то гепарин следует отменять не ранее чем через 24 часа от начала приема антикоагулянтов непрямого действия.

Нежелательные эффекты

1. *Геморрагии* являются следствием не только угнетения образования фибриновых тромбов, но и повышения проницаемости сосудистой стенки. Они могут быть любой локализации и часто определяют тяжесть состояния.

При лечении неодикумаринем необходимо не реже 1 раза в 2–3 дня определять протромбин и исследовать мочу (учитывая возможность появления микрогематурии – более 5 эритроцитов в поле зрения, что является ранним признаком передозировки). Предвестником *микрогематурии* могут быть *тупые боли в пояснице*.

Необходимо обратить внимание, что геморрагии могут возникнуть и при нормальных цифрах протромбина, поэтому для более полного контроля необходимо производить и другие исследования: проверять толерантность к гепарину, время рекальцификации, протромбиновый индекс и т. п. (см. выше).

При кровотечениях (и/или макрогематурии – 75 и более эритроцитов в поле зрения) следует отменить препарат и немедленно приступить к введению витамина К, назначить витамин Р, аскорбиновую кислоту и переливание гемостатических доз (75–100 мл) свежей одногрупповой крови.

2. «*Кумариновые*» некрозы мягких тканей (ягодиц, грудных желез, щек, полового члена), являющиеся результатом тромбоза капилляров и мелких венул. Появляются эти некрозы на 4–10 день от начала приема препаратов, чаще у женщин. Их возникновение связано с более быстрым снижением уровня протромбинов С и S (у которых период полуэлиминации 6–7 часов), чем II, IX и X факторов (у которых период полуэлиминации более 24 часов). Поэтому при острых ситуациях (инфаркт миокарда и т. п.) в первые три дня одновременно назначают и неодикумарин (или другие антагонисты витамина К), и гепарин.

Для ликвидации начинающегося осложнения производят инфузию свежезамороженной плазмы крови, богатой протеинами С и S.

3. *Ретромбозы* – при внезапной отмене препарата. Прекращать лечение следует постепенно, уменьшая дозу и увеличивая интервал между приемами (до 1 раза в день или через день).

4. *Диспепсические расстройства* (тошнота, рвота, диарея, боли в животе).

5. *Аллергические реакции* (уртикария, эритематозная, макулярная или папулезная кожные сыпи и даже эксфолиативный дерматит).

6. *Токсическое поражение почек* (альбуминурия, массивные отеки, дегенеративные изменения канальцев почек) и печени (повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы или билирубина в крови).

7. *Диффузная алопеция*. При отмене препарата она проходит без лечения.

Показания к применению.

Профилактика и лечение венозных тромбозов, тромбозов, тромбозов эмболических осложнений при инфаркте миокарда (тромбоз левого желудочка), мерцание и трепетание предсердий, эмболических (но не геморрагических!) инсультов, эмболических поражений различных органов.

В хирургической практике неодикумарин применяют для предупреждения тромбообразования в послеоперационном периоде. Препарат нельзя назначать до операции в течение 3–5 дней, а возобновлять его использование после хирургического вмешательства можно приблизительно лишь через 2–3 дня.

Близким к неодикумарину по своей клинко-фармакологической характеристике является *варфарин (кумадин)*, препарат часто применяемый и имеющий очень важное практическое значение. Начало терапии варфарином предусматривает назначение насыщающей дозы препарата в течение первых двух дней (обычно 5–7,5 мг в сутки) с дальнейшим титрованием дозы в зависимости от достигнутого уровня *международного нормализованного отношения (МНО)*. Контроль МНО осуществляют один раз в 2–3 дня. Эффект антагонистов витамина К в полной мере проявляется примерно через 5 суток. При получении двух последовательных значений МНО, находящихся в целевом диапазоне, следующее измерение следует провести через 1 неделю, а в дальнейшем измерять показатель 1 раз в 4 недели.

Основной опасностью терапии антагонистами витамина К является возможность развития кровотечения (МНО > 4) любой локализации. Для борьбы с кровотечением срочно отменяют (а не снижают дозу!!) антагонисты витамина К, вводят протромбиновый комплекс (*Протромплекс 600*) и свежесзамороженную плазму. К сожалению, другие препараты для ликвидации кровотечений (*фитоменадион* в дозе 1–2 мг=витамин К1, внутривенное введение концентрата протромбинового комплекса, рекомбинантного VII фактора) пока отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке.

Близкими к неодикумарину и варфарину по своей клинко-фармакологической характеристике являются *синкумар, фепромарон, фенилин и омефин*. Однако следует отметить, что их антикоагулянтный эффект начинается позже (через 12–72 часа); при употреблении фенилина может произойти окрашивание ладоней и мочи (при щелочной реакции) в красно-оранжевый цвет.

Абсолютными противопоказаниями к назначению антагонистов витамина К являются аллергия на препараты, геморрагический инсульт в анамнезе.

активное кровотечение, тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 тысяч в 1 мм^3).

Применение антагонистов витамина К неудобно по ряду причин: эффект препаратов зависит от генетического полиморфизма (не менее 9 генов определяют их метаболизм); на действие препаратов оказывают влияние другие лекарства и пища, потребляемые больным; у антагонистов витамина К узкий терапевтический диапазон, индивидуальный для каждого больного.

Недавно на фармацевтическом рынке появился прямой ингибитор тромбина – *Дабигатран (Прадакса)*, альтернатива антагонистам витамина К (в частности, варфарину).

Дабигатран назначают внутрь. При использовании этого препарата меньше опасность кровотечений, отсутствует необходимость в лабораторном контроле МНО. Однако у него очень высокая стоимость.

Дабигатран сейчас применяют при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST на ЭКГ, для профилактики венозных тромбоэмболий при ортопедических операциях.

15.2.3. СРЕДСТВА, АКТИВИРУЮЩИЕ СИСТЕМУ ФИБРИНОЛИЗА

(фибринолизин, стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа, проурокиназа = пуролаза, тенектеплаза, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена = актилизе = альтеплаза)

Это единственная группа препаратов, способная лизировать при определенных условиях сгусток фибрина, образованный смесью фибриногена с тромбином.

ФИБРИНОЛИЗИН (*плазмин*)

Фармакодинамика. Препарат является протеолитическим ферментом, образующимся при активации трипсином содержащегося в крови человека плазминогена (профибринолизина). Он вызывает только наружный лизис тромба (преимущественно в венах), поскольку быстро нейтрализуется антиплазмином, в избытке циркулирующим в крови. Этот эффект наблюдают и *in vivo*, и *in vitro*.

Фибринолизин обладает свойствами активатора (из-за того, что одна из двух аминокислотных цепочек по составу и распределению аминокислот аналогична трипсину и химотрипсину, а также из-за находящихся в нем примесей трипсина), переводящего эндогенный плазминоген в плазмин.

Кроме того, продукты деградации фибрина, образующиеся при его разрушении, препятствуют полимеризации мономеров фибрина и образованию тромбопластина.

Однако следует помнить, что фибринолизин может вызвать активацию свертывающей системы крови и повысить антифибринолитические свойства крови, поэтому его надо вводить с гепарином.

Фармакокинетика. Вводят препарат внутривенно капельно, предварительно растворив в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида или в 5%

растворе глюкозы из расчета 100–160 ЕД фибринолизина в 1 мл. Раствор готовят непосредственно перед употреблением, так как при стоянии (в условиях комнатной температуры) он теряет активность. К раствору фибринолизина добавляют гепарин из расчета 10 000 ЕД на каждые 20 000 ЕД фибринолизина и смесь вводят в вену с начальной скоростью 10–15 капель в минуту. При хорошей переносимости скорость введения увеличивают до 20–30 капель в минуту. В зависимости от клинических данных курс терапии фибринолизинотерапией может длиться 10–14 дней.

Перед назначением фибринолизина целесообразно создать гепариновый фон, назначив фибринолизин лишь через 15–30 минут после введения гепарина.

После окончания применения фибринолизина с гепарином продолжают внутривенно или внутримышечно вводить гепарин в течение 2–3 суток, затем дозу гепарина постепенно уменьшают и переходят на прием внутрь антикоагулянтов непрямого действия (неодикумарина и т. п.) или антиагрегатов (тиклопидина и т. п.).

Взаимодействие. Назначают вместе с гепарином, а также с неодикумаринном, ацетилсалициловой кислотой, дипиридамолом, тиклопидином (см. выше).

Комбинируют фибринолизин с антигистаминными средствами (для уменьшения аллергических реакций).

Нежелательные эффекты

1. *Геморрагии.* Сразу же после окончания введения фибринолизина необходимо определять содержание протромбина (которое должно снижаться не более чем до 30%), время общего свертывания крови (которое должно увеличиваться не более чем в 2 раза), а также содержание фибриногена в плазме (которое должно уменьшаться не более чем до 100 мг% или 1 г/л) и фибринолитическую активность крови. Кроме того, врач обязан периодически исследовать мочу на эритроциты и проводить анализ кала на скрытую кровь.

Геморрагические эффекты фибринолизина чаще устраняют введением протамина сульфата, так как они связаны в основном с одновременно вводимым гепарином. Реже при кровотечениях применяют эписилон-аминокапроновую кислоту, а в особо тяжелых случаях – антигемофильную плазму, свежую кровь.

2. *Аллергические неспецифические реакции на белок:* гиперемия лица; боли по ходу вены, в которую вводят раствор; боли за грудиной и в животе; озноб; повышение температуры тела; крапивница и др. Для снятия этих явлений уменьшают скорость введения фибринолизина, а при более выраженной реакции и вовсе его введение прерывают. Применяют также противогистаминные средства.

Показания к применению

1. *Артериальные тромбозы периферических сосудов, при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST на ЭКГ или с впервые возникшей полной блокадой левой ножки пучка Гиса, ишемических тромботических инсультах и т. п.*

При системном тромболитическом препарате вводят в первые 3 часа от начала заболевания. При селективном внутриартериальном тромболитическом препарате вводят в стенозированную или окклюзированную артерию непосредственно в зоне локализации тромба в течение 6–8 часов от начала заболевания.

2. *Тромбозы периферических поверхностных и глубоких вен конечностей, таза* (препарат эффективен в течение 5–7 суток от момента их развития).

3. *Эмболия легочной артерии и ее ветвей, тромбоз сосудов сетчатой оболочки глаза* и другие состояния, протекающие с острыми эмболиями и тромбозами или с угрозой образования тромбов (но не острый тромбоз сосудов головного мозга).

Во всех случаях введение препарата следует начинать как можно раньше, так как лучший эффект наблюдают при свежих тромбах. Необходимо подчеркнуть, что увеличение давности тромбоза или эмболии резко снижает эффективность фибринолизина.

Тромболизис при артериальных тромбозах более эффективен, чем при венозных, если не произошло необратимых изменений в тканях дистальнее места обструкции.

Противопоказания. Тромболитические средства нельзя (!) применять при любом геморрагическом диатезе, язве или раке желудка, инфекционном эндокардите, состояниях после обширных операций (в течение 6–10 дней) и аорто- и ангиографии (в течение 7–14 дней), тяжелых формах сахарного диабета с ретинопатией или артериальной гипертензией с диастолическим давлением выше 105 мм рт. ст., а также у беременных (I триместр).

СТРЕПТОКИНАЗА

Фармакодинамика. Данный ферментный препарат получают из культуры бета-гемолитического стрептококка группы С. Это – не прямой фибринолитик. Стрептокиназа стимулирует перевод циркулирующего в крови проактиватора в активатор, трансформирующий плазминоген в плазмин. Кроме того, стрептокиназа образует комплекс с плазминогеном (1:1), который активирует остальные молекулы плазминогена в крови. Следует отметить, что данный препарат способен проникать внутрь тромба и активировать в нем фибринолиз, чем выгодно отличается от фибринолизина. Продукты распада тромба, циркулирующие в крови, вызывают гипокоагуляцию, блокируют агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, снижают вязкость крови.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно или внутриартериально. Действие стрептокиназы начинается через 30–60 минут, быстро достигая максимума. Из-за короткого периода полувыведения (около 30 минут) она должна применяться в виде длительной инфузии; прерывистое введение ее с большими (часовыми) интервалами опасно.

Как правило, препарат вводят в течение 16–18 часов со скоростью 20–30 капель в минуту. После прекращения вливания стрептокиназы коагуляционные изменения в крови (падение содержания фибриногена, повышение фибринолитической активности и уровня продуктов распада фибриногена) наблюдаются в течение 4–6 часов. При значительных артериальных и венозных тромбозах может потребоваться введение препарата в течение 4 дней, а при достижении частичного успеха терапия может быть продолжена до 6 дней.

Более длительное лечение нецелесообразно из-за выраженного увеличения количества антител и развития резистентности к стрептокиназе. Необходимо подчеркнуть, что титр антистрептокиназы затем увеличивается с 8–14 дня ле-

чения, достигая максимума к 3–4 недели и снижается через 3–6 месяцев. Повторный курс при необходимости рекомендуют проводить не ранее чем через 3–6 месяцев и он более опасен, так как требуются большие дозы препарата в связи с наличием увеличенного количества антител.

Стрептокиназа распределяется в системном кровотоке, наибольшее ее количество определяется в органах и тканях, содержащих отложения фибрина в мелких тромбах. Часть ее связывается с антителами, образовавшимися в результате предшествующей сенсibilизации стрептококками. Будучи меньше молекулы альбумина, стрептокиназа проникает во внесосудистые пространства (интерстициальную жидкость и лимфу). Достаточно хорошо она проникает через плаценту в I триместре беременности, а во II и III триместрах — через интактную плаценту проходят лишь следы введенного препарата, незначительно активируя фибринолитическую систему плода. В молоко матери препарат переходит в незначительном количестве.

Комплексы антитела – стрептокиназа частично выводятся с мочой, а частично разрушаются в ретикулоэндотелиальной системе печени и селезенке до олигопептидов и аминокислот, которые также экскретируются почками.

Взаимодействие. Препарат можно комбинировать с гепарином, антикоагулянтами непрямого действия и антиагрегантами, но не во время введения первого. Для предупреждения аллергических реакций стрептокиназу сочетают с глюкокортикоидами.

Нежелательные эффекты. 1. Геморрагии* возникают чаще, чем от гепарина или не прямых антикоагулянтов. Возможны *диффузные подкожные кровоизлияния* по типу «географической карты», *гематомы* в местах внутримышечных инъекций. Спонтанных кровоизлияний и кровотечений без наличия предрасположенности, как правило, не бывает. Опасность геморрагий значительно увеличивается при сочетанном применении стрептокиназы и гепарина. Поэтому на время введения стрептокиназы гепарин отменяют. Для ликвидации данного осложнения применяют эpsilon-аминокапроновую кислоту, антигемофильную плазму.

Следует отметить, что могут быть и *тромбоэмболические осложнения*, если препарат назначают изолированно, без гепарина до и/или после введения стрептокиназы.

2. *Аллергические реакции* могут возникнуть даже на первое введение стрептокиназы, поскольку в организме большинства людей есть антитела по отношению к стрептококкам и продуктам их жизнедеятельности. Поэтому обычно вначале вводят пробную дозу стрептокиназы под прикрытием глюкокортикоидов, а затем при отсутствии аллергической реакции на эту дозу (повышение температуры, озноб, головная боль, боль в суставах, спине, тошнота, рвота, потливость, тахикардия, чувство нехватки воздуха, появление сыпи, крапивницы, гиперемии, тревоги, возбуждения, артериальной гипотензии) через 1–2 часа вводят основное количество препарата.

* Стрептокиназа способствует образованию циркулирующего в кровотоке плазмина, который разрушает фибриноген и провоцирует кровотечение.

Некоторые из этих реакций могут быть результатом выведения в кровь продуктов тромболизиса.

3. *Гемолиз и падение уровня гемоглобина в крови*, так как препарат может оказать прямое токсическое действие на мембраны эритроцитов.

4. *Нефротоксичность* может появиться при длительном назначении стрептокиназы как результат вазопатии, связанной с образованием иммунных комплексов.

Показания к применению. Эмболия легочной артерии и ее ветвей, тромбоз и эмболия периферических артерий, тромбоз поверхностных и глубоких вен (конечностей, таза), острый инфаркт миокарда (в течение первых 8 часов), тромбоз сосудов сетчатой оболочки глаза и другие состояния, протекающие с острыми эмболиями и тромбозами или с угрозой образования тромбов (но не острый тромбоз сосудов головного мозга).

Во всех случаях введение стрептокиназы следует начинать как можно раньше, так как лучший эффект наблюдают при свежих тромбах.

Лечение стрептокиназой проводят под контролем общепринятых лабораторных методов (см. выше)*, однако на пике ее действия они могут оказаться не состоятельными в связи с тем, что кровь практически не свертывается. В таких случаях необходимо тщательно следить за клинической картиной, исследовать каждую порцию мочи на эритроциты.

Стрептокиназу и другие тромболитические средства нельзя (!) применять при любом геморрагическом диатезе, язве или раке желудка, инфекционном эндокардите, состояниях после обширных операций (в течение 6–10 дней) и аорто- и артериографии (в течение 7–14 дней), тяжелых формах сахарного диабета с ретинопатией или артериальной гипертензией с диастолическим давлением выше 105 мм рт. ст., а также у беременных (I триместр).

Образование и длительное сохранение антител к стрептокиназе может уменьшить эффективность последующего лечения, поэтому стрептокиназу не следует использовать повторно позже чем через 4 суток после ее первоначального введения.

СТРЕПТОДЕКАЗА. Пролонгированный препарат стрептокиназы, относящийся к группе «иммобилизованных» ферментов, нанесенных на водорастворимую матрицу полисахаридной природы. Однократное введение средней терапевтической дозы обеспечивает повышение фибринолитической активности крови в течение 48–72 часов. Препарат вводят внутривенно струйно. Для предупреждения ретромбоза целесообразна комбинированная терапия стрептодеказой и гепарином. Последний вводят, начиная с конца первых суток после введения лечебной дозы стрептодеказы.

