

Ю.Б. Белоусов

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Издание 3-е, исправленное и дополненное



Медицинское информационное агентство
Москва
2010

УДК 615.03
ББК 52.81
Б43

Белоусов Ю.Б.

Б43 Клиническая фармакология и фармакотерапия. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 872 с.: ил.

ISBN 978-5-8948-1809-2

В руководстве, предыдущие издания которого имели большой успех у врачей и студентов медицинских вузов, подробно описываются фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных веществ, показания к их применению, дозы, побочные реакции, — без их знания работа врача не может соответствовать практическим требованиям современного здравоохранения. В руководстве даны сведения о препаратах, применяемых как в нашей стране, так и за рубежом.

Настоящее издание существенно дополнено по сравнению с предыдущими. В частности, разделы, посвященные лекарственным средствам, применяемым при сердечно-сосудистых, нервных, психических, эндокринных заболеваниях, а также антибактериальным и антиастматическим препаратам, написаны на уровне самых современных достижений фармакологии и клинической медицины.

Для практикующих врачей, фармацевтов, преподавателей и студентов медицинских вузов и медицинских факультетов университетов.

УДК 615.03
ББК 52.81

ISBN 978-5-8948-1809-2

© Белоусов Ю.Б., 2010
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2010

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	8	3.4. Плацебо в клинической практике и при испытаниях новых лекарств.....	36
Часть I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	11	Глава 4. Основные вопросы фармакодинамики.....	40
Глава 1. Введение в клиническую фармакологию	13	4.1. Виды фармакотерапии	40
1.1. Предмет и задачи клинической фармакологии	13	4.2. Механизмы действия лекарственных средств	40
1.2. Номенклатура лекарственных средств	14	4.3. Дозировка лекарственных средств.....	42
1.3. Лекарства и качество жизни.....	15	Глава 5. Основные вопросы фармакокинетики.....	45
1.4. Принципы классификации лекарственных средств	15	5.1. Основные фармакокинетические параметры	45
1.5. Классификация лекарственных средств	16	5.2. Всасывание лекарственных средств	47
Глава 2. Деонтологические аспекты использования лекарственных средств	20	5.3. Основные пути введения лекарственных средств	49
Глава 3. Разработка, испытания и регистрация новых лекарственных средств.....	25	5.4. Распределение лекарственных веществ в организме	53
3.1. Доклинические исследования	26	5.5. Связывание лекарственных веществ с белками крови и тканей	53
3.2. Клинические испытания.....	27	5.6. Выведение лекарственных веществ из организма.....	54
3.3. Основы фармакоэкономических исследований	31	5.7. Моделирование фармакокинетических процессов.....	55
		5.8. Биодоступность лекарственных средств.....	58

5.9. Терапевтический мониторинг лекарственных веществ.....	61	Глава 9. Нежелательные лекарственные реакции.....	118
5.10. Биотрансформация лекарственных средств.....	62	9.1. Основные термины и понятия. Классификация нежелательных лекарственных реакций.....	119
5.11. Кинетика метаболитов.....	65	9.2. Патогенез нежелательных лекарственных реакций.....	121
5.12. Фармакокинетические процессы и клинико-фармакологический эффект.....	67	9.2.1. Нежелательные реакции, связанные с фармакологической активностью лекарственного препарата.....	121
5.13. Возрастные особенности фармакокинетики.....	69	9.2.2. Лекарственная аллергия.....	122
Глава 6. Эффективность и безопасность лекарственных средств: факторы индивидуальной чувствительности, методы оценки, обобщения и интерпретации.....	72	9.2.3. Идиосинкразия.....	124
6.1. Наследственные дефекты ферментных систем.....	73	9.2.4. Лекарственные нарушения иммунобиологических свойств организма.....	124
6.2. Атипичные реакции на лекарственные средства при наследственных нарушениях обмена веществ.....	76	9.3. Методы выявления нежелательных лекарственных реакций.....	124
6.3. Клиническая оценка действия лекарственных средств.....	76	9.3.1. Метод спонтанных сообщений.....	125
6.4. Медицина, основанная на доказательствах.....	78	9.3.2. Мониторинг явлений.....	125
Глава 7. Влияние различных факторов на действие лекарственных средств.....	83	9.3.3. Активное наблюдение.....	125
7.1. Беременность и кормление грудью.....	83	9.3.4. Клинические исследования.....	126
7.2. Влияние на плод и новорожденного препаратов, применяемых во время родов.....	86	9.3.5. Терминология при описании НЯ/НЛР.....	126
7.3. Выведение лекарственных веществ с грудным молоком.....	93	9.4. Оценка причинно-следственной связи.....	126
7.4. Детский возраст.....	95	9.5. Лечение и профилактика нежелательных лекарственных реакций.....	128
7.5. Пожилой возраст.....	109	9.6. Клинические проявления неблагоприятного действия лекарственных средств.....	128
7.6. Алкоголь и курение.....	110	Часть II. ЧАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ.....	139
Глава 8. Взаимодействие лекарственных средств.....	112	Глава 10. Лекарственные средства, применяемые при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	141
8.1. Фармакокинетическое взаимодействие.....	112	10.1. Стенокардия.....	141
8.2. Фармакодинамическое взаимодействие.....	116	10.1.1. Нитросодержащие препараты.....	143
8.3. Физиологическое взаимодействие.....	117	10.1.2. Блокаторы β -адренорецепторов и препараты, влияющие на адренергическую систему.....	151
		10.1.3. Антагонисты кальция.....	160
		10.1.4. Препараты разных групп.....	173
		10.1.5. Выбор препаратов.....	175
		10.2. Противоатеросклеротические средства.....	183

10.3. Артериальная гипертензия	196	11.2. Нестероидные противовоспалительные средства	318
10.3.1. Диуретики	198	11.3. Противоревматические средства, модифицирующие заболевание (базисные препараты).....	339
10.3.2. Блокаторы адренергических систем.....	206	11.3.1. Производные хинолина	340
10.3.3. Вазодилататоры	214	11.3.2. Иммунодепрессанты	341
10.3.4. Ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента.....	217	11.3.3. Иммуностимуляторы.....	350
10.3.5. Ингибиторы рецепторов ангиотензина II	229	11.4. Глюкокортикостероиды	353
10.3.6. Ганглиоблокирующие препараты	231	11.5. Выбор препаратов	356
10.3.7. Антагонисты кальция.....	232	Глава 12. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях мочевыводящей системы	377
10.3.8. Общие принципы антигипертензивной терапии	235	12.1. Гломерулонефрит.....	378
10.3.9. Гипертонический криз	244	12.2. Амилоидоз	383
10.3.10. Симптоматические артериальные гипертензии	247	12.3. Диабетическая нефропатия	383
10.3.11. Гипертензия беременных	248	12.4. Хроническая почечная недостаточность	384
10.4. Хроническая сердечная недостаточность	250	12.5. Острая почечная недостаточность	388
10.4.1. Вазодилататоры	253	12.6. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	390
10.4.2. β -адреноблокаторы.....	254	Глава 13. Лекарственные средства, применяемые при бронхо- обструктивных и других заболеваниях легких	393
10.4.3. Диуретики	255	13.1. Патогенез бронхообструктивных состояний	393
10.4.4. Сердечные гликозиды.....	259	13.2. Этиотропное лечение.....	400
10.4.5. Негликозидные средства, оказывающие положительное инотропное действие.....	264	13.3. Патогенетическая и симптоматическая терапия	401
10.4.6. Особенности лечения ХСН при различных заболеваниях	265	13.3.1. Бронходилататоры	404
10.5. Отек легких	267	13.3.2. Симпатомиметики.....	405
10.6. Кардиогенный шок	271	13.3.3. Антихолинергические средства	410
10.7. Аритмии.....	274	13.3.4. Глюкокортикостероиды.....	412
10.8. Тромбозы и склонность к тромбообразованию	295	13.3.5. Антилейкотриеновые препараты	416
10.8.1. Фибринолитические препараты	298	13.3.6. Метилксантины	422
10.8.2. Антикоагулянты и антиагреганты	300	13.3.7. Муколитики и отхаркивающие средства	426
10.8.3. Антитромботическая фармакотерапия и лабораторный контроль	306	13.3.8. Противоаллергические средства.....	427
10.8.4. Гемостатические средства	308	13.3.9. Выбор препаратов.....	435
10.8.5. Выбор препаратов.....	312	13.4. Интерстициальные болезни легких.....	437
Глава 11. Лекарственные средства, применяемые при ревматических и аутоиммунных заболеваниях.....	314		
11.1. Патогенез ревматических и аутоиммунных заболеваний.....	314		