УРОКИНАЗА (*укидан*)

Фармакодинамика. Препарат получают из культур клеток почек человека. Урокиназа активирует плазминоген и превращает его в плазмин, циркулирующий в кровотоке. Антитромботический эффект наступает быстрее, чем от стрептокиназы. Препарат способен активировать фибринолиз внутри тромба (эндотромболизис) и на его поверхности (экзотромболизис).

Фармакокинетика. Урокиназу вводят внутривенно капельно, иногда болюсно медленно. Действие препарата начинается через 10–20 минут, иногда значительно позже (через 3–6 часов), но коагуляционные сдвиги в крови дер-

жатыся гораздо дольше, чем при введении стрептокиназы. Период полуэлиминации из плазмы не превышает 20 минут.

По своей клинико-фармакологической характеристике урокиназа близка стрептокиназе. Однако урокиназа не обладает выраженными антигенными свойствами, поэтому ее можно использовать повторно и меньше опасность возникновения аллергических реакций (озноба, гипертермии, коллапса и т. п.). Урокиназу с успехом применяют в тех случаях, когда лечение стрептокиназой не показано (стрептококковая инфекция).

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ТКАНЕВОЙ АКТИВАТОР ПЛАЗМИНОГЕНА (актилизе, альтеплаза)

Фармакодинамика. Рекombинантный тканевый человеческий активатор плазминогена (РТАП) является гликопротеином (полным аналогом эндогенного вещества, вырабатываемого эндотелием), который после системного введения находится в плазме в неактивной форме до момента связывания с фибрином (кофактором РТАП), что выгодно отличает его от фибринолизина, стрептокиназы и урокиназы. Последние обладают существенным недостатком – не адсорбируются тромбом. Вследствие этого они способствуют образованию циркулирующего в крови плазмина, который может оказать нежелательное воздействие, разрушая фибриноген и таким образом провоцируя кровотечения. После активации РТАП он способствует переходу плазминогена в плазмин и ведет к растворению фибринового сгустка, повышая таким образом фибринолиз только на поверхности и в глубине тромба, поэтому его называют тромболитиком.

Фармакокинетика. Препарат вводят внутривенно или внутриартериально в виде болюса в течение 1–2 минут, затем капельно в течение 1–3 часов. Метаболизируется препарат в печени и быстро удаляется из кровотока. Период полуэлиминации – 3,5–4,5 минуты.

Взаимодействие (см. Фибринолизин).

Нежелательные эффекты. Тошнота, рвота, повышение температуры, аллергические реакции в виде крапивницы, головная боль, редко кровотечения. Если все же возникло кровотечение, показано переливание свежезамороженной плазмы или свежей крови; кроме того, можно применять ингибиторы фибринолиза.

Показания к применению. *Острый артериальный и венозный тромбоз.* На основе РТАП созданы также препараты эминаза, активазы, ретеплаза.

Противопоказания для применения фибринолитиков: геморрагический инсульт, ишемический инсульт (в течение последних 3-х месяцев), почечная недостаточность, аллергия.

Глава 16

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

Различают препараты железа:

• для приема внутрь: *железа закисного лактат, феррамид, ферроцерон, железа закисного сульфат, феррум лек, ферлатум, актиферрин, гемофер, конферон, ферроградумент, тардиферон, мальтофер, сироп алоэ с железом, гемостимулин, хеферол, ферронат, фитоферролактол, феррокаль, ферроплекс, сорбифер дурулес, фенюльс, фефол, ировит, иррадиан;*

• для парентерального введения: *фербитол, жектофер, феррум лек, ферковен, имферон, феррлецит.*

Фармакодинамика. В организме железо расходуется на синтез геминных и негеминных ферментов. В настоящее время их обнаружено более 70. К геминным ферментам относят: гемоглобин, миоглобин, цитохромы (в том числе цитохромы P-450), пероксидазы, каталазы и пр., участвующие в транспорте кислорода, ликвидации перекисей и др. К негеминным ферментам относят: сукцинатдегидрогеназу, ацетил-КоА-дегидрогеназу, НАДН-дегидрогеназу и пр., участвующие в транспорте водорода в дыхательной цепи митохондрий различных тканей и в образовании АТФ, необходимого для обеспечения энергией биохимических процессов, происходящих в них. Небольшие количества свободного трехвалентного железа тоже участвуют в каталитических процессах. Например, железо, активируя свободнорадикальные процессы, способствует образованию перекисей липидов в клеточных мембранах, в частности, в мембранах эритроцитов, клетках эндотелия, слизистой оболочке кишечника и пр. Поэтому избыток свободного иона железа — опасен.

У новорожденного содержание железа в организме составляет 200–300 мг, а у взрослого человека — 3–5 г.

Фармакокинетика. Препараты трехвалентного железа вводят только внутримышечно (фербитол, жектофер, феррум лек) реже — внутривенно (феррум лек, ферковен, имферон, феррлецит). Их нельзя назначать через рот, так как они образуют труднорастворимые гидроксиды, которые плохо всасываются и вызывают сильное раздражение слизистой оболочки кишечника. Однако для некоторых препаратов трехвалентного железа созданы специальные химические комплексы, позволяющие их применять внутрь (например, феррум лек и др.). Препараты двухвалентного железа* назначают внутрь натощак (за 1.5 часа до еды или не ранее чем через 2 часа после еды). При возникновении легких диспепсических расстройств, следует перейти на прием препаратов железа во время или сразу после еды, хотя усвоение его в этом случае ухудшится. В детском возрасте (особенно до 6 лет) предпочтительнее применение препаратов железа

* Исключением являются мальтофер и феррум лек, содержащие гидроксид полимальтозного комплекса трехвалентного железа.

в виде сиропа (*актиферрин*), каплеь для приема внутрь (*гемофер*), суспензии (*ферронат*).

В желудке железо образует водорастворимые низкомолекулярные комплексы с пептидами, аминокислотами, гемом, фруктозой, аскорбиновой, щавелевой и янтарной кислотами. Эти комплексы не выпадают в осадок в щелочной среде кишечника, и содержащееся в них железо всасывается. Поэтому одновременно с препаратами железа больной должен получать полноценное питание, содержащее мясные продукты, фрукты. Если у пациента обнаруживают недостаточную продукцию соляной кислоты и пепсина в желудке, то их необходимо назначать в качестве лекарства, чтобы обеспечить освобождение из белков олигопептидов, аминокислот, гема, необходимых для всасывания железа в кишечнике. Вместе с тем одновременно с железом нельзя принимать вещества, образующие с ним комплексы, выпадающие в щелочной среде кишечника в осадок и невсасывающиеся из него. К таким веществам относят: препараты кальция, фосфаты и молочные пищевые продукты, их содержащие, тетрациклины, левомицетин, пеницилламин, антациды, а также хлебные злаки и бобовые, в состав которых входит фитиновая кислота.

Биоусвоение железа из желудочно-кишечного тракта составляет 10–20%. Всасывается оно преимущественно в двенадцатиперстной кишке, а при анемиях – и в других отделах тонкой кишки. Комплексы с железом активно захватываются щеточной каемкой мукозных клеток слизистой оболочки кишечника.*

Следует подчеркнуть, что полноценность эпителия зависит от достаточности в организме фолиевой и аскорбиновой кислот, а также цианокобаламина. В клетке железо освобождается из комплекса и транспортируется по направлению к серозной поверхности либо путем простой диффузии (по градиенту концентрации), либо в комплексе со специальным белком-носителем (клеточный трансферрин=мобилферрин), синтез которого повышается во время анемии. Активность белка-носителя зависит от энергии, поставляемой гемосодержащими ферментами и белком, в состав которого входит медь. Этот белок переносит железо через клетку только один раз, для переноса следующей порции необходимо синтезировать новые молекулы белка, но на это требуется 4–6 часов. Поэтому препараты железа следует принимать не чаще чем через 6 часов (то есть 3–4 раза в сутки), иначе в кишечнике останется невсосавшееся железо и несмотря на то, что оно двухвалентное, может вызвать раздражение слизистой оболочки кишечника. Если в клетке слизистой оболочки оказалось избыточное количество двухвалентного железа, оно может окислиться до трехвалентного и соединиться с апоферритином, превратив его в ферритин (мукозное железо), который затем со слущивающейся клеткой попадет в просвет кишечника и выводится из организма. Напомним, что

*Обнаружено два белка, способствующих поступлению железа в эпителиальные клетки: HFE — белок клеточных мембран дуоденальных крипт и DMT-1 — белок клеточных верхушек дуоденальных ворсинок. Второй белок обеспечивает повышенное поступление железа в организм в случае его существенного недостатка.

десквамация половины клеток эпителия кишечника происходит через каждые 3–4 дня.

Попав в кровеносное русло, двухвалентное железо окисляется феррооксидазой I (феррокиназой, церулоплазмином) до трехвалентного состояния и соединяется с плазменным трансферрином (сидерофилином). Его время полураспада составляет 8–10 дней.* Следует подчеркнуть, что в железо-трансферриновом комплексе железо находится всегда в трехвалентной форме. Время полураспада трансферрин-связанного железа составляет от 70 до 140 мин. Рецепторы для трансферрина обнаружены на всех клетках.

В норме большая часть названного бета₁-глобулина занята железом и только при его недостатке в организме (железодефицитная анемия и т. п.) значительная часть транспортного белка не связана с трехвалентным железом. Количество плазменного трансферрина в крови может снижаться при заболеваниях печени (недостаточный синтез), почек (повышена потеря из организма), а также при его врожденном дефиците (передается от родителей с рецессивными генами). В этих случаях у больного уменьшается общая железосвязывающая способность плазмы крови**, что крайне важно знать при введении инъекционных препаратов железа, так как несвязанное железо повреждает эндотелий сосудов, вызывает гемолиз эритроцитов, расширяет артериолы и вены, повышает их проницаемость, способствует преципитации белка.

При внутримышечном введении железо быстро абсорбируется; за первые 12 часов всасывается около 85% препарата. Максимум концентрации железа с почти полным насыщением плазменного трансферрина определяется через 2–8 часов, а через 12–24 часа первые порции железа уже обнаруживаются в эритроцитах. Внутривенно препараты надо вводить медленно в течение 3–5 минут, а лучше 8–10 минут. Парентерально препараты железа вводят 1 раз в сутки или реже. Инъекции должны выполняться только в стационаре.

* Следует отметить, что независимо от функции в метаболизме железа многие клетки нуждаются в трансферрине для роста. В иммунной системе присутствие трансферрина обязательное условие для митогенной пролиферации Т-лимфоцитов. Трансферрин относят к белкам острой фазы, отражающий иммунологическую реактивность организма.

** Известно, что каждая молекула плазменного трансферрина (молекулярная масса белка 88 000) может связать 2 атома железа (1 мг трансферрина связывает 1,41 мкг железа). Связывающая емкость всего трансферрина составляет приблизительно 12 мг и, как правило, используется только на 1/3. Основные 2/3 емкости служат в качестве транспортного резерва и образуют так называемую латентную связывающую емкость железа. Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) — это сумма железонасыщенного и железонасыщенного трансферрина.

Разница между показателями ОЖСС и сывороточного железа отражает латентную железосвязывающую способность сыворотки (в норме 35–65 моль/л), а отношение железа сыворотки к ОЖСС, выраженная в процентах, отражает коэффициент насыщения трансферрина железом (в норме более 15%). У больных железодефицитной анемией отмечают повышение общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки и снижение коэффициента насыщения трансферрина железом.

Из крови железо поступает в органы кроветворения (костный мозг), в органы депонирования (печень, селезенку) и в другие органы и ткани.

После эндоцитоза железо вновь переносится на апоферритин. Ферритин (одна молекула данного белка связывает 4000 атомов железа) в ретикулоэндотелиальной системе и в паренхиме печени представляет собой форму накопления, которая может свободно использоваться организмом.

Известно, что низкие уровни ферритина сыворотки отражают сниженные уровни запаса ретикулоэндотелиального железа при железодефицитной анемии. Высокие уровни ферритина сыворотки наблюдают у больных с патологией печени, особенно при быстром некрозе гепатоцитов, у больных с малигнизирующимися опухолями и лейкозами. Больные с хроническими воспалительными заболеваниями тоже могут иметь повышенные уровни ферритина, равно как и больные с идиопатическими или вторичными формами повышения уровня железа.

Благодаря процессу денатурации подгрупп ферритина (с течением времени, особенно при избытке железа и при усиленном протекании в тканях свободно-радикальных процессов, где железо участвует в реакции Фентона) возникает гемосидерин, в котором содержание железа более высокое (1 молекула данного белка связывает 8000 атомов железа), но высвобождение его более медленное. Гемосидерин можно обнаружить чаще всего при избытке железа в организме; он накапливается главным образом в печени, селезенке, поджелудочной железе, коже, суставах. Развивается гемосидероз или гемохроматоз (в последнем случае появляется бронзовая окраска кожи, возникает цирроз печени, сахарный диабет, но анемии нет; это наследственное заболевание, при котором повышено всасывание железа) названных органов (см. Нежелательные эффекты).

Основная доля резорбированного железа (70%) переносится к костному мозгу, где оно используется для синтеза гемоглобина проэритробластов. Через 100–120 дней эритроциты в системе моноцитов и макрофагов печени, селезенки и костного мозга распадаются, а высвобождающееся при этом железо почти полностью используется для образования гемоглобина и других соединений железа.

Таблица

Распределение железа в организме человека

Железо	Нахождение	Процент
Функциональное железо	В гемоглобине	Около 70%
	В миоглобине + в ферментах	5–10% + 0,3%
Транспортное железо	В трансферрине	0,1–0,3%
Накопительное железо	В ферритине, в гемосидерине	Около 20%

Железо элиминирует из организма, как уже было сказано выше, со слизывающимся эпителием кишечника, а также выводится с мочой, желчью, потом, со слизывающимся эпителием кожи и теряется при кровопотерях.

Взаимодействие. Нельзя назначать препараты железа одновременно внутрь и путем инъекций. Нельзя одновременно через рот назначать препараты железа

с препаратами, образующими невсасывающиеся из кишечника комплексы (см. выше). Левомецетин может замедлить реакцию красного ростка костного мозга на терапию железом. Салициловые препараты, нестероидные противовоспалительные средства и железо взаимно усиливают свое локально-раздражающее действие в желудочно-кишечном тракте.

Необходимо подчеркнуть, что концентрация циркулирующего в крови железа повышится при одновременном назначении с ним эстрогенов, так как последние увеличивают продукцию трансферрина в печени.

Целесообразно сочетать прием препаратов железа с витаминами С, В₆, В₂, Е, В_с, В₁₂, с препаратами меди, так как именно их недостаток может быть причиной железодефицитных состояний; кроме того, они интенсивно расходуются при назначении препаратов железа. Однако должны быть прямые или хотя бы косвенные признаки их дефицита в организме, только тогда их применение можно считать обоснованным. При ахилии следует одновременно назначать соляную кислоту с пепсином.

Нежелательные эффекты

1. При приеме энтеральных препаратов железа могут возникнуть *диспепсические расстройства* (анорексия, металлический вкус во рту, боль, тошнота, рвота или понос вплоть до кровавых; чаще – запор, так как железо связывает сероводород, являющийся физиологическим стимулятором перистальтики, образуется нерастворимый сульфид железа, оседающий на слизистой оболочке кишечника и защищающий ее от раздражений, способствующих перистальтике, а кроме того, сульфид железа окрашивает кал и реже мочу в черный цвет); *потемнение зубов, особенно при наличии кариеса* (рекомендуется после приема препаратов железа полоскать рот, а жидкие препараты – сироп алоэ с железом, актиферрин принимать через трубочку).

2. При внутримышечном введении – *образование болезненных инфильтратов, кожи в месте укола может стать коричневой*; при внутривенной инъекции – *тромбофлебит* (повреждение эндотелия сосудов и гемолиз эритроцитов объясняют свойством железа способствовать образованию свободных радикалов кислорода, особенно гидроксильного иона).

3. При парентеральном назначении препаратов железа у больных со сниженным уровнем трансферрина возникает *отравление* из-за увеличения уровня свободного железа в крови. Из крови железо поступает в ткани и клетки, особенно интенсивно в печень, вызывая ее поражение. Свободное железо является капиллярным ядом. У больного наблюдают *покраснение кожи лица, шеи, прилив крови к голове, грудной клетке, снижается артериальное давление, появляется тахикардия. Нарушение кровотока в кишечнике и других тканях, приводит к освобождению из них ферритина* – мощного гипотензивного вещества, подавляющего реакцию сосудов на норадреналин и ангиотензин. В итоге *возникают шок, судороги, гипоксия и ацидоз*, которому способствует и угнетающее влияние железа на цикл трикарбоновых кислот. Железо катализирует пероксидацию липидов в митохондриях, содержащих высокие концентрации полиненасыщенных жирных кислот, приводя этим к повреждению мембран митохондрий и к нарушению цикла Кребса и транспорта электронов. Повышение проницаемости сосудов приводит к выходу жидкой части плазмы в ткани (возрастает гематокрит и вязкость крови) и к *диapedезу эритроци-*

тов не только в просвет желудка и кишечника (кровавые рвота и понос), но и в ткани мозга (инсульт) и т. д. На 2–4 день могут появиться признаки печеночной недостаточности, а на 2–6 неделе в результате некроза слизистых оболочек могут образоваться рубцовые сужения в желудке и кишках. Результатом может быть *летальный исход*.

Наиболее эффективным противоядием является *дефероксамин (десферал)*. Препарат можно назначать внутрь (5–10 г) и парентерально (внутримышечно или внутривенно). В желудочно-кишечном тракте дефероксамин легко связывает окисное (трехвалентное) железо, но не закисное (двухвалентное). Для перевода последнего в окисленную форму в желудке нужно создать щелочную среду с рН выше 5–6. Для этой цели используют натрия гидрокарбонат. Образовавшийся в желудке и кишечнике ферриоксамин плохо всасывается, не повреждает слизистую оболочку и выделяется вместе с фекалиями. Следует помнить, что активированный уголь и полифепан железо не адсорбирует!