Глава 14. Лекарственные средства, применяемые при инфекционных и паразитарных заболеваниях.....		
	439	
14.1. Общие положения	439	
14.2. Антибиотики и антибактериальные средства.....	457	
14.2.1. β-лактамы.....	457	
14.2.2. Макролиды	475	
14.2.3. Линкозамиды.....	478	
14.2.4. Гликопептиды.....	482	
14.2.5. Аминогликозиды	484	
14.2.6. Тетрациклины и некоторые другие антибиотики.....	491	
14.2.7. Сульфаниламиды	496	
14.2.8. Производные 4- и 8-оксихинолина	500	
14.2.9. Фторхинолоны	500	
14.2.10. Нитрофураны.....	505	
14.2.11. Полимиксины	506	
14.2.12. Антифунгальные препараты.....	507	
14.3. Средства для лечения протозойных инфекций.....	514	
14.4. Противовирусные препараты	515	
14.4.1. Противогерпетические препараты	518	
14.4.2. Препараты против цитомегаловирусной инфекции.....	521	
14.4.3. Противогриппозные препараты	523	
14.4.4. Антиретровирусные средства.....	525	
14.4.5. Препараты против вируса гепатита В.....	533	
14.4.6. Противовирусные препараты расширенного спектра	534	
14.4.7. Принципы лечения некоторых вирусных заболеваний.....	537	
14.4.8. Антиретровирусная терапия.....	541	
14.5. Выбор препаратов при заболеваниях инфекционной природы	544	
14.5.1. Бактериемия и сепсис	544	
14.5.2. Стрептококковая инфекция. Ревматизм	557	
14.5.3. Респираторная инфекция.....	558	
14.5.4. Пневмонии	565	
14.5.5. Инфекции мочевых путей.....	583	
14.5.6. Инфекции системы пищеварения	592	
14.5.7. Артриты и остеомиелит	594	
14.5.8. Менингиты.....	595	
14.5.9. Инфекционные заболевания репродуктивных органов.....	597	
14.5.10. Туберкулез.....	599	
14.6. Выбор препаратов при паразитарных заболеваниях.....	600	
Глава 15. Лекарственные средства, применяемые при гемобластозах и других опухолях		603
15.1. Алкилирующие соединения	605	
15.2. Антиметаболиты.....	608	
15.3. Прочие синтетические противоопухолевые препараты	609	
15.4. Противоопухолевые антибиотики	609	
15.5. Алкалоиды	611	
15.6. Другие цитостатические средства	612	
15.7. Выбор препаратов	613	
15.8. Осложнения химиотерапии в онкологии.....	617	
Глава 16. Лекарственные средства, применяемые при анемиях и цитопениях		619
16.1. Железодефицитные анемии	619	
16.2. Пернициозная анемия	624	
16.3. Анемии, связанные с дефицитом эритропоэтина	626	
16.4. Апластические анемии	626	
16.5. Гемолитические анемии.....	628	
16.6. Анемии при хронических воспалительных заболеваниях	629	
16.7. Нейтропения и агранулоцитоз	630	
Глава 17. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях системы пищеварения.....		632
17.1. Болезни пищевода.....	633	
17.2. Язва желудка и двенадцатиперстной кишки.....	634	
17.3. Болезни печени	649	
17.4. Болезни желчных путей и желчного пузыря	667	

17.5. Болезни поджелудочной железы.....	671	Глава 20. Лекарственные средства, применяемые при некоторых психоневрологических заболеваниях.....	771
17.6. Средства, влияющие на моторно-эвакуаторную функцию пищеварительного тракта. Лечение тошноты и рвоты.....	675	20.1. Психолептики.....	772
17.7. Нарушенное всасывание в тонком кишечнике.....	683	20.1.1. Нейролептики.....	772
17.8. Болезни толстой кишки.....	683	20.1.2. Транквилизаторы.....	777
Глава 18. Лекарственные средства, применяемые при эндокринных заболеваниях.....	691	20.2. Психоаналептики.....	783
18.1. Сахарный диабет.....	691	20.2.1. Антидепрессанты.....	784
18.2. Болезни щитовидной железы.....	706	20.2.2. Психостимуляторы.....	790
18.3. Гипоталамус и передняя доля гипофиза.....	710	20.3. Снотворные средства.....	791
18.4. Паращитовидные железы.....	715	20.4. Противосудорожные средства.....	794
18.5. Болезни коры надпочечников.....	717	20.5. Средства против паркинсонизма.....	796
18.6. Ожирение.....	720	20.6. Средства, влияющие на мозговое кровообращение.....	801
18.7. Нарушения половой функции у мужчин.....	721	20.6.1. Препараты для лечения недостаточности мозгового кровообращения.....	805
18.7.1. Лечение эректильной дисфункции.....	725	20.6.2. Ноотропные препараты (препараты нейрометаболического действия, церебропротекторы).....	808
18.7.2. Лечение облысения.....	728	20.7. Терапия деменций.....	810
18.8. Женские половые гормоны и гормональные средства.....	731	Глава 21. Средства для местной и общей анестезии.....	812
18.8.1. Лечение эндометриоза.....	740	21.1. Местные анестетики.....	812
18.8.2. Контрацепция.....	745	21.2. Средства для общей анестезии.....	819
18.8.3. Препараты для стимуляции овуляции.....	753	21.2.1. Внутривенные анестетики.....	820
18.8.4. Заместительная гормональная терапия.....	754	21.2.2. Ингаляционные анестетики.....	824
18.8.5. Препараты, влияющие на миометрий.....	757	21.2.3. Нейролептаналгезия.....	832
		21.2.4. Миорелаксанты.....	834
		21.2.5. Бензодиазепины.....	837
		21.3. Премедикация.....	838
Глава 19. Лекарственные средства, применяемые при остеопорозе и других заболеваниях костей.....	759	Глава 22. Витамины и микроэлементы.....	840
		22.1. Витамины.....	840
		22.2. Микроэлементы.....	860

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AMCHA	— аминотетрациклогексановая кислота	НАСЕК	— группа бактерий: <i>Haemophilus aphrophilus</i> и <i>Haemophilus paraphrophilus</i> , <i>Actinobaccillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> и <i>Kingella kingae</i>
AUC	— площадь под кривой «концентрация–время»	HBV	— вирус гепатита В
C	— концентрация	HCV	— вирус гепатита С
CBA	— анализ затрат и результатов (cost-benefit analysis)	HLA	— система человеческих лейкоцитарных антигенов
CEA	— анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis)	LT	— лейкотриены
CUA	— анализ полезности затрат (cost-utility analysis)	MRCNS	— метициллинрезистентный коагулазонегативный стафилококк
ESBL	— β-лактамазы расширенного спектра	MRSA	— метициллинрезистентные штаммы <i>Staphylococcus aureus</i>
FDA	— Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США	MRSE	— метициллинрезистентные штаммы <i>Staphylococcus epidermidis</i>
GCP	— качественные клинические исследования (или практика) (good clinical practice)	MSSA	— метициллинчувствительные штаммы <i>Staphylococcus aureus</i>
GITS	— желудочно-кишечная лекарственная терапевтическая система (gastrointestinal therapeutic system)	NO	— оксид азота
GLP	— качественные лабораторные исследования (good laboratory practice)	PG	— простагландины
GMP	— качественное производство (good manufacturing practice)	QALY	— количество приобретенных в результате лечения лет с сохраненным качеством жизни (quality-adjusted life year gained)
		QoL	— качество жизни
		T _{1/2}	— период полувыведения