Дефероксамин удаляет всосавшееся железо из крови и железо, связанное в тканях с ферритином или гемосидерином (но не выводит из организма железо, находящееся в составе гемоглобина и других железосодержащих ферментов). При этом образуется ферриоксамин, который быстро экскретируется почками, окрашивая мочу в розовый цвет.

Дефероксамин в плазме крови, печени и других органах быстро трансформируется в неактивный метаболит, поэтому его нужно вводить повторно, каждые 4–6 часов. При тяжелой интоксикации с явлениями острой сосудистой недостаточности дефероксамин вводят внутривенно капельно (в дозе 15 мг/кг/ч) в изотоническом растворе натрия хлорида или в растворе Рингера с лактатом. Вливание продолжают до тех пор, пока моча перестанет окрашиваться в розовый цвет. При этом необходимо подчеркнуть, что дефероксамин способен высвобождать гистамин, поэтому при быстром введении препарата в вену (более 15 мг/кг/ч) может возникнуть артериальная гипотензия, покраснение кожи, чувство жжения, тахикардия и аллергические реакции.

При отсутствии дефероксамина можно назначать внутривенно капельно *тетрацилин кальция*. Это комплексообразующее соединение, где кальций способен замещаться ионами металлов (в частности, ионами железа) с образованием малотоксичных водорастворимых соединений, которые выводятся из организма с мочой. Однако этот препарат по своей эффективности значительно уступает дефероксамину.

У больных с почечной недостаточностью применяют *Гемодиализ*. Предварительно им обязательно вводят дефероксамин, так как само железо нерастворимо в воде. Гемосорбция может быть применена тоже только на фоне дефероксамин-терапии, так как уголь железо не сорбирует, а сорбирует ферриоксамин. Обменное переливание крови не используют из-за быстрого распределения железа в тканях.

4. *Аллергические реакции* (лихорадка, сыпь, артралгия, генерализованные лимфаденопатии, редко – анафилактический шок). В больших дозах железо вызывает преципитацию белка, превращая последний в аутоантиген.

5. Хроническая перегрузка железом приводит к *гемосидерозу* и *гемохроматозу*. При этом железо откладывается в паренхиматозных клетках печени.

поджелудочной железы, сердца и эндокринных органах в виде гемосидерина, что нарушает их функции, образуется характерная *бронзовая пигментация кожи*.

Гемосидероз – относительно доброкачественная форма перегрузки железом, при котором оно накапливается в основном в макрофагальных клетках. Паренхима внутренних органов поражается редко. К нему приводят многократные гемотрансфузии и кровоизлияния в жировую клетчатку (гематоцеле).

Гемохроматоз – наследственно обусловленное заболевание. Ген первичного гемохроматоза лежит в коротком плече 6-й хромосомы. При этом заболевании повышено всасывание железа. Первичный гемохроматоз развивается весьма медленно. Проявлению болезни способствует нагрузка железом, в том числе – при приеме препаратов железа и употреблении продуктов, богатых этим микроэлементом. Что касается вторичного гемохроматоза, то он развивается при первичных анемиях с неэффективным эритропозом и при хроническом усиленном гемолизе, например, при талассемиях. При гемохроматозе возникает гибель паренхиматозных клеток и их замещение на соединительную ткань, что приводит к органной недостаточности.

При гемосидерозе вводят дефероксамин, при гемохроматозе – дополнительно к назначению дефероксамина, железо нужно удалять из организма повторными еженедельными кровопусканиями при венесекциях (в 500 мл крови содержится 200 мг железа) и с помощью цитафереза.

Оценка эффективности и безопасности применения препаратов железа

1. Лабораторные критерии^{*}: определение цветного показателя (в норме 0,8–1,0), уровня ферритина в сыворотке (норма 15–40 мкг/л)^{**}, содержания гемоглобина (в норме 100% или 16 г% или не менее 120–160 г/л), количества эритроцитов (норма 4–5 млн/мм³), уровня трансферрина (норма 2,6 г/л), общей железосвязывающей способности сыворотки (общей трансферриновой концентрации; в норме 40–70 мкмоль/л), сывороточного железа (максимальное насыщение железом 10–14 мкмоль/л или 56–78 мкг%), процент насыщения трансферрина железом (норма – не менее 15%), количества ретикулоцитов (2–10%), гематокрита (в норме 36–48%), а также уровня протромбина, электролитов плазмы, ферментов печени (трансаминаз, щелочной фосфатазы), уровня глюкозы крови, кислотно-основного состояния.

Рентгенография желудка, сделанная в первые часы после отравления препаратами железа, позволяет выявить рентгеноконтрастные таблетки, капсулы и безоар-конгломераты, а спустя несколько недель можно обнаружить образование рубцовых сужений в желудке, нарушения функции кишечника.

^{*} Кровь для исследования необходимо забирать в утренние часы (между 7–10 часами), когда концентрация железа в сыворотке максимальна. К вечеру содержание железа снижается, достигая минимума к 21 часу.

^{**}Уровень ферритина в сыворотке для мужчин составляет 94–149 мкг/л, для женщин – 34–76 мкг/л. При выраженном железодефиците эти цифры падают ниже 10 мкг/л и, наоборот, высокие цифры ферритина наблюдают у больных с патологией печени и лейкозами.

Для исключения хронической кровопотери через желудочно-кишечный тракт проводят трехкратный тест Греггера с бензидином.

Для исключения текущего инфекционного процесса определяют специальные лабораторные показатели (см. в главе 2).

Для оценки эритропоеза необходимо определение содержания гемоглобина в расчете на 1 эритроцит (норма 28–32 пг гемоглобина) и средний объем эритроцита (норма 81–99 ср. л).

При нарушении синтеза гемоглобина эти показатели снижаются.

Абсорбционную способность железа кишечником определяют с помощью диагностического $^{59}\text{Fe}^{+2}$ – абсорбционного теста (норма 10–45 %).

Оценка запасов железа может быть дана при определении содержания железа в моче после введения десферала, связывающего железо и выводящего его с мочой. Десфераловый тест состоит в том, что после внутривенного введения 500 мг десферала у здорового человека выводится от 0,8 до 1,2 мг железа, в то время как у больных с дефицитом железа этот показатель ниже.

2. Клинические критерии: бледность кожи, часто с алебастровым или зеленоватым оттенком; сухость слизистых оболочек и кожи; себорея кожи головы, мошонки, дерматит; заеды в углах рта; трещины на крыльях носа, сосках; глоссит, стоматит; эзофагит, ларингофарингит, синдром Пламмера–Уинсона (гиперемия небных дужек и задней стенки глотки, охриплость голоса, дисфагия, но без инфекции); больные отмечают чувство жжения языка, затруднение глотания, извращения вкуса (*рiса chlogotica*) в виде неумного желания есть мел, зубную пасту, пепел и т. п., нездоровое пристрастие к некоторым запахам (ацетон, бензин, гуталин, выхлопные газы машин, моча); ломкость и слоистость ногтей, появление их поперечной исчерченности и изменения формы (ногти становятся плоскими, иногда принимают вогнутую ложкообразную форму – койлонихии); волосы секутся, кончики их расслаиваются, отмечают раннее поседение; мышечная слабость*; симптомы повреждения ЦНС (жгучие боли в ногах, парестезии, ипохондрия, депрессия**); одышка и тахикардия. Следует обратить внимание, что все клинические критерии не специфичны.

Показания к применению

1. Железодефицитная гипохромная анемия. Она может быть следствием недостаточного поступления железа в организм плода (при соответствующей анемии у матери), ребенка при нарушениях всасывания из кишечника (из-за мальабсорбции, гипоацидных состояний, глистных инвазий, воспалительных процессов, хронического поноса, приема тетрациклинов и т. п.). При искусственном вскармливании ребенок получает коровье молоко, в котором содержится

* Наблюдают мышечную слабость у большинства больных с железодефицитом. Объясняют ее не только анемией, но и дефицитом железосодержащего фермента альфа-глицерофосфатоксидазы, нарушениями обмена миоглобина. С мышечной слабостью связывают и нередко встречающееся у страдающих железодефицитом девочек ночное недержание мочи. Часто больные не способны удержать мочу при кашле, смехе, не могут остановить начавшееся мочеиспускание.

** Обнаружено, что низкий уровень железа нарушает формирование в мозге D₂-дофаминовых рецепторов, а также мешает деградации ГАМК.

мало железа (0,2–0,5 мг/л) и усваивает его всего лишь 5–9%. При кормлении же материнским молоком ребенок получает больше железа (0,5–1,5 мг/л) и усваивается оно лучше – 10–48%. Железодефицитные анемии могут быть также следствием потерь железа во время различных геморрагий: носовых, маточных, травматических, кишечных, почечных и пр.; следствием интенсивного расходования железа во время периодов интенсивного роста, беременности, кормления грудью, при гемодиализе, во время инфекционных заболеваний (например, резко возрастает активность НАДН-дегидрогеназы в фагоцитах и пр.) Однако препараты железа нельзя назначать на высоте инфекционного процесса, так как они угнетают хемотаксис нейтрофилов (вероятно, железо связывает токсины и частично их нейтрализует) и способствуют размножению сидерофильной (железо-зависимой) флоры (Гр. «-» бактерии и грибов рода кандиды). Повышается опасность генерализации инфекционного процесса и развития сепсиса.

2. *Гипотрофия* является следствием недостаточного содержания железа в тканевых ферментах. Гипотрофия развивается уже на стадии латентного дефицита железа, при нормальном содержании его транспортных фондов, т. е. при еще отсутствии железодефицитной анемии. Гипотрофия особенно выражена при названной анемии, которая является крайней степенью недостатка железа в организме. Для ликвидации дефицита железа в тканях нужно длительное назначение его препаратов, иногда 2–3 месяца и больше.

Некоторые общие особенности препаратов железа.

Перед назначением препаратов железа необходимо определить количественную потребность в нем больного и его общую курсовую дозу. Для этого используют специальные номограммы или эмпирические формулы, некоторые из которых приведены ниже.

Учитывая приведенные фармакокинетические особенности железа, предельно допустимая доза вводимого препарата составляет 5 мг/кг/сутки (для детей до трех лет 5–8 мг/кг/сутки) через рот, так как поступление этого количества железа в плазму дает полное насыщение трансферрина.

В разных препаратах железа содержится разное его количество (в среднем около 20%), и оно из них неодинаково усваивается (от 10 до 20%).

Все эти данные следует учитывать при назначении препаратов железа.

Об эффективности препаратов железа судят по лабораторным критериям (см. выше). Так к 5–7 дню лечения количество ретикулоцитов должно увеличиться в 1,52 раза по сравнению с исходными данными; начиная с 7–10 дня терапии повышается содержание гемоглобина (при назначении препаратов железа внутрь ежедневный прирост в среднем составляет около 0,9 г/л, а при парентеральном введении — 2,6–4 г/л); через 2–4 недели цветной показатель становится более 0,8, а средний прирост эритроцитов составляет 40 тыс/мм³ в сутки.

Следует отметить, что устранение дефицита железа в тканях осуществляется медленно, то есть после ликвидации анемии остается сидеропения. Для устранения последней необходимо продолжить назначение препаратов железа в меньших дозах (1–2 мг/кг/сутки) еще 7–10 дней (иногда значительно дольше, до двух месяцев). О достижении эффекта судят по уровню ферритина плазмы и

по содержанию цитохромов и других гемсодержащих ферментов в соскобах слизистой оболочки ротовой полости.

При тяжелой анемии, неэффективности лечения (в течение 2–3 недель), в случаях, когда оральное применение препаратов железа невозможно (например, при синдроме мальабсорбции), или при непереносимости пероральных препаратов железа, применяют его инъекционные формы. При этом обязательным является биохимическое подтверждение дефицита железа. При выраженной почечной и печеночной патологии инъекции препаратов железа противопоказаны. Их нельзя назначать также при гемосидерозе, гемохроматозе, гемолитических и гипопластических анемиях, гипертонической болезни и тяжелой коронарной недостаточности. Перед применением железа парентерально не позже, чем за 2–3 дня необходимо отменить оральные препараты железа. Для внутривенного введения категорически запрещено использовать препараты, предназначенные для внутримышечного введения.

Расчет дозы железа при парентеральной ферротерапии:

1. Курсовая доза железа (мг) = $P \times (78 - 0,35 \text{ Hb})$;

где P — масса тела больного (в кг); Hb — фактическое содержание гемоглобина (в г/л); 78 и 0,35 — эмпирические коэффициенты.

2. Курсовая доза железа (мг) = $P \times (100 - \text{Hb}) \times 0,66$; где P — масса тела больного в кг; Hb — фактическое содержание гемоглобина (в ед. Сали); 100 и 0,66 — эмпирические коэффициенты.

Для перерасчета содержания гемоглобина необходимо знать, что 100 г/л соответствует 60 ед. Сали или 10 г%.

3. Курсовая доза железа (мг) = 2,5 мг железа/кг массы тела \times дефицит Hb (г/дл),

но не более: 25 мг железа/день детям массой до 5 кг;

50 мг железа/день детям массой от 5 до 10 кг;

100 мг железа/день детям массой от 10 до 20 кг;

200 мг железа/сутки болюсно или

500 мг железа/сутки инфузионно — взрослым.

Необходимо подчеркнуть, что капельное (инфузионное) внутривенное введение препаратов железа осуществляют в растворе с 0,9 % натрия хлоридом в соотношении 1 : 20. Продолжительность инфузии 100 мг железа — не менее 15 минут, 200 мг железа — не менее 30 минут, 300 мг железа — не менее 1,5 часов, 400 мг железа — не менее 2,5 часов, 500 мг железа — не менее 4–6 часов.

Струйное (болюсное) внутривенное введение препаратов железа осуществляют медленно, со скоростью 20 мг железа в минуту.

ГЛАВА 17

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Во всем мире курение табака является одной из важнейших причин заболеваемости и преждевременной смерти.

Табачный дым содержит более 4000 химических соединений, из них более 250 являются высокотоксичными и канцерогенными.

В табачном дыме обнаружены: никотин, мышьяк, формальдегид, синильная кислота, ацетон, бутан, толуол, окись углерода, радиоактивные вещества (полоний, свинец, висмут, кадмий), более 40 канцерогенов (бензпирен, полициклические ароматические гидрокарбонаты, N-нитрозоамины, ароматические амины, альдегиды, фенолы, летучие гидрокарбоны, нитрогидрокарбоны и т.п.) и многие другие ядовитые вещества.

Механизм действия никотина. Никотин, находящийся в табачном дыме через 8–10 секунд проникает в мезокортиколимбическую систему мозга, где влияет на никотиновые $\alpha_4\beta_2$ -холинорецепторы, находящиеся в вентральной покрышечной области. Это приводит к освобождению дофамина (медиатора эйфории) в области ядер хвостатого ядра. Прочная связь никотина с рецепторами ведет к их длительной стимуляции и снижению их чувствительности (десенситизации).

Снижение уровня дофамина между выкуриванием сигареты приводит к развитию синдрома отмены и стресса.

У курящего человека возникает еще большая потребность в никотине для стимуляции выброса дофамина и получения чувства удовольствия.

Никотин влияет на никотиновые-холинорецепторы (Н-хр) не только в ЦНС, но и на периферии. Так, например, стимулируя Н-хр в симпатических ганглиях и надпочечниках увеличивается секреция и высвобождение катехоламинов, что ведет к гликолизу и подавлению аппетита, тахикардии, вазоспазму, росту потребности миокарда в кислороде; стимулируя Н-хр в парасимпатических ганглиях, увеличивается высвобождение ацетилхолина, что ведет к росту секреции соляной кислоты и пепсина в желудке, повышенной саливации, спазму гладкой мускулатуры бронхов; стимуляция Н-хр в синокаротидной зоне, ведет к рефлекторному возбуждению дыхания и повышению артериального давления.

Курение табака увеличивает риск развития: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), рака легкого, пневмонии, эмфиземы; атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, аневризмы аорты, артериальной гипертензии, повреждения периферических сосудов; рака (горла, голосовых связок, поджелудочной железы, почек, мочевого пузыря, толстой кишки); остеопороза, заболеваний зубов и десен; катаракты; заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Курение осложняет возникновение беременности и отягощает ее течение, способствует развитию эректильной дисфункции.

Табакокурение – это хроническое, рецидивирующее заболевание, которое связано с психической и физической зависимостью от никотина.

Препараты, применяемые для лечения никотиновой зависимости

1. **Никотин заместительная терапия (НЗТ)** – никотинсодержащие леденцы и таблетки под язык, назальный спрей, жевательная резинка, ингалятор, пластырь.

2. **Табекс** (*Циперкутен, Цититон*). Препарат растительного происхождения, содержащий алкалоид цитизин, выделенный из растения *Cytisus laburnum* (ракитника).

Табекс имитирует действие никотина, т.е. является Н-холиномиметиком.

Эффективность первых двух методов медикаментозного лечения никотиновой зависимости, хотя и достоверно превосходит плацебо, но не является высокой. Она составляет 10%, а под контролем врача – до 30%.

Из нежелательных эффектов следует отметить: афтозный стоматит, фарингит, сухость во рту, тахикардию, бессонницу.

3. **Бупропион SR** (*Зибан*) – антидепрессант. Препарат блокирует обратный захват дофамина и является неконкурентным антагонистом никотиновых рецепторов.

Эффект Бупропиона SR – выше, чем у препаратов НЗТ и Табекса. Однако в России Бупропион SR не был зарегистрирован и никогда не применялся.

Известно, что назначение Бупропиона SR может сопровождаться: бессонницей, аритмиями, нарушением пищевого поведения.

4. **Чампикс** (*Варениклин*) – производное алкалоида растительного происхождения цитизина. В настоящее время – это самое эффективное средство для лечения никотиновой зависимости.

Механизм действия

а) Чампикс – неполный агонист Н-хр, обладающий высокой аффинностью и селективностью к $\alpha_4\beta_2$ подтипам Н-хр. Степень активации рецепторов Чампиксом ниже, чем никотином – высвобождается на 40–60% меньше дофамина, чем в ответ на никотин.