T ₃	— трийодтиронин	ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
T ₄	— тироксин	ГЭРБ	— гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Vd	— объем распределения	ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
VRE	— ванкомицинрезистентный энтерококк	ДГПЖ	— доброкачественная гиперплазия предстательной железы
WPW	— синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта	ДГТ	— дигидротестостерон
εАКК	— ε-аминокапроновая кислота	ДК	— диабетический кетоацидоз
5-ЛОИ	— 5-липооксигеназный ингибитор	ДПК	— двенадцатиперстная кишка
AI	— ангиотензин I	ЗГТ	— заместительная гормональная терапия
АП	— ангиотензин II	ИАПФ	— ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
AB	— атриовентрикулярный	ИБС	— ишемическая болезнь сердца
АГЛ	— аналоги гонадолиберина	ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
АГП	— антигистаминные препараты	ИЛ	— интерлейкин
АДГ	— антидиуретический гормон	ИМП	— инфекции мочевых путей
АДФ	— аденозиндифосфат	ИМТ	— индекс массы тела
АКТГ	— адренокортикотропный гормон	ИП	— ингибитор протеазы
АЛС	— антилимфоцитарная сыворотка	ИПП	— ингибиторы протонной помпы
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ИФН	— интерферон
АМФ	— аденозинмонофосфат	ИЭ	— инфекционный эндокардит
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
АРВП	— антиретровирусные препараты	КОС	— кислотно-основное состояние
АРТ	— антиретровирусная терапия	КТ	— компьютерная томография
АСК	— ацетилсалициловая кислота	КСФ	— колониестимулирующий фактор
АСТ	— аспаратаминотрансфераза	КФК	— креатинфосфокиназа
АТФ	— аденозинтрифосфат	ЛВ	— лекарственное вещество
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время	ЛГ	— лютеинизирующий гормон
БА	— бронхиальная астма	ЛД	— леводопа
БП	— болезнь Паркинсона	ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
БРА II	— блокатор рецепторов ангиотензина II	ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ВААРТ	— высокоактивная антиретровирусная терапия	ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
ВП	— внебольничная пневмония	ЛС	— лекарственное средство
ВПГ	— вирус простого герпеса	МАК	— минимальная альвеолярная концентрация
Г-6-ФДГ	— глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	МАО	— моноаминоксидаза
ГАМК	— γ-аминомасляная кислота	МБД	— малобелковая диета
ГЗТ	— гиперчувствительность замедленного типа	МБК	— минимальная бактерицидная концентрация
ГКС	— глюкокортикостероиды	МКБ	— Международная классификация болезней
ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	МНО	— международное нормализованное отношение
ГМГ-КоА	— 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А		
ГМФ	— гуанозинмонофосфат		
ГТФ	— гуанозинтрифосфат		

МПА	— медроксипрогестерона ацетат	СД-2	— сахарный диабет типа 2 (инсулин-независимый)
МПК	— максимальная подавляющая концентрация	СИОЗС	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
МТ	— метотрексат	СКВ	— системная красная волчанка
НАДФ	— никотинамидаденин-динуклеотид-фосфат	СМЖ	— спинномозговая жидкость
НАДФ•Н ₂	— восстановленный никотинамидаденин-динуклеотидфосфат	ССД	— системная склеродермия
НИОТ	— нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	ТАП	— тканевый активатор плазминогена
НЛР	— неблагоприятные лекарственные реакции	ТЛМ	— терапевтический лекарственный мониторинг
НМГ	— низкомолекулярный гепарин	ТТГ	— тиреотропный гормон
ННИОТ	— ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
НП	— нозокомиальная пневмония	УЗИ	— ультразвуковое исследование
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства	УФ	— ультрафиолетовый
ПАБК	— парааминобензойная кислота	ФАТ	— фактор активации тромбоцитов
ПМР	— пузырно-мочеточниковый рефлюкс	ФК	— фузидовая кислота
ПСБ	— пенициллинсвязывающий белок	ФНО	— фактор некроза опухоли
НФГ	— нефракционированный гепарин	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ОЛ	— отек легких	ФСК	— фактор свертывания крови
ОПН	— острая почечная недостаточность	ЦМВ	— цитомегаловирус
ОПСС	— общее периферическое сосудистое сопротивление	ХАГ	— хронический активный (аутоиммунный) гепатит
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии	ХГВ	— хронический гепатит В
ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за 1-ю секунду	ХГС	— хронический гепатит С
ПАБА	— парааминобензойная кислота	ХДХК	— хенодеоксихолевая кислота
ПДФ	— продукты деградации фибриногена	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ПЭГ	— полиэтиленгликоль	ХПН	— хроническая почечная недостаточность
РА	— ревматоидный артрит	ХС	— холестерин
РАС	— ренин-ангиотензиновая система	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
РМЖ	— рак молочной железы	цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
рТ ₃	— ревертированный трийодтиронин	цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
РЭС	— ретикулоэндотелиальная система	ЦОГ	— циклооксигеназа
СГХС	— семейная гиперхолестеринемия	ЧСС	— частота сердечных сокращений
СД-1	— сахарный диабет типа 1 (инсулин-зависимый)	ЭК	— этический комитет
		ЭКГ	— электрокардиография/грамма
		ЭЭГ	— электроэнцефалография/грамма

ЧАСТЬ

I

**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ**

1.1. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клиническая фармакология изучает воздействие лекарственных средств (ЛС) на организм больного человека. Развитие клинической фармакологии началось с 1960-х годов, когда во многих странах резко повысились требования к испытанию новых фармацевтических средств. Появилась необходимость разработки принципов и методов всестороннего изучения действия лекарственных препаратов в клинических условиях.

Клиническая фармакология тесно связана с другими областями медицины и биологии. Так, раскрытие этиологии и патогенеза многих заболеваний позволяет не только создать необходимый лекарственный препарат, но и разработать рациональные методы его применения. Благодаря успехам аналитической химии и разработке высокочувствительной аппаратуры стало возможным определение в тканях и жидкостях организма ничтожно малых концентраций лекарственных веществ (ЛВ), исследование их биотрансформации и выведения из организма.

В разных странах положение клинической фармакологии как науки неодинаково. В некото-

рых из них она выделена в отдельную дисциплину, а в системе здравоохранения работают специально подготовленные клинические фармакологи. В других — клиническая фармакология как наука не существует. Однако в настоящее время стало очевидно, что каждый врач независимо от специализации должен хорошо знать основы клинической фармакологии.

Основными разделами клинической фармакологии являются фармакодинамика и клиническая фармакокинетика. Предмет *фармакодинамики* — изучение совокупности эффектов ЛВ и механизмов его действия на организм человека (преимущественно в условиях патологии), а *фармакокинетики* — изучение путей поступления, распределения, биотрансформации и выведения ЛС из организма больного. Кроме того, клинические фармакологи изучают побочные реакции, особенности действия ЛВ в различных условиях (пожилой возраст, беременность и т. п.), взаимодействие препаратов при их совместном применении, влияние пищи на фармакокинетику ЛС и др. Относительно новые разделы клинической фармакологии — фармакогенетика и фармакоэпидемиология. Предметом *фармакогенетики* является определение генетических основ реакций организма на ЛВ. *Фармакоэпидемиология*

изучает вопросы эффективности и безопасности ЛС, а также частоты их использования в реальной клинической практике.