Это обеспечивает курящему человеку чувство комфорта без симптомов абстиненции в отсутствие никотина, не приводя при этом к развитию зависимости от препарата. Другими словами, происходит снижение тяги к курению и уменьшение синдрома отмены.

б) Чампикс – антагонисты Н-хр. Обладая большим сродством к рецепторам по сравнению с никотином, препарат блокирует для него возможность соединения с рецепторами. Поэтому при курении на фоне приема Чампикса уровень дофамина дополнительно не повышается, что не приводит к получению удовольствия, и потребность в курении снижается.

По результатам многочисленных клинических исследований эффективность Чампикса в 4 раза выше, чем у Табекса и средств НЗТ.

Фармакокинетическая характеристика Чампикса

Чампикс принимают внутрь. Максимальная концентрация в крови – через 3–4 часа; терапевтическая равновесная концентрация достигается через 4 дня. У

препарата высокая биодоступность, которая не зависит от одновременного приема пищи и других лекарственных средств. Связь с белками плазмы крови составляет около 20%. Объем распределения большой. Чампикс подвергается минимальному метаболизму, 92% выводится с мочой в неизменном виде. Период полуэлиминации – около 24 часов.

У больных со средней и тяжелой степенью хронической почечной недостаточности дозирование препарата должно быть уменьшено в 2–4 раза.

Из *нежелательных явлений* наиболее часто отмечают легкую тошноту, наблюдаемую на ранних сроках лечения. Для того, чтобы ее избежать, нужно принимать Чампикс во время или после еды, запивая стаканом холодной воды. Снижение уровня никотина в крови может сопровождаться: головной болью, бессонницей, необычными сновидениями, повышением аппетита и др.

Правила приема Чампикса

Чампикс выпускают в таблетках по 0,5 и 1 мг, в трех видах упаковок, которые врач назначает поочередно:

1. *«Стартовая» упаковка* (11 таблеток по 0,5 мг и 14 таблеток по 1 мг) рассчитана на 2 недели приема.

С 1 по 3 день больной принимает по 0,5 мг 1 раз в день,

с 4 по 7 день больной принимает по 0,5 мг 2 раза в день.

Пациент принимает препарат и *продолжает курить (!)*

С 8-го дня лечения – пациент *прекращает курить (!)*

С 8 по 14 день больной принимает по 1 мг 2 раза в день.

Первые 2 недели приема позволяют больному убедиться в эффективности препарата и закрепить мотивацию на борьбу с курением.

2. *Упаковка «продолжения»* (112 таблеток по 1 мг) рассчитана на 8 недель приема.

Больной с 15 дня лечения продолжает принимать препарат по 1 мг 2 раза в день.

Восстановление Н-хр и полное нивелирование симптомов отмены происходит в среднем в течение 10 недель. Для некоторых больных 10-недельного курса может оказаться достаточным для того, чтобы отказаться от курения. Однако для большинства больных нужны еще 2 недели приема Чампикса для закрепления достигнутого успеха.

3. *Упаковка «завершения»* (28 таблеток по 1 мг) рассчитана на 2 недели приема по той же схеме: по 1 мг 2 раза в день.

При тяжелых формах никотиновой зависимости – возможно продление курса до 24 и более недель.

Итак, Чампикс (Варениклин) является высокоэффективным средством, *помогающим бросить курить*. Помочь больному отказаться от курения – обязанность каждого практикующего врача.

Глава 18

ПРАВИЛА ВЫПИСЫВАНИЯ ОСНОВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

В последние годы полностью утратили свое значение ряд разделов общей рецептуры. В клинической медицине применяют в основном лекарственные формы, выпускаемые промышленностью, а многие формы аптечного производства практически не используют. Все это позволило пересмотреть раздел общей рецептуры.

В данной главе приведены общие сведения о лекарствах, аптеке, Государственной фармакопее России, рецепте и его составных частях.

18.1. ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ И РЕЦЕПТЕ

Рецептура – раздел фармакологии о правилах выписывания лекарств.

Лекарства могут быть изготовлены и применены в лечебной практике в различных лекарственных формах. Лекарственная форма – это продукт фармацевтического производства, наиболее удобный для применения с лечебной или профилактической целью и содержащий одно или несколько лекарственных средств.

По консистенции (агрегатному состоянию) различают следующие лекарственные формы:

1. Твердые – порошки, капсулы, таблетки, драже, гранулы.
2. Мягкие – мази, пасты, линименты (жидкие мази), свечи.
3. Жидкие – растворы для наружного и внутреннего применения, растворы для инъекций, настои, отвары и т. п.

При изготовлении лекарственных форм в качестве наполнителя используют индифферентные формообразующие вещества (лат. – конститuentсы).

Лекарственные препараты изготавливают на химико-фармацевтических заводах и в аптеках.

Аптека (*apotheca, officina*) – это медицинское учреждение, где производится хранение лекарственного сырья и лекарств, а также изготовление лекарственных препаратов. Отпуск медикаментов может осуществляться как по прописям врачей, так и без рецептов. Кроме того, в задачи аптеки входит отпуск населению предметов санитарии, гигиены и ухода за больными, минеральных вод, дезинфицирующих и инсектицидных средств, перевязочного материала и других товаров медицинского назначения.

Лекарства, отпускаемые из аптеки, снабжают соответствующими этикетками с надписями «яд», «перед употреблением взбалтывать», «хранить в прохладном месте» и т. д.

В каждой аптеке имеются два специальных шкафа – шкаф «А» для хранения ядов и наркотиков (*venena*) и шкаф «В» для хранения сильнодействующих средств (*heroica*). Остальные медикаменты находятся в обычных шкафах или в особых сосудах (штангласах) с соответствующими надписями.

В повседневной деятельности фармацевт руководствуется кодексом медико-фармацевтического законодательства – фармакопесей (от греческих слов *pharmakon* – лекарство, яд и *poieo* – делаю). Фармакопеся – это источник информации об основных физико-химических свойствах лекарственного сырья, лекарственных препаратов и лекарственных форм. Все эти данные изложены в алфавитном порядке.

В фармакопее указаны химические и биологические методы количественного и качественного определения (стандартизации) лекарств; приведены перечни лекарств групп «А» и «В». Государственная фармакопеся России имеет законодательный характер.

Лекарственные формы, изготовленные в аптеке или на химико-фармацевтическом заводе по фармакопейным прописям, называют официальными (от *officina* – аптека). При выписывании таких форм врач не указывает в рецепте их составных частей, а называет основное лекарственное вещество (или фамилию автора, предложившего лекарство), его форму и общее количество формы. В педиатрической практике официальными прописями пользуются редко, так как фармакопеся составлена с расчетом на взрослое население.

Если врач перечисляет в рецепте все ингредиенты лекарственной формы, тогда она изготавливается строго по данному рецепту и называется магистральной (*magister* – учитель, наставник).

Рецепт является официальной формой связи между врачом (врачебным учреждением) и фармацевтом (аптекой).

Рецептом называют письменное предложение врача фармацевту превратить лекарственные вещества (сырье, препараты) в соответствующую лекарственную форму и выдать ее больному с указанием способа использования.

Выписывая рецепт, врач заботится не только о форме лекарства, но и о его лечебном эффекте. Рецепт является одной из форм врачебной документации. При возникновении сомнений в правильности проведенного медикаментозного лечения рецепт служит нередко оправдательным документом, свидетельствующим в пользу врача. Поэтому рецепт следует оформлять очень тщательно в соответствии с существующими требованиями. Для придания рецепту юридической полноты он обязательно заверяется не только подписью, но и личной печатью выписавшего его врача. Кроме того, на рецепте должны быть штамп с наименованием учреждения и печать этого учреждения «Для рецептов».

Бланки построены таким образом, что они заполняются и врачом и фармацевтом. Медицинскую часть бланка (собственно рецепт) заполняет врач, а таксирование стоимости и отметки о приготовлении и проверке лекарств производятся фармацевтом в аптеке.

Полный врачебный рецепт состоит из 5 частей.

Первую часть рецепта (*inscriptio*) составляют дата выписки, фамилия и имя больного ребенка, его возраст и адрес (или № медицинской карты), фамилия и инициалы врача.

Вторая часть (*invocatio*) – это обращение врача к фармацевту. Здесь пишется слово *Recipe:* (чаще в сокращении *Rp.:*), что означает – «возьми».

Третья часть (*praescriptio*) содержит перечисление лекарственных веществ, входящих в состав данной лекарственной формы:

- а) Основное действующее вещество – *Basis*.
- б) Вспомогательное индифферентное вещество – *Adiuvans*.
- в) Корректирующее индифферентное вещество, исправляющее органолептические свойства лекарства – *Corrigens*.
- г) Формообразующее индифферентное вещество – *Constituens*.

Четвертая часть (*subscriptio*) – это указание фармацевту на то, в какой форме должны быть отпущены больному выписанные в рецепте лекарства.

Вторая – четвертая части рецепта заполняются на латинском языке.

Пятая часть рецепта – обозначение (*signatura*). Она начинается словом *Signa:* (чаще пишется сокращенно *S.:*), за которым следует подробное указание на понятном для больного (родителей больного ребенка или среднего медицинского персонала) языке о способе, дозе и частоте применения прописаной лекарственной формы.

Рецепты на лекарственные средства, в состав которых входят вещества, вызывающие наркоманию (морфин, фенамин, кокаин и др.), выписываются на специальных бланках.

Исправления в рецепте не разрешаются.

В рецепте допускаются следующие сокращения:

Возьми	Rp.
Смешай чтобы получилось	M.f.
Дай такие дозы	D.t.d.
Числом	N
Обозначь	S.
порошок	pulv.
в крахмальных капсулах	in caps. amyl.
в желатиновых капсулах	in caps. gel.
в таблетках	in tab.
драже	dr.
поровну	aa
мазь	ung.
паста	past.
линимент	linim.
масло	ol.
свеча	supp.
сколько потребуется	q.s.
настой	inf.
отвар	dec.
сироп	sir.
вода дистиллированная	aq. destill.
настойка	tinct., tra
экстракт	extr.
в ампулах	in amp.
Пусть будет простерилизовано!	Steril.!

В зависимости от количества действующих ингредиентов прописываемой лекарственной формы рецепты делят на простые (содержат лишь одно лекарственное вещество) и сложные.

В тех случаях, когда возникает необходимость ускоренного изготовления и отпуска лекарства, в левом верхнем углу рецептурного бланка пишут «*Cito*» (быстро), «*Citissime*» (очень быстро) или «*Statim*» (немедленно). Слова эти подчеркивают или рядом с ними ставят восклицательный знак. При таком оформлении рецепта аптека обязана изготовить и выдать требуемое лекарство незамедлительно. При необходимости повторения лекарственной прописи на рецепте указывается на возможность повторного отпуска препарата: «*Repetatur*» (пусть будет повторено), либо «*Bis repetatur*» (пусть будет повторено дважды) или «*Semper repetatur*» (пусть повторяется всегда).

В рецепте за единицу массы принят один грамм (1,0), за единицу объема один миллилитр (1 ml).

18.2. ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

К твердым лекарственным формам относят порошки, капсулы, таблетки, драже и гранулы.

ПОРОШКИ (*pulveres*) – сухие, измельченные вещества.

В форме порошков можно выписывать любое твердое лекарственное вещество, если оно не поглощает влаги, не разлагается под действием воздуха и света и не взрывается при смешивании с другими веществами.

Порошки бывают разделенные и не разделенные на отдельные приемы. Не разделенные порошки выписываются для приема внутрь в тех случаях, когда лекарство не требует точной дозировки. Их отпускают больным в коробках или пакетах; если такие порошки содержат летучие или гигроскопические вещества, их отпускают в банках и закрывают пробками.

Пример:

Выписать 20 граммов окиси магния. Назначить по 1/4 чайной ложки 2 раза в день.

Rp.: *Magnesii oxydi* 20,0

D.S. По 1/4 чайной ложки 2 раза в день.

Порошки для внутреннего применения чаще выписывают разделенными на отдельные дозы.

Пример:

Выписать 10 порошков сульфина по 5 дециграмм весом каждый. Назначить по 1 порошок 3 раза в день.

Rp.: *Sulfini* 0,5

D.t.d. N 10

S. Принимать по 1 порошок 3 раза в день.

Вес порошка должен быть не менее 1 дециграмма и не более 1 грамма. При выписывании лекарственных веществ, доза которых меньше 1 дециграмма, для

увеличения веса порошка добавляют индифферентные вещества — чаще всего сахар в количестве 2–3 дециграммов.

Пример:

Выписать 10 порошков димедрола по 5 миллиграммов весом каждый. Назначить по 1 порошку 3 раза в день.

Rp.: Dimedroli 0,005

Sacchari 0,2

M.f. pulvis

D.t.d. N 10

S. Принимать по 1 порошку 3 раза в день.

К порошкам из частей растений (листьев, корней и др.) индифферентные вещества добавляют в том случае, если вес порошка менее 5 сантиграммов. Пропись таких порошков начинают со слов *Pulveris*, затем указывают часть растения и его название.

Пример:

Выписать 10 порошков листьев наперстянки по 5 сантиграммов весом каждый. Назначить по 1 порошку 3 раза в день.

Rp.: Pulveris foliorum Digitalis 0,05

D.t.d. N 10

S. По 1 порошку 3 раза в день.

КАПСУЛЫ (*capsulae*) — оболочка для дозированных порошкообразных (реже пастообразных или жидких) лекарственных веществ, принимаемых внутрь.

В капсулах выписывают лекарственные препараты, обладающие неприятным вкусом, запахом или раздражающим действием. При выписывании лекарственных веществ в капсулах в рецепте необходимо указывать: отпускать в крахмальных (*amylaceis*) или желатиновых (*gelatinosis*) капсулах.

Пример:

Выписать 10 порошков хинидина сульфата по 5 сантиграммов весом каждый в желатиновых капсулах. Назначить по 1 капсуле 2 раза в день.

Rp.: Chinidini sulfatis 0,05

Sacchari 0,2

M.f. pulvis.

D.t.d. N 10 in capsulis gelatinosis

S. По 1 капсуле 2 раза в день.

ТАБЛЕТКИ (*tabulettae*) — твердая дозированная лекарственная форма, получаемая фабрично-заводским путем прессования лекарственных и вспомогательных (сахара, крахмала, натрия гидрокарбоната, талька и т. п.) веществ.

Вспомогательные вещества, добавляемые на заводе для увеличения веса таблетки, в рецепте не указывают независимо от дозы лекарственного препарата. Масса таблетки колеблется в пределах от 1 дециграмма до 1 грамма.

Пример:

Выписать 10 таблеток, содержащих по 25 сантиграммов анальгина и амидопирина. Назначить по 1 таблетке при головной боли.

1-й вариант.

Rp.: Analgini
Amiodopyrini aa 0,25
D.t.d. N 10 in tabulettis
S. По 1 таблетке при головной боли.

2-й вариант.

Rp.: Tabulettae Analgini
Amidopyrini aa 0,25
D.t.d. N 10
S. По 1 таблетке при головной боли.

3-й вариант.

Rp.: Tabulettae Analgini
Amidopyrini aa 0,25 N 10
D.S. По 1 таблетке при головной боли.

ДРАЖЕ (*dragee*) – твердая дозированная лекарственная форма, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы. Драже (фр. – мелкие конфеты) изготавливают заводским путем.

Существует только одна форма прописи драже. Пропись начинается с указания лекарственной формы (*dragee*), затем следует название лекарственного вещества, его разовая доза, обозначение количества драже и сигнатура.

Пример:

Выписать 50 драже, содержащих по 2 дециграмма ибупрофена каждая. Назначить по 1 драже 2 раза в день.

Rp.: Dragee Ibuprofeni 0,2
D.t.d. N 50
S. По 1 драже 2 раза в день.

ГРАНУЛЫ (*granulae*) – однородные твердые частицы округлой, цилиндрической или неправильной формы, предназначенные для приема внутрь. Гранулы изготавливают на предприятиях фармацевтической промышленности. В качестве вспомогательных веществ в гранулы добавляют сахар, натрия гидрокарбонат, глюкозу, крахмал и т. п. В гранулах выпускают обычно лекарственные вещества, обладающие неприятным запахом, вкусом, раздражающим действием, но отличающиеся низкой токсичностью.

В рецептах гранулы выписывают, пользуясь сокращенным вариантом прописи.

Дозируют гранулы чаще всего чайными ложками. Иногда гранулы перед употреблением растворяют в воде и принимают как жидкие лекарственные формы.

Пример:

Выписать 60 граммов гранул амидопирина во флаконе. Назначить по 1 чайной ложке 2 раза в день, предварительно растворив в 200 мл кипяченой воды.

Rp.: Granulati Amidopyrini 60,0

D.S. Содержимое флакона растворить в 200 мл кипяченой воды.

Принимать по 1 чайной ложке 2 раза в день.

18.3. МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

К мягким лекарственным формам относят мази, пасты, жидкие мази (линименты) и суппозитории.

Мазь (*unguenta*) – гомогенная жироподобная масса, предназначенная для наружного применения с целью получения местного, рефлекторного или резорбтивного эффекта.

Мазь состоит из лекарственного вещества и конститuenta, т. е. мазевой основы. Мазевые основы – это жиры или жироподобные вещества, которые должны соответствовать ряду требований: не раздражать ткань, не реагировать с лекарствами, хорошо смешиваться, не изменять под влиянием факторов внешней среды своих физико-химических свойств и быстро и хорошо проникать или, наоборот, не проникать через кожу. В качестве мазевой основы чаще используют вазелин (продукт переработки нефти) или ланолин (продукт сальных желез кожи овец). Выписывают мази двумя способами: развернутым, когда перечисляют все ингредиенты мази (магистральная пропись) и сокращенным, когда обозначают название основного лекарственного вещества, процент его содержания в мази и общее количество лекарственной формы (официальная пропись).

Пример:

Выписать 20 граммов мази, в состав которой входит 5% дерматола. Наносить на поврежденные участки кожи.