Основные задачи клинической фармакологии:

- клинические испытания новых фармацевтических средств;
- клинические исследования ЛС по новым показаниям;
- разработка методов эффективного и безопасного применения ЛС;
- организация информационных служб и консультативная помощь различным специалистам;
- обучение студентов и врачей.

На практике клинический фармаколог занимается решением следующих вопросов:

- выбор ЛС для лечения конкретного больного;
- определение наиболее подходящих лекарственных форм и режима их применения;
- выбор пути введения препарата;
- наблюдение за действием ЛС;
- предупреждение и устранение побочных реакций и нежелательных последствий взаимодействия ЛВ.

Немаловажно участие клинических фармакологов в работе экспертных органов, ответственных за испытание и применение ЛС.

Прежде чем назначить лечение, врач должен ответить себе на следующие вопросы:

- Каких конкретно изменений в состоянии больного он хочет добиться?
- Какие лекарственные средства могут оказать желаемое действие?
- Какой препарат наиболее подходит данному больному?
- Каким образом применить препарат, чтобы действие его было наиболее эффективным?
- Какие побочные реакции может вызвать препарат, может ли он навредить больному?
- Каково соотношение возможных пользы и вреда при использовании ЛС?

В конечном итоге эффективность и безопасность фармакотерапии зависят от умения врача правильно оценить все эти факторы, которое должно основываться на глубоких знаниях как клинической медицины, так и экспериментальной фармакологии.

1.2. НОМЕНКЛАТУРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственный препарат — фармакологическое средство, разрешенное уполномоченным на то органом соответствующей страны в установленном порядке для применения с целью лечения, предупреждения или диагностики заболевания у человека или животного. Для обозначения препаратов, еще не разрешенных к применению в качестве лекарственных, применяют термин «фармакологическое средство» — вещество с установленной фармакологической активностью, являющееся объектом клинических испытаний.

В настоящее время для обозначения ЛС применяют два вида названий:

- 1) международные непатентованные названия, которые утверждаются официальными органами здравоохранения и используются в национальных и международных фармакопеях — сборниках стандартов и положений, нормирующих качество ЛС;
- 2) торговые, или фирменные, названия, которые являются коммерческой собственностью фармацевтической фирмы.

Один и тот же препарат, производимый различными фирмами, может иметь несколько названий. Некоторые ЛС имеют более 100 торговых названий (например, витамин В₁₂). Обычно на упаковке лекарственного препарата приводится как фирменное, так и международное непатентованное название.

Кодексы GLP, GMP, GCP. Количество ЛС, имеющих сейчас в распоряжении врачей, измеряется десятками и даже сотнями тысяч. В нашей стране зарегистрировано и внесено в Государственный реестр 10 тыс. позиций (общее количество ЛС с учетом лекарственных форм, дозировок, расфасовок), в Германии и Великобритании — более 50 000 лекарственных средств, а общее количество имеющих в разных странах препаратов и различных их комбинаций превышает 200 000. Число ЛС особенно быстро возросло за последние годы. Еще 20–30 лет тому назад 60–80 % применяющихся в настоящее время препаратов не были известны или не использовались.

В связи со столь значительным расширением и динамикой медикаментозной терапии эта проб-

лема за последние годы привлекает все большее внимание мирового сообщества с целью сделать лечение более оптимальным и безопасным. При этом следует отдавать себе отчет в том, что процессы создания, изучения, производства, широкого применения лекарств должны быть взаимосвязаны, а специалисты в каждой из этих областей — в достаточной степени понимать друг друга. Это привело уже в наши дни к формированию интегрирующей дисциплины — фармацевтической медицины, которая успешно развивается. Но наиболее полное выражение высокая оценка важности всех процессов, касающихся лекарств, нашла в формировании трех известных кодексов правил:

1. GLP — good laboratory practice — качественные лабораторные исследования (или практика), предполагают тщательное изучение нового препарата на различных животных с их современным качественным обследованием для исключения неожиданных неблагоприятных последствий при применении препарата у людей.
2. GCP — good clinical practice — качественные клинические исследования (или практика), включают основные принципы и требования к организации этих исследований, гарантирующие надежность и достоверность полученных данных и обеспечивающие защиту прав человека.
3. GMP — good manufacturing practice — качественное производство, обеспечивает выпуск лекарств, соответствующих утвержденным государственным органом стандартам.

Требования, включенные в представленные кодексы GLP, GCP, GMP, фактически одобрены мировым сообществом, хотя они незначительно отличаются в разных регионах и странах и продолжают постоянно совершенствоваться (что объясняется развитием науки и возможностей технологии). Очень важным обстоятельством и юридическим аспектом этой деятельности является включение основных требований GLP, GCP, GMP в законодательство большинства стран в виде «Закона о лекарствах». Следует учесть также, что реализация этих требований должна быть экономически обоснованной, так как фактически требует больших затрат, что делает весьма ответственной роль производителей лекарств — фармацевтических фирм.

Для рационального применения новых ЛС, достижения их максимального терапевтического действия и предупреждения побочных реакций необходимо уже на стадии испытаний получить всестороннюю характеристику препарата, данные обо всех его лечебных и возможных отрицательных свойствах.

1.3. ЛЕКАРСТВА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предложили следующее определение **здоровья**: *«состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни»*. Это определение послужило основой для формирования современных представлений о качестве жизни (QoL). Понятие качество жизни включает следующие компоненты: функциональное состояние (работоспособность, толерантность к физической нагрузке, выполнение домашней работы), симптомы, связанные с заболеванием или его лечением (боль, отдышка, побочные эффекты ЛС — тошнота, выпадение волос, импотенция), психическое состояние (депрессия или возбуждение), которые могут быть следствием как самого заболевания, так и применения ЛС, социальная активность, а также половая функция, удовлетворение медицинской помощью и от контактов с врачом и другим персоналом и т. д.

Возможные показатели для оценки уровня качества жизни:

- чувство благополучия;
- чувство удовлетворения жизнью;
- физическое состояние;
- эмоциональное состояние;
- интеллектуальная деятельность;
- социальная активность;
- степень удовлетворения социальной активности.

1.4. ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Бурное развитие фармацевтической промышленности привело к созданию огромного числа ЛС (в настоящее время сотни тысяч). Даже в специальной литературе появляются такие

выражения, как «лавина» лекарственных препаратов или «лекарственные джунгли». Естественно, сложившаяся ситуация весьма затрудняет изучение ЛС и их рациональное применение. Возникает острая необходимость в разработке классификации ЛС, которая помогла бы врачу ориентироваться в массе препаратов и выбирать оптимальное для больного средство.

Лекарственные средства можно классифицировать по следующим принципам:

- терапевтическое применение (например, противоопухолевые, антиангинальные, противомикробные средства);
- фармакологическое действие (вазодилаторы, антикоагулянты, диуретики);
- химическое строение (гликозиды, алкалоиды, стероиды, бензодиазепины).

Для клиницистов наиболее удобен нозологический подход (например, средства для лечения бронхиальной астмы, инфаркта миокарда и т. д.). В нашей стране принятой является классификация, предложенная академиком М. Д. Машковским (см. ниже). Также используется аналог международной классификации. Обе классификации близки и лишь незначительно отличаются друг от друга. Основное отличие заключается в степени подробности описания фармакологической группы. В частности, группа органотропных средств (по международной классификации) включает в себя группы средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему, усиливающих выделительную функцию почек, влияющих на метаболические процессы и гепатотропных средств (по М. Д. Машковскому).