1-й вариант (магистральная пропись)

Rp.: Dermatoli 1,0

Vaselini ad 20,0

M.f. unguentum

D.S. Наносить на поврежденные участки кожи.

2-й вариант (официальная пропись)

Rp.: Unguenti Dermatoli 5% – 20,0

D.S. Наносить на поврежденные участки кожи.

Пасты (*pastae*) – представляют собой мази более плотной консистенции. При изготовлении паст к мазям добавляют индифферентные порошкообразные вещества (крахмал – Amylum, тальк – Talcum и др.) в количестве, составляющем не менее 25% и не более 60% от общей массы мази.

Пасты длительнее мазей удерживаются на месте приложения.

Благодаря большему содержанию порошкообразных веществ пасты в отличие от мазей обладают выраженными адсорбирующими и подсушивающими свойствами.

Выписывают пасты двумя способами: развернутым и сокращенным.

Пример:

Выписать 100 граммов пасты с 5% содержанием резорцина. Наносить на поврежденные участки кожи.

1-й вариант (магистральная пропись)

Rp.: Resorcini 5,0

Amyli 30,0

Vaselini ad 100,0

M.f. pasta

D.S. Наносить на поврежденные участки кожи.

2-й вариант (официальная пропись)

Rp.: Pastae Resorcini 5% – 100,0

D.S. Наносить на поврежденные участки кожи.

Линименты (*linimenta*) – от латинского слова *linere* – втирать, растирать. Линименты – это густые жидкости или желеподобные массы, расплавляющиеся при температуре тела во время втирания в кожу.

Для получения линиментов используют подсолнечное масло (*Oleum Helianthi*), оливковое масло (*Oleum Olivarium*), касторовое масло (*Oleum Ricini*) и т. п.

Линименты выписывают также двумя способами (аналогично мазям и пастам).

Пример:

Выписать 100 граммов жидкой мази на масле касторовом, содержащей 5% винилина. Для нанесения на пораженные участки кожи.

1-й вариант (магистральная пропись)

Rp.: Vinylini 5,0

Olei Ricini 95,0

M.f. linimentum

D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

2-й вариант (официальная пропись)

Rp.: Linimenti Vinylini 5% – 100,0

D.S. Наносить на пораженные участки кожи.

Суппозитории (*suppositoria*) – имеют твердую консистенцию, а при температуре тела расплавляются. Различают суппозитории (свечи) ректальные (*rectalia*) и вагинальные (*vaginalia*).

В качестве формообразующей основы чаще берут масло какао (*Oleum Cacao*), имеющее твердую консистенцию при комнатной температуре, а при температуре 30–34°C оно плавится. В рецепте для взрослого населения количество основы (2–4 грамма) обычно не указывают, а пишут q. s. (*quantum satis* – сколько потребуется). В педиатрической практике массу свечи чаще указывают, она составляет 0,5–1,5 грамма.

Суппозитории выписывают двумя способами: магистральным (1-й вариант) и официальным (2-й вариант). В отличие от предыдущих мягких лекарственных форм суппозитории являются дозированными.

Пример:

Выписать 10 ректальных свечей с анестезином по 1 дециграмму в каждой. Назначить по 1 свече при болях.

1-й вариант (магистральная пропись)

Rp.: Anaesthesini 0,1
Olei Cacao q. s.
M.f. suppositorium rectale
D.t.d. N 10
S. По 1 свече при болях.

2-й вариант (официальная пропись)

Rp.: Suppositorii cum Anaesthesino 0,1 N 10
D.S. По 1 свече при болях.

18.4. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

К жидким лекарственным формам относят растворы для наружного, внутреннего применения, настои, отвары, микстуры, настойки, экстракты и формы для инъекций.

Растворы для наружного и внутреннего применения. При их выписывании необходимо знать концентрацию и количество раствора.

Пример:

Выписать 500 мл 0,02% раствора фурацилина. Назначить для промывания ран.

Rp.: Solutionis Furacilini 0,02% – 500 ml
D.S. Для промывания ран.

Расворы для внутреннего применения. При дозировании этих лекарственных форм используют следующие условные величины:

1 чайная ложка содержит – 5 мл;

1 десертная ложка содержит – 10 мл;

1 столовая ложка содержит – 15 мл;

1 мл водного раствора содержит – 20 капель;

1 мл спиртового или масляного растворов содержит – 50 капель.

Пример:

Выписать 200 мл 10% раствора кальция хлорида для приема внутрь. Назначить по 1 десертной ложке 2 раза в день.

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 10% – 200 ml
D.S. По 1 десертной ложке 2 раза в день.

Если необходимо рассчитать разовую дозу препарата, то составляют пропорцию. В данном случае используют 10% раствор, это значит, что в 100 мл раствора содержится 10 г кальция хлорида. Разовый объем принимаемого раствора – десертная ложка, то есть 10 мл. Рассчитываемую разовую дозу принимаем за X. Составляемая пропорция будет выглядеть следующим образом:

100 мл – 10 г

10 мл – X г

$$X = \frac{10 \times 10}{100} = 1 \text{ г, то есть разовая доза кальция хлорида будет составлять 1 грамм.}$$

При необходимости определения разовой дозы или количества капель для однократного приема используют следующие расчеты:

Пример:

Выписать 10 мл 0,1% раствора атропина сульфата, для приема внутрь каплями. Назначить по 2 капли на чайную ложку воды 3 раза в день. Рассчитать разовую и суточную дозы препарата.

Rp.: Solutionis Atropini sulfatis 0,1% – 10 ml

D.S. По 2 капли на чайную ложку воды 3 раза в день.

В данном случае используют 0,1% раствор. Это значит, что в 100 мл воды содержится 0,1 грамм атропина сульфата. Рассчитаем объем (в миллилитрах), занимаемый двумя каплями водного раствора.

В 1 мл содержится 20 капель

В X мл содержится 2 капли

$$X = \frac{1 \times 2}{20} = 0,1 \text{ мл.}$$

Дальнейший расчет производится подобно описанному в вышеприведенном примере:

в 100 мл – 0,1 г атропина сульфата

в 0,1 мл – X г

$$X = \frac{0,1 \times 0,1}{100} = 0,0001 \text{ г, что составляет разовую дозу атропина сульфата.}$$

Суточную дозу определяют умножением величины разовой дозы на число приемов в сутки. В данном случае она будет равняться $0,0001 \text{ г} \times 3 = 0,0003 \text{ г}$.

При необходимости определения количества капель на прием, исходя из предложенной разовой дозы, расчет будет выглядеть следующим образом:

Пример:

Выписать 20 мл 5% масляного раствора токоферола ацетата для приема внутрь каплями. Рассчитать количество капель на прием, если разовая доза токоферола ацетата 0,005 г.

Rp.: Solutionis Tocopheroli acetatis oleosae 5% – 20 ml

D.S. Для приема внутрь по... капль 3 раза в день.

В 100 мл раствора содержится 5 граммов токоферола ацетата, а разовая доза 0,005 г содержится в объеме X мл.

100 мл – 5 г
X мл – 0,005 г

$$X = \frac{0,005 \times 100}{5} = 0,1 \text{ мл.}$$

Для определения необходимого количества капель составляем следующую пропорцию:

1 мл масляного раствора – 50 капель
0,1 мл масляного раствора – X капель

$X = \frac{0,1 \times 50}{1} = 5$ капель, то есть для получения разовой дозы нужно принимать по 5 капель.

Настои (*infusa*) и отвары (*decocta*) получают методом водного экстрагирования биологически активных веществ из растительного сырья путем нагревания. Настои готовят из нежных (рыхлых) частей растений: цветов (*flores*), листьев (*folia*), трав (*herbae*), а также из некоторых корней (*radices*). Материалом для приготовления отваров служат грубые части растений: корень (*radix*), корневище (*rhizoma*), кора (*cortex*), а также жесткие листья.

Дозируют настои и отвары ложками. Данные лекарственные формы являются нестойкими. Их выписывают в основном на 10–12 приемов, поэтому их количество составляет не более 200 мл. Прописывают эти лекарства только сокращенным способом.

Пример:

Выписать 180 мл настоя, содержащего 0,5 грамма травы термопсиса. Назначить по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: Infusi herbae Thermopsidis 0,5 – 180 ml.

D.S. По столовой ложке 3 раза в день.

Пример:

Выписать 180 мл отвара, содержащего 20 граммов коры дуба. Назначить для полоскания.

Rp.: Decocti corticis Quercus 20,0 – 180 ml

D.S. Для полоскания.

К настоям и/или отварам можно добавлять другие лекарственные вещества. Такая смесь лекарственных веществ называется **микстурой** (от лат. слова *miscere* – смешивать). Микстуру можно получить путем растворения твердых веществ в воде. При выписывании микстур, образующих осадки, в сигнатуре указывают: перед употреблением взбалтывать.

Микстуру дозируют ложками. Выписывают данную лекарственную форму обычно в развернутом виде. Для коррекции вкуса в микстуру может быть добавлен сахарный сироп, который должен составлять до 20% от общего объема.

Пример:

Выписать микстуру, состоящую из 100 мл настоя, содержащего 0,5 грамма корня алтея, сахарного сиропа и соды из расчета 1 дециграмм на прием. Назначить по 1 десертной ложке на прием.

Rp.: Infusi radicis Althaeae 0,5 – 100 ml
Natrii hydrocarbonatis 1,2*
Sirupi 20 ml
M.D.S. По 1 десертной ложке на прием.

Настойки (*tinctura*) и экстракты (*extracta*) – прозрачные и окрашенные жидкости. Их получают без нагревания методом экстрагирования действующих веществ из растительного сырья. Жидкостями для экстрагирования служат этиловый спирт, диэтиловый эфир, спирто-водные и спирто-эфирные смеси. Изготавливают эти лекарственные формы на химико-фармацевтических заводах, а аптека получает их уже готовыми для реализации.

Дозируют настойки и экстракты каплями. Выписывают их сокращенным способом. Данные лекарственные формы являются стойкими. Их выписывают на 20–40–60 приемов, поэтому их количество составляет 5–30 мл.

Пример: Выписать 25 мл настойки валерианы. Принимать по 20–30 капель 3 раза в день.

Rp.: Tincturae Valerianae 25 ml
D.S. По 20–30 капель 3 раза в день.

При выписывании экстрактов необходимо указывать их консистенцию. Различают экстракты жидкие, густые и сухие. Жидкие экстракты (*extracta fluidum*) – подвижные окрашенные жидкости. Густые экстракты (*extracta spissum*) – вязкая масса с содержанием влаги не более 25%. Сухие экстракты (*extracta siccum*) – это сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

Пример:

Выписать 20 мл экстракта крушины жидкого. Назначить по 20 капель 3 раза в день.

Rp.: Extracti Frangulae fluidi 20 ml
D.S. По 20 капель на прием 3 раза в день.

Растворы для инъекций – это прозрачные жидкости для парентерального введения (под кожу, внутримышечно, внутривенно и др.).

Основные требования к инъекционным растворам по фармакопес – стойкость и стерильность. Эти растворы отпускают чаще в ампулах. Изготавливают их на заводе.

* В микстуре указывается общее количество лекарственного вещества. Для этого определяют число приемов ($120 \text{ мл} : 10 \text{ мл} = 12 \text{ приемов}$) и умножают разовую дозу на число приемов ($0,1 \times 12 = 1,2 \text{ г}$).

Ампула – это стеклянная емкость для инъекционного раствора. Количество препарата в ампуле точно дозировано.

Ампулы бывают объемом в 1; 2; 5; 10 и 20 миллилитров. Большие ампулы содержат растворы несильнодействующих веществ (глюкозы, электролитов и др.) или лекарственные вещества, применяемые в больших дозах.

Пример:

Выписать 10 ампул 2,5% раствора аминазина. Объем одной ампулы 1 мл. Назначить подкожно по 0,2 мл при рвоте. Рассчитайте разовую дозу введенного препарата.

Rp.: Solutionis Aminazini 2,5% – 1 ml

D.t.d. N 10 in ampullis

S. Вводить подкожно по 0,2 мл.

Определение разовой дозы:

Имеем 2,5% раствор аминазина, это значит, что 2,5 грамма аминазина находится в 100 мл растворителя.

Надо узнать, сколько граммов аминазина содержится в 0,2 мл.

Составим пропорцию:

2,5 г – 100 мл

X г – 0,2 мл

$$X = \frac{2,5 \times 0,2}{100} = 0,005 \text{ г}$$

Пример:

Выписать 10 ампул 3% раствора тиамин бромид. Объем одной ампулы 1 мл. Определить объем раствора для внутримышечного введения, если разовая доза 1 сантиграмм.

Rp.: Solutionis Thiamini bromidi 3% – 1 ml

D.t.d. N 10 in ampullis

S. Вводить внутримышечно по... мл.

Определение разового объема:

Имеем 3% раствор тиамин бромид, это значит, что 3,0 грамма тиамин бромид находятся в 100 мл растворителя. Нужно узнать, в каком объеме (X мл) содержится разовая доза тиамин бромид (0,01 г).

Составим пропорцию:

3,0 г – 100 мл

0,01 г – X мл

$$X = \frac{0,01 \times 100}{3,0} = 0,33 \text{ мл.}$$

В некоторых случаях разовые дозы лекарственных веществ, используемых в педиатрической практике, представлены в справочнике в виде дозы, рассчитанной на 1 кг массы тела или на площадь поверхности тела (в м²). В этом случае

при расчете объема вводимого раствора необходимо учитывать массу или площадь поверхности тела ребенка.

Пример:

Выписать 10 ампул 25% раствора магния сульфата. Объем одной ампулы 10 мл. Определить объем вводимого внутримышечного раствора для ребенка с массой тела 20 кг. Разовая доза магния сульфата 25 мг/кг массы.

Rp.: Solutionis Magnii sulfatis 25% – 10 ml

D.t.d. N 10 in ampullis

S. Вводить внутримышечно по... мл.

Определение разового объема:

Разовая доза магния сульфата составляет – $0,025 \text{ г} \times 20 = 0,5 \text{ г}$

Дальнейший расчет объема вводимого раствора производится идентично предыдущему примеру.

25,0 г – 100 мл

0,5 г – X мл

$$X = \frac{100 \times 0,5}{25,0} = 2 \text{ мл}$$

Выпускают также так называемые «сухие» ампулы, в которых находятся соответствующие дозы нестойких в растворах порошков. Содержимое таких ампул перед употреблением (ex tempore) растворяют в нужном объеме стерильного растворителя – чаще всего в воде для инъекций (aqua pro injectionibus), а полученный раствор вводят больному.

Пример:

Выписать 10 ампул новарсенола, содержащих по 3 дециграмма препарата каждая. Содержимое ампулы растворить в 5 мл воды для инъекций и ввести внутривенно.

Rp.: Novarsenoli 0,3

D.t.d. N 10 in ampullis

S. Содержимое ампулы растворить в 5 мл воды для инъекций и ввести внутривенно.

Многие жидкости и порошки для инъекций отпускают не только в ампулах, но и во флаконах. **Флаконы** удобны тем, что можно в них же асептически готовить раствор ex tempore. Кроме того, содержимое флакона можно вводить дробно – в несколько приемов, сохраняя стерильность препарата. При выписывании рецепта данную форму упаковки не указывают.

Пример:

Выписать 10 флаконов, содержащих по 500 000 ЕД (единиц действия) бензилпенициллина натриевой соли. Перед введением содержимое флакона растворить в 2 мл 0,25% стерильного раствора новокаина. Для внутримышечного введения назначить по 500 000 ЕД 6 раз в сутки.

Rp.: Benzylpenicillini natrii 500 000 ЕД

D.t.d. N 10

S. Содержимое флакона перед введением растворить в 2 мл 0,25% стерильного раствора новокаина. вводить внутримышечно по 500 000 ЕД 6 раз в сутки.

В педиатрической практике при необходимости расчета вводимого объема антибиотика нужно учитывать разовую дозу антибиотика для данного возраста и объем добавленного во флаконе растворителя.

Пример:

Выписать канамицина сульфат во флаконах (10 штук) по 1 грамму. Содержимое флакона растворить в 5 мл 0,5% раствора новокаина. Вводить внутримышечно 3 раза в сутки. Определить объем однократного введения, если разовая доза канамицина сульфата 15 мг/кг массы. Вес ребенка 20 кг.

Rp.: Kanamycini sulfatis 1,0

D.t.d. N 10

S. Вводить внутримышечно по... мл 3 раза в сутки.

Определение разового объема:

1 г канамицина сульфата растворим в 5 мл 0,5% раствора новокаина. Ребенок с массой тела 20 кг должен получить

0,015 г × 20 кг = 0,3 г канамицина сульфата.

Составим пропорцию:

1,0 г – 5 мл

0,3 г – X мл

$X = \frac{0,3 \times 5}{1} = 1,5$ мл, что и является объемом для однократного введения.

При выписывании неампулированных растворов для парентерального введения необходимо указать, что лекарство следует отпустить простерилизованным. В рецепте отмсчают Sterilisetur! – «Пусть будет простерилизовано!»

Пример:

Выписать 500 мл 0,25% раствора новокаина для инфильтрационной анестезии.

Rp.: Solutionis Novocaini 0,25% – 500 ml

Sterilisetur!