1.5. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

I. Средства, действующие преимущественно на ЦНС.

1. Средства для наркоза.
 - 1.1. Средства для ингаляционного наркоза.
 - 1.2. Средства для неингаляционного наркоза.
2. Снотворные средства.
 - 2.1. Барбитураты.
 - 2.2. Производные бензодиазепина и других гетероциклических веществ.
 - 2.3. Препараты алифатического ряда.

3. Психотропные препараты.
 - 3.1. Нейролептические средства.
 - 3.2. Транквилизаторы.
 - 3.3. Седативные средства.
 - 3.4. Антидепрессанты.
 - 3.5. Препараты лития.
 - 3.6. Средства, стимулирующие ЦНС.
4. Противосудорожные (противоэпилептические) средства.
5. Средства для лечения паркинсонизма.
 - 5.1. Противопаркинсонические холинолитические препараты.
 - 5.2. Противопаркинсонические препараты, влияющие на дофаминергические системы мозга.
6. Анальгезирующие средства и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).
 - 6.1. Наркотические анальгетики.
 - 6.2. Специфические антагонисты морфина и других наркотических анальгетиков.
 - 6.3. Ненаркотические анальгетики и НПВС.
 - 6.4. Ненаркотические противокашлевые препараты.
7. Рвотные и противорвотные препараты.

II. Средства, действующие преимущественно на периферические нейромедиаторные системы.

1. Средства, действующие на периферические холинергические процессы.
 - 1.1. Ацетилхолин и холиномиметические вещества.
 - 1.2. Антихолинэстеразные препараты (ингибиторы холинэстеразы).
 - 1.3. Антихолинергические средства, блокирующие преимущественно периферические холинореактивные системы.
 - 1.4. Ганглиоблокирующие препараты.
 - 1.5. Курареподобные препараты.
 - 1.6. Реактиваторы холинэстеразы.
2. Средства, действующие на периферические адренергические процессы.
 - 2.1. Адреналин и адреномиметические вещества.
 - 2.2. Антиадренергические препараты.
 - 2.3. Препараты, действующие на центральные β -адренорецепторы.
3. Дофамин и дофаминергические препараты.
4. Гистамин и антигистаминные препараты.

5. Серотонин, серотониноподобные и антисеротониновые препараты.

III. Средства, действующие преимущественно в области чувствительных нервных окончаний.

1. Местноанестезирующие препараты.
2. Обволакивающие и адсорбирующие средства.
3. Вяжущие средства.
 - 3.1. Вяжущие средства растительного происхождения.
 - 3.2. Соли металлов.
4. Средства, действие которых связано преимущественно с раздражением слизистых оболочек и кожи.
 - 4.1. Средства, содержащие эфирные масла.
 - 4.2. Горечи.
 - 4.3. Средства, содержащие аммиак.
 - 4.4. Средства, содержащие алифатические углеводороды.
 - 4.5. Средства, содержащие дихлорэтилсульфид и другие вещества, раздражающие кожу.
5. Отхаркивающие средства.
 - 5.1. Средства, стимулирующие отхаркивание.
 - 5.2. Муколитические препараты.
6. Слабительные средства.
 - 6.1. Средства, вызывающие химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника.
 - 6.2. Средства, вызывающие увеличение объема и разжижение кишечного содержимого.
 - 6.3. Средства, способствующие размягчению каловых масс.
 - 6.4. Слабительные средства.

IV. Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему.

1. Сердечные гликозиды.
 - 1.1. Препараты наперстянки.
 - 1.2. Препараты горицвета.
 - 1.3. Препараты строфанта.
 - 1.4. Препараты ландыша.
 - 1.5. Препараты желтушников.
2. Антиаритмические препараты.
3. Антиангинальные препараты.
4. Препараты, улучшающие мозговое кровообращение.

5. Гипотензивные средства.

- 5.1. Препараты, влияющие на адренергическую иннервацию.
- 5.2. Препараты, влияющие на водно-солевой обмен.
- 5.3. Периферические вазодилататоры.
- 5.4. Другие гипотензивные препараты.
6. Спазмолитические средства разных групп.
 - 6.1. Производные изохинолина.
 - 6.2. Производные имидазола, бензофурана, фурохромона, фурокумарина.
 - 6.3. Производные пурина.
 - 6.4. Сложные эфиры карбоновых кислот.
 - 6.5. Спазмолитические препараты разных химических групп.
 - 6.6. Препараты поджелудочной железы.
 - 6.7. Галеновые (растительные) препараты.
7. Вещества, влияющие на ангиотензиновую систему.
8. Ангиопротекторы.

V. Средства, усиливающие выделительную функцию почек.

1. Диуретические средства.
 - 1.1. Салуретики.
 - 1.2. Калийсберегающие диуретики.
 - 1.3. Осмотические диуретики.
 - 1.4. Другие диуретические средства.
2. Средства, способствующие выведению мочевой кислоты и удалению мочевых конкрементов.

VI. Желчегонные средства.

VII. Средства, влияющие на мускулатуру матки.

1. Средства, стимулирующие мускулатуру матки.
 - 1.1. Спорынья и ее алкалоиды.
 - 1.2. Препараты группы окситоцина.
 - 1.3. Простагландины.
 - 1.4. Другие средства, стимулирующие мускулатуру матки.
2. Средства, расслабляющие мускулатуру матки.

VIII. Средства, влияющие на процессы обмена веществ.

1. Гормоны, их аналоги и антигормональные препараты.
 - 1.1. Гормоны гипофиза.
 - 1.2. Препараты, стимулирующие и тормозящие функцию щитовидной железы.

- 1.3. Препараты околотитовидных желез и гормоноподобные вещества, регулирующие обмен кальция.
 - 1.4. Гормоны поджелудочной железы и синтетические сахаропонижающие препараты.
 - 1.5. Гормоны коры надпочечников и их синтетические аналоги.
 - 1.6. Препараты женских половых гормонов и их синтетические аналоги.
 - 1.7. Препараты мужских половых гормонов (андрогены) и их синтетические аналоги.
 - 1.8. Анаболические стероиды.
 2. Витамины и их аналоги.
 3. Ферментные препараты и вещества с антиферментной активностью.
 - 3.1. Ферментные препараты.
 - 3.2. Ингибиторы ферментов.
 4. Средства, влияющие на свертывание крови.
 - 4.1. Средства, ингибирующие свертывание крови.
 - 4.2. Антигеморрагические и гемостатические средства.
 5. Препараты гипохолестеринемического и гипопропротеинемического действия.
 6. Аминокислоты.
 7. Плазмозамещающие растворы и средства для парентерального питания.
 - 7.1. Плазмозамещающие растворы.
 - 7.2. Солевые растворы.
 - 7.3. Средства для парентерального питания.
 8. Препараты, применяемые для коррекции кислотно-основного и ионного равновесия в организме.
 - 8.1. Щелочи и кислоты.
 - 8.2. Препараты кальция.
 - 8.3. Препараты калия.
 - 8.4. Препараты, содержащие железо.
 - 8.5. Препараты, содержащие кобальт.
 - 8.6. Препараты, содержащие йод.
 - 8.7. Препараты, содержащие фосфор.
 - 8.8. Препараты, содержащие фтор.
 - 8.9. Препараты, содержащие мышьяк.
 9. Препараты, стимулирующие метаболические процессы.
 - 9.1. Производные пиримидина и тиазолидина.
 - 9.2. Производные аденозина и гипоксантина.
 - 9.3. Препараты разных химических групп.
 - 9.4. Сахара.
 - 9.5. Кислород.
 - 9.6. Биогенные стимуляторы.
 - 9.7. Разные биогенные препараты.
 - 9.8. Препараты, содержащие яды пчел и змей.
- IX. Препараты, модулирующие процессы иммунитета (иммуномодуляторы).**
1. Препараты, стимулирующие иммунные процессы.
 2. Иммунодепрессивные препараты, или иммуносупрессоры.
- X. Препараты различных фармакологических групп.**
1. Анорексигенные вещества (вещества, угнетающие аппетит).
 2. Специфические антидоты и комплексоны.
 - 2.1. Препараты, содержащие тиоловые группы и другие серосодержащие соединения.
 - 2.2. Комплексообразующие соединения.
 3. Препараты для профилактики и лечения лучевой болезни.
 4. Фотосенсибилизирующие препараты.
 5. Специальные средства для лечения алкоголизма.
- XI. Противомикробные, противопаразитарные и противовирусные средства.**
1. Химиотерапевтические средства.
 - 1.1. Антибиотики.
 - 1.2. Сульфаниламидные препараты.
 - 1.3. Производные хиноксалина.
 - 1.4. Производные нитрофурана.
 - 1.5. Производные 8-оксихинолина и 4-оксихинолина.
 - 1.6. Производные нафтиридина.
 - 1.7. Производные тиосемикарбазона.
 - 1.8. Противотуберкулезные препараты.
 - 1.9. Противолепрозные препараты.
 - 1.10. Препараты для лечения протозойных инфекций.
 - 1.11. Противосифилитические препараты, содержащие мышьяк и висмут.
 - 1.12. Препараты для лечения грибковых заболеваний кожи.
 - 1.13. Противоглистные (антигельминтные) препараты.
 - 1.14. Противовирусные препараты.
 2. Антисептические средства.
 - 2.1. Группа галоидов.

- 2.2. Окислители.
- 2.3. Кислоты и щелочи.
- 2.4. Альдегиды.
- 2.5. Спирты.
- 2.6. Соли тяжелых металлов.
- 2.7. Фенолы.
- 2.8. Красители.
- 2.9. Детергенты.
- 2.10. Дегти, смолы, продукты переработки нефти, минеральные масла, синтетические бальзамы, препараты, содержащие серу.
- 2.11. Разные антибактериальные препараты природного происхождения.

ХII. Препараты, применяемые для лечения злокачественных новообразований.

1. Химиотерапевтические средства.
 - 1.1. Производные бис-(β -хлорэтил)-амин.
 - 1.2. Соединения, содержащие группы этиленимина.
 - 1.3. Эфиры дисульфоновых кислот и их аналоги.
 - 1.4. Противоопухолевые цитостатические препараты разных групп.

- 1.5. Антиметаболиты.
- 1.6. Противоопухолевые антибиотики.
- 1.7. Алкалоиды и другие препараты растительного происхождения, оказывающие противоопухолевое действие.
2. Ферментные препараты, применяемые для лечения онкологических заболеваний.
3. Гормональные препараты и ингибиторы образования гормонов, применяемые для лечения опухолей.

ХIII. Диагностические средства.

1. Рентгеноконтрастные препараты.
2. Радиофармацевтические диагностические препараты.
3. Разные диагностические средства.

Все существующие в настоящее время классификации в той или иной степени несовершенны, поэтому они не являются догмой, а постоянно рассматриваются, дополняются и совершенствуются. Наиболее устойчивой является классификация по небольшим фармакологическим группам, наименее устойчивой — по большим фармакологическим группам препаратов.

2

ДЕОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Клинические исследования, проводимые на людях, затрагивают самые важные права человека — право на здоровье и жизнь. Вот почему проблемы медико-юридического и медико-деонтологического характера имеют особое значение в клинической фармакологии. Клинические фармакологи руководствуются основным принципом медицинской этики, сформулированным почти 2500 лет назад в клятве Гиппократа: «Я обязуюсь делать все это в соответствии с моими возможностями и знанием на пользу больному и воздерживаться от всего, что может причинить ему вред».

Этические стандарты, известные как качественная клиническая практика (GCP), являются результатом международных усилий по согласованию различных методов разработки ЛС и рационализации клинических исследований.

GCP представляет собой свод нормативов и положений, которые регулируют проведение клинических испытаний, обеспечивая надежность полученных данных, а также защищая права, неприкосновенность и конфиденциальность испытуемых. Международные научные и исследовательские сообщества совместно отказались от неэтичных и ненаучных методов ведения

испытаний. Несколько документов описывают нормативы практики исследований, в которых принимают участие испытуемые, включая клинические исследования ЛС. В перечень этих документов входят:

- Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненная в 1975, 1983 и 1989 гг.;
- нормы Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), описывающие обязательства спонсоров и исследователей (Кодекс федеральных норм, ч. 50 и 56);
- руководящие указания ЕЭС — качественная клиническая практика для испытаний продуктов медицинского назначения в ЕЭС 111/3976/88-EN (одобрено в июле 1990 г.; вступило в действие в июле 1991 г.) (ЕС/EU GCP);
- японская GCP;
- положения Всемирной организации здравоохранения для качественной клинической практики для испытаний фармацевтических продуктов.

Согласно вышеперечисленным документам, необходимо выполнение двух процессов, кото-

рые играют важную роль для защиты прав и обеспечения безопасности испытуемых, участвующих в исследовании:

1. Получение рецензии этического комитета. Этический комитет (ЭК) — орган, который является независимым от регулятивных органов, медицинского учреждения и компании-спонсора в этической оценке исследований.

2. Получение информированного согласия. Пациенты набираются для участия в исследовании только после того, как они были информированы о самом исследовании и дали добровольное согласие на участие в нем.

Получение одобрения ЭК на проведение исследования перед его началом, а также получение информированного согласия каждого пациента перед включением его в исследование — основное положение GCP. Оба эти этически обусловленные обстоятельства должны также учитываться на всем протяжении исследования.

Получение рецензии этического комитета. ЭК — независимый орган, в состав которого входят врачи, ученые и различные специалисты, которые рецензируют и одобряют научно-этическую целостность исследования перед набором испытуемых. Создание ЭК обычно инициируется и утверждается ректоратом (ученым советом) медицинского учреждения для независимого рассмотрения этических аспектов проведения клинических (доклинических) испытаний (исследований) биологически активных веществ, лекарственных средств, технологий, материалов и изделий медицинского назначения. ЭК отвечает за надзор над всеми исследованиями, проводимыми данным учреждением. Таким образом, для исследователя в учреждении с внутренним ЭК нет иной альтернативы, кроме как взаимодействовать с этим ЭК. Независимые практикующие врачи, проводящие исследования в частных учреждениях или клиниках, могут быть ограничены в своей деятельности тем ЭК, на взаимодействие с которым они получили разрешение. ЭК также могут быть центральными, т. е. независимыми от каких-либо учреждений, и областью их компетенции является географический регион или даже целая страна. Специалисты центральных ЭК могут обладать большим опытом, быть высокоподготовленными для составления

рецензий, иметь возможность чаще встречаться и быть более коммуникабельными в работе, чем представители ЭК внутри учреждений.

Требования, касающиеся структуры ЭК в разных странах, несколько отличаются друг от друга. Во многих странах ЭК структурирован в соответствии с родом деятельности, профессиональной специализацией и иными специальными функциями. В некоторых странах ЭК не разглашает свой членский состав исследователям и спонсорам. Если исследователь, участвующий в исследовании, является членом ЭК, то он не может принимать участие в голосовании относительно исследования, которое он в настоящее время проводит. Неучастие исследователя в голосовании должно быть подтверждено документально.