D.S. Для инфильтрационной анестезии.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- А**
Абакавир 129
Абактал 112
Абатацепт 241
Абомин 278, 330
Абциксимаб 513
Авслокс 113
Авонекс 132
Агар 269
Адалат 359
Адалимумаб 241
Адапромин 125
Адверзутен 390, 392, 461
Адельфан 402
Адеметионин 294
Адрсналин 363, 461
Адреноксил 501
Адроксон 500
Азактамом 67
Азапропазон 217
Азатиоприн 234, 238, 309
Азеластин 494
Азидотимидин 129
Азитромицин 69
Азлоциллин 57
Азмакорт 462
Азг्रेसонам 67
Аймалин 363
Аквадетрим 163
Аквафор 441
Аккупро 345
Аккутан 163
Аколат 221, 461, 462
Акривастин 494
Акрихин 153
Аксерофтол 161
Аксид 251
Актемра 241
Активаз 532
Актилен 331
Актилизе 527, 532
Актиферрин 533
Албендазол 121
Алискирен 352
Алклофенак 217
Аллантон 262
Аллергодил 494
Аллопуринол 310
Аллохол 283
Алостерон 320
Алоэ 262
Алоэ с железом 533
Алпренолол 353
Алтат 251
Алтея 485
Алупент 461
Альбуцид 105
Альверин 319
Альвеско 482
Альгирем 126
Альдактон 441
Альдомет 396
Альмагель 244, 247, 331
Альмагель А 247
Альтеплаза 527, 532
Альфа нормикс 93
Альфакальцидол 163
Альфацет 59
Амбен 511
Амброгексал 486
Амброксол 486
Амдиноциллин 54
Амсбал 148
Амсбикон 148
Аметоптерин 234, 240
Амидопирин 217
Амикар 510
Амикацин 75
Амикин 75
Амиксин 134
Амилорид 441
Аминазин 266, 345
Аминоакрихин 122
Аминофиллин 462
Амиодарон 363, 373
Амлодипин 349, 359, 360, 361, 362
Амоксиклав 55
Амоксиклав квиктаб 56

Амоксиклав суспензия 56
Амоксициллин 55
Ампиокс 55
Ампициллин 55
Амплиген 133
Амфоглюкамин 137
Амфотерицин В 136, 153
Анавенол 437
Анакинра 241
Анальгин 217
Анаприлин 353
Анацетрапиб 419
Ангиотензинамид 404
Английская соль 344
Анестезин 268
Анипамил 359
Анкотил 141
Антистакс 437
Апилак 262
Апоморфин 263
Апрессин 390, 394
Апровель 351
Арава 234, 240
Аралия 404
Арбапростил 260
Арбидол 125
Ареликс 441
Арикстра 523
Арифон 441
Арсобал 151
Артротек 221
Аскорбиновая кислота 170, 216
Аспаркам 344, 363
Аспирин 217, 513
Астемизол 494
Астмопент 461
Атаканд 351
Атенолол 353
Атоквалон 106
Аторвастатин 419
Атровент 458, 461
Атромид 419
Атропин 287, 345, 363
АТФ 262
Аугментин 55
Аугментин ЕС 55

Аугментин СР 55
Ауранофин 234, 236
Ауропан 236
Ауротиоглюкоза 234, 236
Ауротиомалат 234, 236
Афибрин 510
Ацебуталол 353
Ацетазоламид 441
Ацетаминофен 217
Ацетилсалициловая кислота 217, 513
Ацетилцистеин 290, 486
Ацидин-пепсин 278
Ацидоциллин 54
Ацикловир 127
Ацилакт 326
Аципимокс 419
Аципол 326
АЦЦ 486
Аэрон 267
Аэропорин 81
Аэцин 437

Б

Байпресс 359
Бакамдиноциллин 54
Бакампициллин 55
Бактериофаги 329
Бактисубтил 326
Бактрим 105
Бактробан 102
Баразан 112
Батрафен 141
Бацилюспорин 81
Бацитрацин 103
Безалип 419
Безамидин 419
Безафибрат 419, 427
Беклометазон 462, 480
Беклометазон дипропионат 461
Бекотид 462
Бсломет 251
Белсалазид 311
Бемарсал 148
Бемскор 335
Бснадрил 494
Беназеприл 345

Бенемицин 91
Бензилпенициллин 51
Бенфотиамин 173
Бенциклан 319
Берлитон 188, 294
Берлопентин 201
Беродуал 458, 461
Беротек 458, 461
Берофор 132
Бста-ацетилдигоксин 335
Бстагистин 499
Беталейкин 203
Беталок 353
Бетаметазон 224
Бетасерк 499
Бетасерон 132
Бетаферон 132
Биавен В.И. 214
Бивалорудин 523
Бивацина 104
Бигумаль 144
Биклин 75
Билигнин 331
Биобактон 326, 327
Биовестин 326, 327
Биогастрон 259
Бион 3 204, 216, 276, 326
Биопарокс 104
Биоспорин 326
Биоферон 132
Бисакодил 269, 270
Бисептол 105
Бисмофальк 259
Бисопролол 353, 390, 394
Бифацид 326
Бифидин 326
Бифидумбактерин 216, 326
Бификол 216, 326
Бифилиз 326, 328
Бифитон 326
Бифиформ 326
Бифоназол 138
Бициллин-1 53
Бициллин-3 53
Бициллин-5 53
Бонин 267

Боннекор 363
Бревиблок 353
Брсевилок 355
Бретилан 374
Бретилий 363, 373, 401
Бриканил 461
Бринальдикс 441
Бринердин 402
Бромиды 363
Бромоксин 486
Бронал 494
Бронхолитин 465
Бронхомунал 201
Бруламицин 75
Бруфен 217
Буденит стерн-нсб 461, 480
Будесонид 461, 462, 480
Бумстанид 441
Бупропион SR 544
Бускопан 319
Бутадион 217
Бутироксан 390, 391
Буфенокс 441

В

Вазелиновое масло 269, 270, 344
Вазобрал 437
В-активин 201
Валацикловир 127
Валериана 363
Валзартан 351
Ванкомицин 95
Ванкоцин Х.О. 95
Варениклин 544
Варфарин 517, 526
Ваулен 331
Велоцеф 59
Велферон 132
Вснитан 440
Вснитан форте 440
Веноругон 172, 437
Вснтакс 474
Вентер 260
Вентолин 458, 461
Вентрисол 259
Верапамил 345, 359, 363

Вермокс 121
Верошпирон 441
Верцеф 59
Весел дуэ ф 522
Вибрамицин 87
Вигератин 294
Видарабин 127
Викаир 244, 248
Викалин 244, 248
Вилозен 201
Вильпрафен 68
Виоформ 110
Виоцефт 130
Вискен 353
Витамин А 161
Витамин В₁ 173
Витамин В₂ 175
Витамин В₃ 176
Витамин В₅ 178
Витамин В₆ 179
Витамин В₁₂ 181
Витамин В_с 183
Витамин В₁ 186, 188
Витамин Е 168
Витамин К 504
Витамин Р 172
Витамин РР 176
Витамин С 170
Витафлор 326
Витогепат 294
Витрум кардио Омега-3 432
Виферон 132, 203
Вобэ-мугос Е 201
Вобэнзим 201
Вольтарен 217
Вориконазол 139

Г

Галидор 319
Галопамил 359
Галоспор 59
Галстена 293, 296
Гаммаферон 132
Ганатон 266, 305
Ганцикловир 127
Гарамицин 75

Гастал 248
Гастер 251
Гастрозепин 250
Гастрозол 254
Гастролит 276
Гастросидин 251
Гастросорб 331
Гастрофарм 262
Гевилон 419
Гевискон 262
Гевискон форте 262
Гемитон 396
Гемифлоксацин 113
Гемодез 404
Гемостимулин 533
Гемофарм 419
Гемофер 533
Гемпар 419
Гемфиброзил 419, 427
Гентамицин 75
Гепабенс 282, 293, 296
Геспалив, 293
Гепа-мерц 292, 294
Гепарина кальциевая соль 517
Гепарина натриевая соль 517
Гепариновая мазь 439
Гепасол А 294
Гепатосан 294
Гепатотект 214
Гепатофальк-планта 293, 296
Гептрал 292 294
Гертокалм 251
Гиасцина бутилбромид 319
Гигротон 441
Гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК) 154
Гидралазин 390
Гидрокортизон 224
Гидроксихлорохин 234
Гилуритмал 371
Гимекромон 319
Гинкор-форт 437
Гипер-фос-К 167
Гипотиазид 441
Гирамид 112
Гирудин 523

Гирулог 523
Гисманал 494
Гистодил 251
Гитрекс 390
Глаувент 484
Гливенол 437
Глина белая 331
Глутаргин 292
Глюкагон 363
Глюкосолан 276, 404
Глюсил-лак 248
Гозалидон 135
Гоптен 345
Гордокс 509, 511
Грамицидин 104
Гранисетрон 264, 269
Граноцит 208
Гризеофульвин 141
Гросептол 105
Гуанетидина сульфат 401
Гуанфацин 396
Гуарсем 419
Гумми 419
Гутимин 433
Гутрон 404, 406
Гутталакс 269

Д
Дабигатран 527
Даксас 459
Дактарин 138, 139
Даларгин 250
Далацин С 72
Далбаванцин 97
Далтепарин 517
Дапсон 144, 240
Даптомицин 97
Даранид 441
Дарунавир 130
Дегидрохолевая кислота 283
Дезлоратадин 494
Дейтифорин 125
Дескарис 121, 212
Дексазон 224
Дексаметазон 224
Делавердин 130

Делагил 145, 234, 235
Делтапарин 517
Дельцид 248
Де-нол 258
Депрессан 390, 394
Десирудин 523
Десферал 290, 538
Дестоксал 331
Детралекс 437
Дефероксамин 538
Дехолин 284
Джозамицин 68
Диазолин 494
Диакарб 441
Диафенилсульфон 234
Дибазол 204
Дибикор 191
Дигидротахистерол 163
Дигидроэметин 149
Дигидроэрготоксин 392
Дигитоксин 335
Дигоксин 335
Диджибайнд 344
Дизопирамид 363
Диклофенак калий 217
Диклофенак натрий 217
Дилатран 474
Дилатренд 353
Дилевалол 390
Дилзем 359
Дилоксанид 149
Дилтиазем 359, 363
Дильрен 359
Димедрол 267, 494
Диметилполисилоксан 305
Диметинден 494
Динабак 68
Диован 351
Диоксидин 120
Дионин 484
Дипиридамол 513
Дипразин 494
Дипроспан 224
Дипрофиллин 462
Дирипромицин 68
Дисульформин 105

Дисфлатил 317
Дитек 479
Дитиазанин 121
Дитиооктановая кислота 188
Диувер 441
Диуцифон 203
Дифенгидрамин 494
Дифенилгидантоин 370
Дифенин 345, 363
Дифеноксилат 276
Дифлюкан 139
Дихлорфенамид 441
Дихлотиазид 441
Дицетел 305, 319
Дицинон 503
ДНК-аза 487
Добутамина 384
Добутрекс 387, 384
Доксазозин 390, 461
Доксиум 437
Доксициклин 87
Долобид 217
Домперидон 266, 305, 345
Допамин 384
Допегит 396
Допексамин 384
Допельгерц Актив Омега-3 432
Дорипенем 66
Дорипрекс 66
Дорназа альфа 486, 487
Дофамин 384
Дротаверин 305, 319
Дуогастрон 259
Дурацеф 59
Дурофиллин 474
Дэфедрин 465
Дюспаталин 319
Дюфалак 269, 327

Ж
Жектофер 533
Жслагиноль 404
Железа закисного лактат 533
Железа закисного сульфат 533
Желудочный натуральный сок 278
Женьшень 216, 404

З
Загам 112
Задитен 462
Зальцитабин 129
Заманиха 404
Зантак 251
Зафирлукаст 221, 461, 462
Зерит 129
Зесторетик 348
Зетамакс ретард 71
Зиаген 129
Зибан 544
Зивокс 100
Зидовудин 129
Зинамивир 126
Зинацеф 59
Зиннат 59
Зиртек 494
Зиулетон 221, 476
Зокардис 345
Зокор 419
Золарзартан 351
Зофеноприл 345
Зофран 269

И
Ибопамин 384
Ибупрофен 217
Ивабрадин 378
Идоксуридин 127
Изафсин 269
Изепамицин 75
Изо мак 409
Изо мак рстард 409
Изобарин 401
Изодинит 409
Изоконазол 138
Изоксикам 217
Изоланид 335
Изониазид 154
Изопринозин 127
Изоптин 359
Изотретиноин 163
Иклаприм 97
Имипенем 64

Иммунал 204, 216
Иммуноглобулины 204, 214
Иммуноферон 132
Имодиум 305
Имудон 201
Имуран 234, 239
Имферон 533
Инванз 66
Инвираза 130
Ингавирин 125
Ингакорт 462, 481
Ингитрил 509, 511
Индакатерол 458, 461
Индапамид 441
Индерал 353
Индинавир 130
Индометацин 217
Индрапаринукс 523
Инседжи 426
Инжир 485
Инозин 186, 188
Инозин пранобекс 127
Инрек 132
Инспра 455
Инсулин 345
Интал 462
Интал-плюс 479
Интегрин 517
Интерфероны 132, 290
Интести-бактериофаг жидкий 329
Интестопан 110, 148
Интетрикс 305, 329
Интраглобин 214
Интроконазол 139
Интрон-А 132
Инулин 327
Инфликсимаб 241, 309
Ин-фос 167
Инхибейс 345
Ипекакуана 485
Ипрамол Стери-Неб 458, 461
Ипратропиум бромид 458, 461, 471
Ипратропиум Стери-Неб 458, 461
Ирбезартан 351
Ировит 533
Иррадиан 533

ИРС-19 201
Испацин 75
Исрадипин 359
Итоприд 266, 305
Ифавиренц 130

Й

Йодид калия 485
Йодид натрия 485

К

Кагоцел 135
Кайексилит 331
Калия хлорид 344, 363
Каланхоэ 262
Кальцидиол 163
Кальций глицерофосфат 167
Кальцимарин 517
Кальцитонин 363
Кальцитриол 163
Кальция глюконат 503
Кальция карбонат 244
Кальция фолинат 109
Кальция хлорид 503
Канамицин 75, 155
Кангрелор 514
Кандезартан 351
Канестен 139
Канреонат калия 441
Каолин 331
Капозид 347
Капотен 345
Каптоприл 345
Карбенициллин 56
Карбеноксолон 258
Карбоктин 331
Карболен 331
Карболонг 331
Карбоцистеин 486
Карведилол 353, 390, 394
Кардикет 409
Кардикс 409
Кардикс моно 409
Кардиогард SR 409
Кардонит 409
Кардура 390, 461

Кариндациллин 56
Карловарская соль 344
Карнитин 186, 188, 433
Карсил 293
Карфециллин 56
Касторовое масло 269, 270
Катапресан 396
Катерген 293
Квадрига 345
Квадроприл 345
Кванталан 419
Кверцетин 172
Квестран 419
Квинаприл 345
Квиноцид 144
Кейтен 60
Келфизин 105
Кснакорт 224
Ксналог 224
Кестин 494
Кетастма 462
Кстек 74
Кстоконазол 138
Кетопрофен 217
Кеторол 217
Кеторолак 217
Кстотифен 462, 478, 480
Кстоцеф 59
Ксфадим 59
Ксфзол 59
Кефлекс 59
Ксфлин 59
Кивекса 129
Кипацид 326
Китрил 269
Клариназе 497
Кларитин 494
Кларитромицин 68
Клафоран 59
Клацил 68
Клемастин 494
Кленбутерол 461
Клентиазем 359
Кливарин 517
Клинафлоксацин 113
Клиндамицин 72

Клинорил 217
Клион 118
Клифт 335
Клоксациллин 54
Клонаком-Х 55
Клонаком-Р 55
Клонидин 396
Клониксин 217
Клопамид 441
Клопидогрель 513
Клотримазол 138
Клофезон 217
Клофелин 396
Клюфибрат 419, 427
Кобамамид 181
Кодеин 484
Козаар 351
Кокарбоксилаза 173, 363
Колибактерин 326, 327
Колистин 81
Колофак 305
Комбантрин 121
Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) 330
Конкор 353, 390
Контраспазмин 461
Контрикал 509, 511
Контролок 254
Конферон 533
Координакс 307
Кора крушины 269
Кораксан 378
Корватон 416
Коргард 353
Коргликон 335
Корданум 353
Кордарон 373
Кордафен 359
Кордиамин 404
Кордипин 359
Ко-ренитек 347
Коринфар 359
Коронель 381
Кортадекс 224
Кортексин 201
Кортизол 224

Кортизон 224
Ко-тримоксазол 105
Кофеин 404
Кредеке 390
Креон 278, 330
Кризанол 234, 236
Криксиван 130
Крилевый жир Суперба 432
Кристеспин 402
Кромогликат натрия 462, 478
Крушина 270
Ксангинола никотинат 177
Ксарелто 523
Ксизал 497
Ксикаин 369
Ксилазин 398
Ксилит 286
Ксимедон 262
Ксипамид 441
Ксолар 461
Кубицин 97
Кудевит 425
Кудесан 425
Кукурузные рыльца 285
Кумадин 526
Купрснил 234, 237
Курантил 515

Л

Лабсталол 390
Лазикс 441
Лазолван 486
Лактобактерин 216, 326
Лактобацил, 326, 327
Лактулоза 269, 270, 327
Лактусан 327
Ламивудин 129, 290
Ламизил, 141
Ламифибан 517
Ламоксеф 59
Лансопразол 250, 254
Лантозид С 335
Ларифан 135
Лацидинин 359
Лаципил 359
Левамизол 121, 203

Левакабастин 494
Левомецетин 83
Левопропт 484
Леворин 136
Левосимендан 389
Левофлоксацин 113
Левоцетиризин 497
Легалон 293
Легалонсил 296
Лейковорин 109
Лейкомакс 203
Лскацсф 59
Ленограстим 208
Лепирудин 523
Леркамен 359
Лерканидипин 359
Лсскол 419
Лефлуномид 234, 240
Либексин 484
Либостабил 294
Лив-52 293
Ливостин 494
Лигносорб 331
Лидаприм 105
Лидокаин 345, 363
Лизиноприл 345
Ликопид 203
Ликреаза 278
Лимонник 404
Линезолид 100
Линекс 204, 216, 276, 326
Линкомицин, 72
Лиотон 439
Липамид 188, 292, 294
Липанор 419
Липантил 419
Линитор 419
Липобай 419
Липоевая кислота 186, 188, 294
Липомал 419
Линостабил 419
Линостат 419
Ловастатин 419
Логипарин 517
Лодин 217
Лозартан 351

Лозек 254
Локсен 359
Ломефлоксацин 112
Ломир 359
Ломопаран 522, 523
Ломудал 462, 479
Лонгацеф 59
Лоперамид 276, 305
Лоракاربеф 59
Лоратадин 494
Лотензин 345
Лофексидил 398

М

Маалокс 248
Мабтера 241
Магния оксид 244
Магния сульфат 269, 286, 344
Макмирор 116
Макрогол 4000 269, 305
Макродантин 116
Макропен 68
Максаквин 112
Максипим 60
Мальтофер 533
Мандол 59
Маннит 286, 441
Маргали 293, 296
Мафенид 105
Меггидролин 494
Мегеверин 305, 319
Мегбендазол 121
Мевакор 419
Мегасин 135
Меглюмин 105
Медетопект 331
Медрол 224
Мезатон 345, 404
Мезим форте 330
Мезлоциллин 57
Меклозин 264
Мексаза 110
Мексаформ 110, 148
Мексикор 434
Мексилетин 363
Мекситил 370

Меларсопрол 151
Мелоксикам 217
Меспросцилларин 335
Меркаптопурин 309
Мсронем 64
Мсропенем 64
Метадоксил 292, 294
Метадоксин 294
Метазид 154
Метазолон 441
Метамизол 217
Метандростенолон 262
Мстациклин 87
Метсоспазмил 319
Метилдигоксин 335
Метилдофа 396
Метилпреднизолон 224
Мстилурацил 203, 262
Метицдол 217
Метипред 224
Метоклопрамид 264, 305, 345
Мстопролол 353
Мстотрексат 234, 238, 309
Метрогил 118
Метронидазол 118, 149, 305
Мефлохин 144
Мефоксин 59
Мефокситин 59
Мефрузид 441
Мибефрадил 359
Мидамор 441
Мидскамицин 68
Мидолрин 404
Миелопид 201
Мизопростол 221, 258
Микардис 351
Микобутин 93
Микогептин 136
Миконазол 138
Микофенолата мофетил 290, 309
Микросорб П 276, 331
Миланта 248
Милдронат 433
Минеральные воды 286
Минипресс 390, 392
Минона 390, 395

Миноциклин 87
Миноцин 87
Мисклерон 419
Мовалис 217
Модивид 59
Модуретик 449
Моксалактам 59
Моксам 59
Моксифлоксацин 113
Моксонидин 396
Молграмостин 203
Монноксидил 390
Моно мак 409
Моно мак депо 409
Мономицин 75, 149
Моноприл 345
Моноцид 59
Монтелукаст 221, 476
Монурал 99
Морацизин 363
Мотилиум 266, 305
Мочевина 441
Мукофальк 269, 270, 305, 306
Мупироцин 102
Мята перечная 305

Н

Набумстон 217
Навобан 268
Надолол 353
Надропарин 517
Найз 217
Налидиксовая кислота 111
Налкром 479
Нанипрусс 417
Напроксен 217
Напросин 217
Наринэ 326, 327
Нартогастим, 208
Натамицин 136
Натрия гидрокарбонат 244, 485
Натрия салицилат 217
Натрия сульфат 269
Натрия хлорид 263
Натрия цитрат 345
Нафтифин 141

Нафтопидил 359
Нсбиволол 353
Небилет 353
Небцин 75
Невиграмон 111
Невирапин 130
Неграм 111
Недокромил натрия 462, 478, 479
Нейпоген 203
Нейгра-фос 167
Нксавар 290
Нексиум 254
Нельвинавир 130
Немозол 121
Неовир 133
Неодикумарин 517
Неомицин 75
Неосмектин 276, 317
Нетиллин 75
Нетилмицин 75
Нетромицин 75
Ниацин 419
Нигоксин 177
Низакс 251
Низатидин 250, 251
Низорал 138
Никардипин 359
Никоверин 177
Никодин 284
Никорацдил 381
Никотинамид 177
Никотиновая кислота 176, 426
Никошпан 177
Нимесулид 217
Нимодипин 359
Нимотоп 359
Ниприд 417
Нистатин 136
Нитрендипин 359
Нитроглицерин 409
Нитродерм ГТС 409
Нитроксолин 110
Нитроинг 409
Нитросорбид 409
Нитростат I. V. 412
Нитрофурантоин 116

Нифедипин 359
Нифлумовая кислота 217
Нифурател 116
Нифурозид 116
Нифуроксазид 116, 329
Нифуртимокс 152
Новодигал 335
Новокаионамид 363
Ноксафил 139, 141
Нолипрел 348
Норадреналин 404
Норваск 359
Норвесол 432
Норвир 130
Нормаэс 269, 327
Нормолип 419
Нормофлор 326, 327
Норнейс 367
Норсульфазол 105
Норфлоксацин 112
Но-шпа 287, 319
Нуклеинат натрия 201
Нурофен 217
Нутролин В 326

О

Обзидан 353
Обрацин 75
Одестон 319
Озельгамивир 126
Оксафенамид 284
Оксациллин 54
Оксидевит 163
Окситетрациклин 87
Окситропия бромид 471
Оксодолин 441
Оксолин 125
Оксолицииевая кислота 111
Окспренолол 353
Октагам 214
Октадин 401
Октрестид 250
Олеандомицин 68
Олететрин 89
Олимстин 287
Олмесартан 351

Олсалазин 311
Ольбестам 419
Омализумаб 461
Омез 254
Омез Д 255
Омез Инста 255
Омеспразол 250, 254
Омесфин 517, 526
Омизак 254
Онбрез 458
Ондансетрон 264, 269, 345
Оптикром 479
Органан 522
Оренсия 241
Оригаванцин 97
Орнид 373, 374, 401
Орнидазол 118
Орнопростил 260
Оротат калия 186, 188, 190, 262
Оротовая кислота 190
Ортофен 217
Орунгал 139
Орципреналин 461
Осалмид 285
Оспексин 59
Отилония бромид 319
Отруби 269, 270, 331
Офлоксацин 112

П

Палин 111
Панадол 217
Панангин 344, 363
Панзинорм 278, 330
Панкреатин 278, 330
Пантетин 419
Пантопразол 254
Пантотеновая кислота 178
Пантрипин 509, 511
Панцитрат 278
Папаверин 287, 319
Парааминометилбензойная кислота 509
Парацетамол 217
Парипет 254
ПАСК 155

Пектин 419
Пелентан 524
Пеницилламин 234, 237, 290
Пенициллин V 53
Пенициллин G 51
Пентаглобин 214
Пентаза 311
Пентамидин 106, 151, 153
Пентоксил 262
Пентоксифиллин 513
Пепсин 278
Периндоприл 345
Перклюзон 217
Перлинганит 412
Персантин 515
Пефлацин 112
Пефлоксацин 112
Пивамдиноциллин 54
Пивампициллин 55
Пивоксил 59
Пимафуцин 137
Пинаверий бромид 305, 319
Пиндолол 353
Пипемидиевая кислота 111
Пиперациллин 57
Пипольфен 494
Пипрам 111
Пиразинамид 155
Пирантела памоат 121
Пирензепин 250
Пиретанид 441
Пиридоксин 179, 216
Пиримстамин 144
Пирогенал 201
Пироксикам 217
Пиромидиевая кислота 111
Пирроксан 390
Плавикс 513
Плагрил 513
Плазмин 527
Плаквенил 234, 235
Платифиллин 287
Плендил 359
Позаконазол 139
Позикор 359
Полиаденил-уридиловая кислота 133

Полиглюкин 404
Полигуацил 133
Полидез 404
Полимиксин E 81
Полимиксин B 81
Полимиксин M 81
Полиоксидоний 203
Полисорб МП 331
Полисорбовит 331
Полифепан 276, 331, 317
Полмикс 81
Полудан 133
Полькортолон 224
Поляризирующие смеси 344, 363
Потесептил 105
Правастатин 419
Прадакса 527
Празиквантель 123
Празозин 390, 461
Прайтор 351
Пранлукаст 476
Прасутрел 514
Пратсиол 390, 392
Преднизолон 224
Предуктал МВ 434
Престанс 362
Престариум А 345
Прецеф 59
Привинил 345
Примаквин 144
Примаксин 64
Примахин 144
Принизид 347
Пробукол 419
Прогуанил 144
Продигиозан 201
Прокаиnamид 367
Проксодолол 390, 394
Пролекофен 372
Прометазин 494
Пропафенон 363
Прополис 262
Пропранолол 353, 363, 373
Пропульс 307
Простатилен 201
Протамина сульфат 519

Протамина хлорид 519
Протионамид 155, 157
Протромплекс 600 526
Проурокиназа 527
Прукалоприд 269, 270
Псевдозэфедрин 497
Птерофен 441
Пульмозим 487
Пурген 272
Пулоплаза 527

Р

Рабепразол 254
Рагосин 135
Рамиприл 345
Ранисан 251
Ранитидин 250, 251
Ранолазин 433
Раптен 217
Расилез 352
Рауседил 401
Рвотный корень 269
Реальдирон 132
Реамберин 434
Реасек 278
Реаферон 132, 203, 310
Ребиф 132
Ревень 269
Рсвипарин 517
Регидрон 276, 404
Реглан 265
Резерпин 401
Резолор 269, 270, 276
Реймокс 217
Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (РТАП) 527
Релафен 217
Ремантадин 125
Ремикейд 241, 309
Ренитек 345
Ренни 245
Реополиглюкин 404
Репарил 437, 439
РеоПро 517
Ретаболил 262
Ретафиллин 474

Ретеплаза 532
Ретинол 161, 216
Ретровир 129
Рибавирин 125, 290
Рибоксин 186, 188
Рибомунил 201
Рибонуклеаза 487
Рибофлавин 175, 216
Ривароксабан 523
Ригейн 390, 396
Ридостин 135
Рилменидин 396, 401
Ринакром 479
Ринопласт 494
Риодипин 359
Риодоксол 127
Риопростил 221, 260
Ристомицин 98
Ристоцетин 98
Ритмилен 367
Ритмодан 367
Ритмонорма 372
Ритонавир 130
Ритоцид 248
Ритуксимаб 241
Рифабутин 93
Рифаксимин 93
Рифамицин SV 91
Рифампетин 93
Рифампин 91
Рифампицин 91, 154
Рифогал 91
Рифоцин 91
Роаккутан 163
Ровамицин 68
Родиола розовая 404
Розопростил 260
Розувастатин 419
Рокальтрол 163
Роксатидин 251
Рокситромицин 68
Ромакол 326, 327
Ромашка 317
Рондомицин 87
Ронколейкин 203
Роферон 132

Рофлумиласт 459
Роцефин 59
Рулид 68
Рутин 172, 437
Руфлоксацин 112
Рыбий жир 163

С

Саб Симплекс 305, 317
Саврац 135
Сайтотек 221
Саквинавир 130
Салазодиметоксин 105, 310
Салазодин 310
Салазопиридазин 105, 310
Салазосульфапиридин 105
Саламол Стери-Нсб 458, 461
Салициламид 217
Сальбутамол 458, 461
Сальметерол 458, 461
Салюзид 154
Сандоглобулин 214
Сандостатин 250
Саралазин 350
Сарграмостим 209
Сарилезин 350
Свежезамороженная плазма 526
Седакорон 373
Сектраль 353
Секуринин 404
Селлсепт 290
Семикарбазон 501
Семпрекс 494
Сенна 269, 270
Серевент 458, 461
Серстид 461, 462, 481
Серотонин 500
Серпазил 401
Сибазон 363
Сигмамицин 89
Сиднофарм 416
Сизомицин 75
Силибинин 293
Силибор 293
Силикагель 331
Силимарин 293

Симбикорт 461, 462, 481
Симвастатин 419
Симдакс 389
Симетикон 305
Сингуляр 221, 476
Синекод 484
Синепресс 402
Синкумар 517, 526
Сирепар 294
Слобид 474
Слофиллин 474
Смекта 276, 317, 305, 331
Совентол 471
Солафур 116
Солдактол 441
Солкосерил 262
Солодка 485
Солуган 465
Солюсурьмин 153
Соматостатин 250
Сорафениб 290
Сорбит 286, 441
Сорбифер дурулес 533
Соталекс 375
Соталол 375
Спазмомен 319
Спарфлоксацин 112
Спектиномицин 101
Спирамицин 68
Спираприл 345
Спирива 458, 461
Спиринолактон 441
Спленин 201
Спонтин 98
Споранокс 139
Ставудин 129
Стильбамидин 151, 153
Стрептодсказа 527
Стрептокиназа 527
Стрептомицин 75, 155
Стрептоцид 105
Стрихнин 404
Строфантин 335
Сукральфат 258, 331
Сулациллин 55
Сулиндак 217

Сулодексид 350, 522
Сулперазон 59
Сульгин 105
Сульконазол 138
Сульперазон 60
Сультамициллин 55
Сульфадимезин 105
Сульфадиметоксин. 105
Сульфадоксин 105
Сульфазин 105
Сульфазоксазол 105
Сульфален 105
Сульфамеразин 105
Сульфаметоксазол 105
Сульфамоксал 105
Сульфамонометоксин 105
Сульфапиридазин 105
Сульфасалазин 234
Сульфатиазол 105
Сульфатон 105
Сульфацил-натрий 105
Сумамед 69
Супрастин 494
Сурамин 151
Сургам 217
Сустак 409
Сустонит 409

Т

Табекс 544
Таваник 113
Тавегил 494
Тагамет 251
Тазидим 59
Тазицеф 59
Тазоцин 57
Тайлед 462
Такролимус 290, 309
Тактивин 201
Талампициллин 55
Талидомид 310
Талинолол 353
Тальцид 248
Тамифлю 126
Тамоксеф 59
Танин 344

Тардиферон 533
Таривид 112
Тауредон 236
Таурин 186, 190
Тахистин 163
Тахмалин 371
Теброфен 127
Тевакомб 461, 462, 481
Теветен 351
Тейкомицин А₂ 95
Тейкопланин 95
Телаванцин 97
Телдан 494
Телензепин 250
Телитромицин 74
Телмизартан 351
Телфаст 494
Тельмид 121
Тенектеплаза 527
Теноблок 353
Теноксикам 217
Тенормин 353
Тео-24 474
Теобиолонг 474
Теодур 474
Теопэк 458, 474
Теотард 458, 474
Теофедрина 465
Теофиллин 462
Тербинафин 141
Тербуталин 458, 461
Термопсис 485
Террамицин 87
Терфенадин 494
Тетацин кальция 538
Тетраолеан 89
Тетрациклин 87, 149
Тиамин 173, 216
Тиамфеникол глицинат
ацетилцистеинат 87
Тиaproфеновая кислота 217
Тиберал 118
Тибон 155
Тигазон 163
Тигециклин 97
Тиенам 64

Тикагрелор 514
Тикарциллин 56
Тиклид 513
Тиклопидин 513
Тилавист 479
Тиларин 479
Тимактид 201
Тималин 201
Тимоген 203
Тимоптин 201
Тинидазол 118, 149
Тиоацетазон 155
Тиогамма 188, 294
Тиоконазол 138
Тиоктацид 294
Тиоктацид 600г 188
Тиоктацид БВ 188
Тиоктовая кислота 188
Тиотропиум бромид 458, 461
Тирацизин 372
Тирозозин 390
Тирофибан 517
Тиэтилперазин 264
Тмин 317
Тобрамицин 75
Тозазартан 351
Токоферол 168, 216
Толектин 217
Толметин 217
Толуидиновый синий 520
Торасемид 441
Торцетрапиб 419
Тосуфлоксацин 112
Тоцилизумаб 241
Тразикор 353
Трандат 390, 393
Трандолаприл 345
Трентал 515
Триампур 449
Триамтерен 441
Триамцинолон 224, 462, 480
Триасепта 104
Трибимол 259
Трилон Б 345
Тримебутин 266, 305
Тримедат 266, 305

Триметазидин 433
Триметазидин МВ 434
Триметрексат 106
Тримопростил 260
Тринитронг 409
Трипсин 487
Трирезид-К 402
Тритаце 345
Трифамокс ИБЛ 55
Трихопол 118, 149
Тривентол 471
Троксевазин 172, 437, 439
Троксерутин 437
Тромбин 504
Тропафен 392
Трописетрон 264
Тропофар 294
Тубазид 154
Тулобутерол 461
Тыквеол 293

У

Убиквин 520
Уголь активированный 276, 317
Укидан 531
Укропная вода 305
Улькогант 260
Ультрацеф 59
Ульфаамид 251
Ульцермин 260
Уназин 55
Унат 441
Уник Омега-3 432
Унитиол 344
Унифил 474
Урапидил 390
Урбазон 224
Урегит 441
Уридиловая кислота 133
Уроваксом 201
Урокиназа 527
Уросульфат 105
Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) 292
Урсосан 289, 294
Урсофальк 289, 294

Ф
Фалипамил 359
Фамацикловир 127
Фамотидин 250, 251
Фаропенем 66
Фасижин 118, 149
Фексофенадин 494
Фелден 217
Фелодипин 359
Феназид 157
Фенасал 122
Фенигидин 359
Фенилбутазон 217
Фенилин 517, 526
Фенистил 494
Фенитоин 370
Фенкарол 494
Фенклофсак 217
Фенобарбитал 345
Феноксиметилпенициллин 51, 53
Фенолфталеин 269
Фенотерол 458, 461
Фснофибрат 419, 427
Фенспирид 223
Фентиазак 217
Фентоламин 390
Фенхель 317
Фенюльс 533
Фепромарон 517, 526
Фербитол 533
Ферковен 533
Ферлатум 533
Феррамид 533
Феррлецит 533
Ферроградумент 533
Феррокаль 533
Ферронат 533
Ферроплекс 533
Ферроцерон 533
Фсррум лек 533
Фестал 330
Фефол 533
Фибриноген 504
Фибринолизин 527
Физиотенз 396
Филграстим 203
Филиксан 122
Филлобид 474
Филоконтин 474
Финоптин 359
Фитин 167
Фитоменадион 526
Фитоферролактол 533
Флагил 118
Флебодиа 600 437
Флемоклав солютаб 56
Флемоксин солютаб 55
Флероксацин 112
Фликсотид 462, 481
Флит фосфо-сод 167
Флогэнзим 201
Флоксацин 112
Флоримицин 155
Флувастатин 419
Флудитек 486
Флуимуцил 486
Флуклоксациллин 54
Флуконазол 139
Флунисолид 462, 480, 481
Флутиказон пропионат 461
Флуцитозин 141
Флютиказон 462, 480, 481
Фозиноприл 345
Фолиевая кислота 109, 183
Фондапаринукс 523
Форадил 458
Форадил комби 461, 462, 481
Форидон 359
Форлакс 269, 270, 305
Формотерол 458, 461
Фортум 59
Фоскарнет 129
Фостер 461, 462, 481
Фосфазид 129
Фосфалюгель 244, 247
Фосфоглив 294
Фосфокреатин 434
Фосфомицин 99
Фосфомицин трометамол 99
Фосфономицин 99
Фосфоноформат 127, 129
Фосфотиамин 173