В РФ ЭК — это открытый орган. Информация о членах комитета, графике его работы, всех принятых решениях не может быть конфиденциальной. Комитет (независимо от исследователя или спонсора) рецензирует план исследования и механизмы защиты прав человека и его безопасности. Любое клиническое испытание должно быть одобрено ЭК перед тем, как начать испытание, т. е. перед тем, как испытуемые могут быть стратифицированы и включены в исследование.

Одобрение ЭК обычно основывается на следующих документах и данных:

- протокол исследования;
- документы информированного согласия;
- информация о выплатах испытуемым за участие в исследовании (там, где соответствующая оплата разрешена);
- рекламные проспекты, которые будут использованы для набора испытуемых (там, где разрешена соответствующая реклама), а также другая относящаяся к исследованию информация.

Протокол исследования является наиболее важным документом, требующим рецензии и одобрения, так как в него включены все методы проведения испытаний, которые могут повлиять на научную часть, этику и безопасность данного исследования.

В ЭК следует предоставить заявку на экспертизу исследования в 1 экземпляре. Заявка должна содержать элементы, представленные ниже.

Пример заявки, представляемой в этический комитет

Общие данные

- Дата подачи заявки
- Название исследования
- Является ли исследование многоцентровым?
- Ответственный руководитель исследования (главный исследователь)
- Прочие исследователи (коисследователи)
- Место проведения исследования
- Организация, оплачивающая исследование (заказчик — спонсор)
- Результаты экспертизы другими ЭК

Описание исследования

- Цель исследования (подробно)
- Планируемое начало и длительность исследования
- Количество и тип пациентов/здоровых добровольцев (амбулаторные/стационарные)
- Предпожительная длительность исследования для отдельного испытуемого
- Возраст испытуемых (нижняя/верхняя границы)
- Критерии включения/исключения

Вид исследования:

- Открытое
- Контролируемое (например, рандомизированное двойное слепое с или без плацебо и/или стандартной терапии)
- Прочее

Фаза исследования (для лекарственных средств)

Характер исследования:

- Диагностическое
- Фармакокинетическое
- Фармакодинамическое
- Терапевтическое
- Сравнительное
- Эпидемиологическое
- Прочее (например, для выяснения причин, патогенеза, прогноза заболевания, для определения показателей нормы)

При исследовании лекарственных средств

Активное вещество/препарат:

- новое
- не представлен (заявлен) к регистрации
- заявлен к регистрации
- наличие регистрации к применению в РФ
- наличие регистрации к применению в других странах
- разрешен к применению, но заявлен по новым дозировкам или по другим показаниям
- разрешен к применению

При исследовании изделий медицинского назначения

Средства профилактики, гигиены, изделия медицинского назначения:

- новое
- не представлен (заявлен) к регистрации
- заявлен к регистрации

В РФ все испытуемые, участвующие в клиническом исследовании, должны быть застрахованы. Страховой полис должен быть внимательно изучен для уточнения условий его применения, исключений (исключенные риски), максимальной величины покрытия ответственности и временных рамок выплаты страховки. В таком случае чрезвычайно важна дата включения пациентов в испытание. Вопрос ответственности без вины также должен быть рассмотрен. Необходимо наличие страхового полиса «профессиональной ответственности» врачей, который включает в себя пункт относительно клинических испытаний, в ходе которых врачи выступают в качестве исследователей.

Основной целью деятельности ЭК является защита законных прав и интересов испытуемых, а соблюдение прав испытуемых — одна из основных гарантий отсутствия претензий к врачам-исследователям и, следовательно, способствует защите их прав. Поэтому для рецензии в ЭК необходимо также предоставить образец формы согласия информированного испытуемого и/или информации для испытуемого и поправки к ним.

Получение информированного согласия испытуемого. Две основные характеристики информированного согласия заключаются в том, что потенциальные испытуемые должны (табл. 2.1):

- быть информированы в соответствии со всеми требованиями;
- дать добровольное согласие.

Таблица 2.1

Основные характеристики информированного согласия

Испытуемый информирован о:	Испытуемый понимает, что:
<ul style="list-style-type: none"> • целях исследования • методах исследования • лекарственном средстве и режиме лечения • имеющемся альтернативном курсе лечения • потенциальной пользе и риске, а также о возможном дискомфорте 	<ul style="list-style-type: none"> • добровольное согласие не может быть получено по принуждению • может выйти из исследования в любое время • выход из исследования не повлияет на его дальнейшее медицинское обслуживание

Потенциальные испытуемые должны быть информированы о целях исследования, методах его проведения, о ЛС и курсе лечения, имею-

щихся альтернативных курсах лечения, потенциальной пользе и риске, а также о возможных неудобствах, которые может принести участие в исследовании.

Основываясь на информированном понимании, потенциальный испытуемый дает добровольное согласие на участие в исследовании. Согласие пациента не может быть получено путем какого-либо принуждения. Испытуемый должен знать, что он в любое время имеет право выйти из исследования и что его выход из исследования не окажет влияния на его дальнейшее медицинское обслуживание.

Ниже приведен перечень содержательных элементов формы информированного согласия, которые отвечают требованиям GCP.

Содержательные элементы информированного согласия

Оформление информированного согласия происходит до инициации специализированных тестов и перед применением лекарственного средства, подлежащего исследованию. Содержательные элементы должны быть отражены, четко обозначены или описаны.

1. Исследование носит научный характер.
2. Цель (цели) научного исследования.
3. Описание исследования, включая:
 - длительность участия в исследовании;
 - количество предполагаемых визитов;
 - медицинские процедуры, подлежащие применению;
 - маскировка и рандомизация там, где это требуется.
4. Другие курсы лечения, включая указание о том, что они одобрены и установлены для сравнения с тем курсом лечения, который исследуется.
5. Реально прогнозируемый риск, связанный с проведением исследования, включая болевые ощущения, дискомфорт и любые другие реакции:
 - риск, выявленный клиническим опытом использования лекарственного средства. Если применение лекарственного средства было ограниченным или оно не испытывалось на людях, то этот факт должен быть отражен отдельно. Также должно иметь

место соответствующее описание риска, проявившегося на стадии доклинического исследования и имеющего отношение к клиническому применению;

- любой другой реально прогнозируемый риск, который может быть связан с исследованием;
 - возможность существования неизвестного риска, который может проявиться в результате участия в исследовании;
 - там, где требуется назначение плацебо, объяснение риска (если он имеется), которому подвергается испытуемый в результате вышеупомянутого активного лечения во время применения плацебо.
6. Реально прогнозируемая польза от участия в исследовании.
 7. Лицо может отказаться от участия в исследовании, не лишаясь при этом соответствующего лечения и не теряя тех выгод или льгот от соответствующего лечения, которые распространялись на него до этого момента.
 8. Лицо может добровольно и безоговорочно прекратить свое участие в ходе исследования, не лишаясь при этом соответствующего лечения и не теряя тех выгод или льгот от соответствующего лечения, которые распространялись на него до этого момента.
 9. Обстоятельства, при которых участие испытуемого может быть независимо от его воли прервано, как, например, исключение испытуемого из исследования в целях защиты его безопасности, при несоблюдении испытуемым протокола или по любой другой обоснованной причине.
 10. Границы конфиденциальности, которая имеет отношение к информации об испытуемом, включая информацию о доступе к медицинскому архиву фирмы, ее представителям и консультантам, а также к правительственным учреждениям.
 11. Лицо или лица, их телефонные номера, с которыми участвующий в исследовании может связаться во время его проведения в случае возникновения побочной реакции или для того, чтобы задать вопросы, относящиеся к исследованию, или вопросы о его правах как испытуемого.