Фрагмин 517
Фраксипарин 517
Фрон 132
Фруктоолигосахариды 327
Фруссемен 446
Фтазин 105
Фталазол 105
Фтивазид 154
Фузафунжин 104
Фузидиевая кислота 93
Фузидин 93
Фунгизон 137
Фурагин 116
Фурадонин 116
Фуразидин 116
Фуразолидон 116, 305
Фуразолин 116
Фурамаг 118
Фурантрил 441
Фурацилин 116
Фуросемид 441

Х

Хенодиол 289
Хенофальк 289
Хеферол 533
Хивид 129
Хилак-форте 327
Химотрипсин 487
Хингамин 144, 149, 234
Хинидин 363
Хинидинбисульфат 367
Хинидинполигалактозонат 367
Хинин 144
Хиниофон 110, 148
Хинипэк 367
Хинодис 112
Хинозол 110
Хиноксидин 120
Хиноцид 144
Хитозан 331
Хифенадин 494
Хлоксил 123
Хлорамфеникол 83
Хлорбетамид 149
Хлорид аммония 485

Хлоридин 144
Хлоропирамин 494
Хлорофеноксамид 149
Хлорохин 144, 149, 234, 235
Хлорпромазин 264
Хлорталидон 441
Хлорхинальдол 110
Холагол 287
Холекальциферол 163
Холензим 283
Холестид 419
Холестипол 419
Холестирамин 276, 331, 344, 419
Хологон 284
Хофитол 293
Хромодрен 501
Хумира 241
Хьюаровая смола 419

Ц

Цедекс 59
Цеклор 59
Целанид 335
Целебрекс 217
Целекоксиб 217
Целестон 224
Целлюлоза 331
Цеолит 331
Цепорекс 59
Цепорин 59
Церивастатин 419
Церукал 265, 305
Цетиризин, 494
Цетофан 59
Цетрин 494
Цефадроксил 59
Цефазолин 59
Цефаклор 59
Цефалексин 59
Цефалоглицин 59
Цефалоридин 59
Цефалоспор 59
Цефалотин 59
Цефамандол 59
Цефапирин 59
Цефапрозил 59

Цефатидим 59
Цефатризин 59
Цефацирил 59
Цефепим 60
Цефетамет 59
Цефизокс 59
Цефиксим 59
Цефклидин 60
Цефлор 59
Цефмакс 59
Цефменоксим 59
Цефметазол 59
Цефобид 59
Цефодизим 59
Цефокситин 59
Цефомонид 59
Цефоницид 59
Цефоперазон 59
Цефорал солютаб 59
Цефоранид 59
Цефотаксим 59
Цефотетан 59
Цефотиам 59
Цефпиром 60
Цефподоксим проксетил 59
Цефрадин 59
Цефспан 59
Цефсулодин 59
Цефтазидим 59
Цефтаролин 97
Цефтибутен 59
Цефтизоксим 59
Цефтобипрол 97
Цефтриаксон 59
Цефуроксим 59
Цианиданол 293
Цианокобаламин 181
Цизаприд 305
Циквалон 284
Циклесонид 482
Цикло 3 форт 437
Циклометиазид 441
Циклонамин 503
Циклопироксоламин 141
Циклосерин 155
Циклоспорин 309

Циклоферон 134
Циклофосфамид 234, 239
Циклофосфан 234, 238
Цилазаприл 345
Циметидин 250, 251
Цинобак 111
Циноксацин 111
Цинт 396
Циперкутен 544
Ципробай 112
Ципрофибрат 419, 427
Ципрофлоксацин 112
Цититон 544
Цитотек 260
Цитохром С 434
Цитрат натрия 363
Цитроглюкосалан 276

Ч

Чампикс 544

Э

Эбастин 494
Эбрантил 390
Эгиферон 132
Эзетимиб 419
Эзетрол 419
Эзидрекс 402
Эзомепразол 254
Экзодерил 141
Эконазол 138
Эксфорж 362
Элеутерококк 216, 404
Элькар 187
Эметин 149
Эметин висмут-йодид 149
Эминаза 532
Эмопамил 359
Эналаприл 345
Энам 345
Энап-Н 347
Энбрел 241
Эндоксан 234, 239
Эндотелон 437
Эндурацин 419, 426
Энзинорм 279

Эноксапарин 517
Эноксацин 112
Энпростил 260
Энтегнин 331
Энтеробиозом 121
Энтеробифидин 326, 327
Энтеродез 276, 317, 331, 404
Энтерол 276
Энтеросептол 148
Энтеросорб 276, 331
Эпивир 129
Эпиталамин 201
Эплеренон 441
Эплир 294
Эпоцелин 59
Эпрозартан 351
Эпсамон 510
Эпсилон-аминокапроновая
кислота 509
Эптифибатид 517
Эргокальциферол 163
Эреспал 223
Эритромицин 68
Эриус 494
Эрициклин 89
Эртапенем 66
Эрцефурил 116, 329
Эскузан 437
Эсмалон 355
Эсмолол 353

Эспа-липон 294
Эспумизан 317
Эссавен 439
Эссенциале 294, 419
Эссливер 294
Эстулик 396
Этаден 262
Этазол 105
Этакриновая кислота 441
Этамбутол 155
Этамзилат 500
Этанерсепт 241
Этацизин 363
Этеросептол 110
Этионамид 155, 157
Этмозин 368
Этодолак 217
Эторикоксиб 217
Этретинат 163
Эубикор 327
Эуфиллин 287, 462
Эуфилонг 474
Эфатин 465
Эфедрин 404, 461
Эффералган 217

Ю

Юнидокс солютаб 87

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
ГЛАВА 1. Клиническая фармакология — основа рациональной фармакотерапии	7
1.1. Фармакодинамика	7
1.2. Фармакокинетика	8
1.2.1. Выбор пути введения лекарств	10
1.2.2. Характеристика наиболее часто применяемых путей введения лекарств	12
1.2.3. Связывание с белками плазмы крови и распределение лекарственных средств	19
1.2.4. Элиминация лекарственных средств	22
1.3. Взаимодействие лекарств	27
1.4. Нежелательные эффекты лекарств	29
1.5. Методы оценки эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов	35
ГЛАВА 2. Принципы рациональной антибиотикотерапии	36
ГЛАВА 3. Клинико-фармакологическая характеристика противомикробных средств	51
3.1. Антибиотики	51
3.1.1. Пенициллины	51
3.1.1.1. Естественные пенициллины	51
3.1.1.2. Изоксазолпенициллины	54
3.1.1.3. Амидинопенициллины	54
3.1.1.4. Аминопенициллины	55
3.1.1.5. Карбоксипенициллины	56
3.1.1.6. Уреидопенициллины	57
3.1.2. Цефалоспорины	58
3.1.2.1. Цефалоспорины I поколения	59
3.1.2.2. Цефалоспорины II поколения	59
3.1.2.3. Цефалоспорины III поколения	59
3.1.2.4. Цефалоспорины IV поколения	60
3.1.3. Карбапенемы	64
3.1.4. Монобактамы	67
3.1.5. Макролиды	68
3.1.6. Линкозамиды	72
3.1.7. Кетолиды	74
3.1.8. Аминогликозидные антибиотики	75
3.1.9. Полимиксины	81
3.1.10. Левомецетин	83
3.1.11. Тетрациклины	87
3.1.12. Рифамицины	91
3.1.13. Фузидин	93
3.1.14. Гликопептидные антибиотики	95

3.1.15. Циклические липопептиды	97
3.1.16. Ристомин	98
3.1.17. Фосфомицин	99
3.1.18. Оксазолидиноны	100
3.1.19. Спектиномицин	101
3.1.20. Мупироцин	102
3.1.21. Бацитрацин	103
3.1.22. Грамицидин	104
3.1.23. Фузафунжин	104
3.2. Синтетические противомикробные препараты	104
3.2.1. Сульфаниламидные препараты	105
3.2.2. Хинолоны	110
3.2.2.1. Хинолоны первого поколения	110
3.2.2.2. Хинолоны второго поколения	111
3.2.2.3. Хинолоны третьего поколения	112
3.2.3. Нитрофураны	116
3.2.4. Нитроимидазолы	118
3.2.5. Хиноксалины	120
3.3. Противоглистные препараты	121
3.3.1. Препараты, применяемые для борьбы с нематодозами	121
3.3.2. Препараты, применяемые для борьбы с цестодозами	122
3.3.3. Препараты, применяемые для борьбы с трематодозами	123
3.4. Противовирусные средства	124
3.4.1. Противогриппозные препараты	125
3.4.2. Противогерпетические и противоцитомегаловирусные препараты	127
3.4.3. Лекарства, влияющие на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	129
3.4.4. Противовирусные препараты широкого спектра действия (интерфероны и интерферогены)	132
3.5. Противогрибковые препараты	135
3.5.1. Полиеновые антибиотики	136
3.5.2. Производные имидазола	138
3.5.3. Производные триазола	139
3.5.4. Противогрибковые препараты разного химического строения	141
3.6. Противопаразитарные средства	144
3.6.1. Противомаларийные препараты	144
3.6.2. Препараты, применяемые для лечения амебиаза	148
3.6.3. Препараты, применяемые для лечения трипаносомозов	151
3.6.4. Препараты, применяемые для лечения лейшманиоза	153
3.7. Противотуберкулезные средства	154
ГЛАВА 4. Клинико-фармакологическая характеристика витаминных препаратов	160
4.1. Жирорастворимые витамины	161
4.1.1. Витамин А	161
4.1.2. Витамин D	163

4.1.3. Витамин Е	168
4.2. Водорастворимые витамины	170
4.2.1. Витамин С	170
4.2.2. Витамин Р	172
4.2.3. Витамин В ₁	173
4.2.4. Витамин В ₂	175
4.2.5. Витамин В ₃	176
4.2.6. Витамин В ₅	178
4.2.7. Витамин В ₆	179
4.2.8. Витамин В ₁₂	181
4.2.9. Витамин В _с	183
ГЛАВА 5. Клинико-фармакологическая характеристика невитаминных кофакторов	186
5.1. Карнитин (витамин В _т)	186
5.2. Липоевая кислота	188
5.3. Рибоксин	189
5.4. Оротат калия	190
5.5. Таурин	190
ГЛАВА 6. Клинико-фармакологическая характеристика иммуностимуляторов	192
ГЛАВА 7. Клинико-фармакологическая характеристика противовоспалительных средств	217
7.1. Нестероидные противовоспалительные средства	217
7.2. Стероидные противовоспалительные средства (глюкокортикоиды)	224
7.3. Противоревматические средства медленного действия	234
ГЛАВА 8. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых при нарушении функций органов пищеварения	242
8.1 Препараты, используемые при увеличении секреторной функции слизистой оболочки желудка, нарушении ее трофики и регенерации	242
8.1.1а. Антациды	244
8.1.1б. Антисекреторные препараты	250
8.1.2. Препараты, вызывающие эрадикацию <i>Helicobacter pylori</i>	256
8.1.3. Гастропротективные средства	258
8.1.4. Репаранты	261
8.1.5. Альгинаты	262
8.2. Препараты, используемые при нарушении моторной функции желудка и кишечника	263
8.2.1. Рвотные средства	263
8.2.2. Противорвотные средства или (антиэметики)	264
8.2.3. Слабительные средства	269
8.2.4. Обстипационные (антидиарейные) средства	276
8.3. Препараты, используемые при ферментативной недостаточности желудочных и кишечных желез, а также поджелудочной железы	278
8.4. Препараты, используемые при нарушении желчеотделения	284
8.4.1. Холеретики	283
8.4.2. Холекинетики	286

8.4.3. Холеспазмолитики	287
8.4.4. Препараты, применяемые при повышенной литогенности желчи	288
8.5. Гепатопротекторы	290
8.5.1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши пятнистой	295
8.5.2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений	297
8.5.3. Препараты животного происхождения (органопрепараты) ...	298
8.5.4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды	299
8.5.5. Препараты урсodeоксихолевой кислоты (УДХК)	300
8.5.6. Препараты, представленные компонентами гепатоцеллюлярных метаболических циклов	301
8.6. Препараты, применяемые при синдроме раздраженной толстой кишки	305
8.6.1. Балластные вещества	306
8.6.2. Прокинетики	307
8.6.3. Препараты, уменьшающие вздутие живота	308
8.7. Препараты, применяемые при неспецифическом язвенном колите и синдроме Крона	308
8.8. Препараты, применяемые при функциональных болях в животе	313
ГЛАВА 9. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых для лечения дисбиоза кишечника	322
9.1. Препараты, восстанавливающие дефицит нормальной микрофлоры кишечника	325
9.2. Препараты, стимулирующие рост микроорганизмов нормофлоры кишечника	327
9.3. Препараты, подавляющие размножение условнопатогенных микроорганизмов или их ассоциаций	329
9.4. Препараты, повышающие активность иммунитета	330
9.5. Препараты, улучшающие процессы пищеварения	330
9.6. Препараты, ликвидирующие гиповитаминозы	330
9.7. Адсорбенты бактерий, токсинов, аллергенов и газов	330
ГЛАВА 10. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистой патологии	335
10.1. Сердечные гликозиды	335
10.2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	345
10.3. Ангиотензино II-литики	350
10.4. Прямой ингибитор ренина	352
10.5. Бета-адренолитики	353
10.6. Блокаторы кальциевых каналов	358
10.7. Противоаритмические средства	362
10.7.1. Противоаритмические средства, устраняющие тахиаритмии	365
10.7.2. Противоаритмические средства, устраняющие брадиаритмии	376
10.8. Блокатор f-рецепторов	378

10.9. Активатор АТФ-зависимых калиевых каналов	381
10.10. Дофаминомиметики	384
10.11. Сенситизаторы кальция	389
10.12. Альфа-адренолитики	390
10.13. Активаторы тормозных структур ЦНС, снижающие симпатическую импульсацию к сосудам и сердцу	396
10.14. Симпатолитики	401
10.15. Антигипотензивные средства	404
10.16. Нитраты	409
10.16.1. Препараты нитроглицерина	412
10.16.2. Препараты изосорбида динитрата	414
10.16.3. Препараты изосорбида мононитрата	415
10.16.4. Нитратоподобные соединения	416
10.17. Гиполипидемические средства	419
10.17.1. Статины	423
10.17.2. Никотиновая кислота	426
10.17.3. Секвестранты желчных кислот	426
10.17.4. Фибраты или производные фиброевой кислоты	427
10.17.5. Пробукол	429
10.17.6. Бескрахмальные полисахариды	430
10.17.7. Препарата эссенциальных фосфолипидов	430
10.17.8. Ингибиторы протеина, переносящего (транспортирующего) эфиры холестерина	430
10.18. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты	431
10.19. Миокардиальные метаболические цитопротекторы	433
10.20. Препараты, применяемые для лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей	434
ГЛАВА 11. Клинико-фармакологическая характеристика мочегонных средств	441
11.1. Осмотические диуретики	443
11.2. «Петлевые» диуретики	445
11.3. Тиазиды	448
11.4. Калийсберегающие мочегонные средства	452
11.5. Ингибиторы карбоангидразы	455
ГЛАВА 12. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых при синдроме бронхиальной обструкции	458
12.1. Бронходилататоры	462
12.1.1. Адреналин	462
12.1.2. Эфедрин	464
12.1.3. Бета ₂ -адреномиметики	465
12.1.4. Альфа ₁ -адреноблокаторы	469
12.1.5. М-холинолитики	469
12.1.6. Комбинированные бронходилататоры короткого и быстрого действия	470
12.1.7. Ксантины	471
12.1.8. Антилейкотриеновые препараты	475

12.2. Препараты, устраняющие отек слизистой оболочки бронхов	478
12.2.1. Стабилизаторы мембран тучных клеток для кальция (кромоны)	478
12.2.2. Ингаляционные препараты глюкокортикоидов	480
ГЛАВА 13. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых для лечения кашля	483
13.1. Препараты, применяемые для лечения «сухого» (непродуктивного) кашля	484
13.2. Препараты, применяемые для лечения «влажного» (продуктивного) кашля осложненного мукостазом.....	486
ГЛАВА 14. Клинико-фармакологическая характеристика антигистаминных средств	492
ГЛАВА 15. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, применяемых при нарушении процессов свертывания крови	500
15.1 Гемостатические препараты	500
15.1.1. Средства, стимулирующие агрегацию и адгезию тромбоцитов	500
15.1.2. Средства, увеличивающие образование фибриновых тромбов	504
15.1.3. Средства, ингибирующие систему фибринолиза	509
15.2. Антитромботические препараты	512
15.2.1. Средства, препятствующие агрегации (адгезии) тромбоцитов	513
15.2.2. Средства, препятствующие образованию фибриновых тромбов	517
15.2.3. Средства, активирующие систему фибринолиза	527
ГЛАВА 16. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов железа	533
ГЛАВА 17. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых для лечения табачной зависимости	543
ГЛАВА 18. Правила выписывания основных лекарственных форм	546
18.1. Основные сведения о лекарственных формах и рецепте	546
18.2. Твердые лекарственные формы	549
18.3. Мягкие лекарственные формы	552
18.4. Жидкие лекарственные формы	554
Алфавитный указатель	561