Также следует принимать во внимание ниже-
следующее:

- Когда испытуемыми являются несовершеннолетние или другие лица, которые умственно, эмоционально или юридически являются неспособными давать информированное согласие, то согласие от имени такого лица должен давать юридически ответственный представитель.
- Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о любом реально прогнозируемом проявлении токсичности, которая влияет на репродуктивную систему. Им также должна быть предоставлена любая релевантная медицинская информация относительно использования контрацептивов во время участия в исследовании.
- Выплаты испытуемым не разрешены, если их размер или метод оплаты могут оказать

незаконное влияние на получение от испытуемого согласия принимать участие в исследовании. Возмещение расходов разрешается.

- Испытуемым гарантировано возмещение ущерба от вреда, нанесенного в ходе исследования (страховка).

Ни устная информация, ни письменные материалы об исследовании, включая форму письменного согласия, не должны содержать формулировок, прямо побуждающих испытуемого отказаться от своих законных прав или допускающих подобное толкование. Также не должно содержаться заявлений об ограничении ответственности заказчика испытаний или исследователя по сравнению с законом. Такие ограничения не имеют юридической силы, однако вводят в заблуждение пациента относительно его законных прав.

3

РАЗРАБОТКА, ИСПЫТАНИЯ И РЕГИСТРАЦИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Мировой успех в научно-исследовательской деятельности — это результат глобальной долгосрочной стратегии, требующей значительных инвестиций в открытие новых технологий, привлечение миллиардов долларов, а также высокой квалификации тысяч людей.

Шансы на успешное завершение работ по созданию нового лекарства невелики — примерно 1 к 5000–10 000. Необходимо «просеять» приблизительно 300–600 химических соединений, чтобы отобрать потенциально значимый препарат, и в среднем 15 таких кандидатов необходимо протестировать, чтобы выпустить одно ЛС. Процесс разработки и продвижения на рынок новейшего препарата выливается в 2000 человеко-часов и в среднем в 12–15 лет.

Исследования и разработка — основы фармацевтической промышленности — в последние десятилетия чрезвычайно подорожали. В 1986 г. на исследования и выпуск нового лекарства расходовалось 74 млн долларов США. Сегодня это стоит в среднем 750 млн долларов — цифра, более чем в 10 раз превышающая издержки 20-летней давности. В 2004 г. зарегистрированные в США фармацевтические компании, ведущие собствен-

ные исследования, выделили на эти цели свыше 20 млрд долларов. В том же году европейская промышленность израсходовала на исследования и разработку 14,6 млрд евро.

Фармакологические исследования сегодня требуют глобального подхода при формировании исследовательского коллектива с привлечением в него химиков, биологов, специалистов по статистике, клиницистов, вспомогательного исследовательского персонала, фармацевтов, специалистов по обработке данных, разработчиков программ, экспертов по экономике здравоохранения и анализу результатов исследований, фармакоэкономистов, маркетинговых групп, экспертов по оценке рынка и многих других. Для демонстрации некоторых результатов применения ЛС (повышение уровня дееспособности пациента и качества его жизни, снижение затрат на другие услуги, связанные со здравоохранением, и т. д.) требуется сбор дополнительной информации, например данных экономики здравоохранения и результатов научно-исследовательских работ, полученных в ходе выполнения программ клинических исследований.

Главные исследовательские задачи и основные проблемы, стоящие перед специалистами

организаций, которые занимаются разработкой ЛС, заключаются в следующем:

- потребности рынка сбыта медицинских препаратов в следующем десятилетии и в более далеком будущем;
- перспективные образцы среди лекарств;
- клинические испытания с тем, чтобы продукт мог быть одобрен в надлежащие сроки и отвечал заранее намеченным медицинским критериям.

Главной задачей для исследователей и разработчиков ЛС является выявление заболеваний, для лечения которых существует острая необходимость и в отношении которых имеются научные перспективы, позволяющие разработать режимы и методы лечения с помощью новых ЛС.

3.1. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из основных путей получения новых ЛС является скрининг биологически активных веществ. Следует отметить, что такой путь поиска и создания новых препаратов очень трудоемок — в среднем один заслуживающий внимания препарат приходится на 5–10 тыс. исследованных соединений. Путем скрининга и случайных наблюдений в свое время были найдены ценные препараты, вошедшие в медицинскую практику.

Однако случайность не может быть основным принципом отбора новых ЛС. По мере развития науки стало совершенно очевидным, что создание лекарственных препаратов должно базироваться на выявлении биологически активных веществ, участвующих в процессах жизнедеятельности, изучении патофизиологических и патохимических процессов, лежащих в основе развития различных заболеваний, а также углубленном исследовании механизмов фармакологического действия. Достижения медико-биологических наук позволяют все шире проводить направленный синтез веществ с улучшенными свойствами и определенной фармакологической активностью.

Доклиническое изучение биологической активности веществ принято разделять на фармакологическое и токсикологическое. Такое разделение условно, поскольку указанные исследова-

ния взаимосвязаны и строятся на одних и тех же принципах. Результаты изучения острой токсичности потенциальных лекарственных соединений дают информацию для последующих фармакологических исследований, которые, в свою очередь, определяют степень и продолжительность изучения хронической токсичности вещества.

Цель фармакологических исследований — определение терапевтической эффективности препарата, а также его влияния на основные анатомические и физиологические системы организма. В процессе изучения фармакодинамики вещества устанавливают не только его специфическую активность, но и возможные побочные реакции, связанные с фармакологической активностью. Действие исследуемого препарата на здоровый и больной организм может различаться, поэтому фармакологические испытания должны проводиться на моделях соответствующих заболеваний или патологических состояний.

При токсикологических исследованиях устанавливают характер и выраженность возможного повреждающего воздействия препаратов на экспериментальных животных. В токсикологических исследованиях выделяют три этапа:

- 1) изучение острой токсичности вещества при однократном введении;
- 2) определение хронической токсичности соединения, которое включает в себя повторные введения препарата на протяжении года, а иногда и более;
- 3) установление специфической токсичности препарата — онкогенности, мутагенности, эмбриотоксичности, включая тератогенное действие, аллергизирующих свойств, а также способности вызывать лекарственную зависимость.

Изучение повреждающего действия исследуемого препарата на организм экспериментальных животных позволяет определить, какие органы и ткани наиболее чувствительны к данному веществу и на что следует обратить особое внимание при клинических испытаниях. Однако нельзя забывать, что данные экспериментального исследования на животных не гарантируют полностью безопасность препарата для человека. Между животными имеются существенные

видовые различия в интенсивности обмена веществ, активности ферментных систем, чувствительности рецепторов и т. д. Для установления общебиологических закономерностей действия исследуемого препарата на живой организм и исключения влияния видовых особенностей на чувствительность к изучаемому средству исследование фармакологической активности и токсичности проводят на нескольких видах животных (кошки, собаки, обезьяны), которые филогенетически стоят ближе к человеку.

3.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Клинические испытания ЛС на людях проходят в несколько фаз. В данном разделе представлен общий взгляд на разработку с I по IV фазы. Эти фазы составляют общую основу разработки ЛС, и в их рамках развивается весь процесс клинических исследований.

I фаза клинических испытаний — это первый шаг тестирования нового ЛВ на людях. Обычно испытуемые являются здоровыми добровольцами. Эти исследования часто называются клиническими фармакологическими испытаниями, так как они спроектированы таким образом, чтобы установить переносимость, безопасность, наличие терапевтического действия, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, а иногда и первоначальные показатели эффективности при испытаниях на людях. Исследуемые терапевтические параметры включают показатели абсорбции, распределения, метаболизма, экскреции, а также предпочтительную форму применения и безопасный уровень дозирования. Обычно процесс проведения испытаний I фазы занимает от 6 мес. до года.

Цель I фазы — установить переносимость исследуемого ЛС и наличие у него терапевтического действия.

В I фазе клинических испытаний обычно принимает участие более 100 здоровых добровольцев, за которыми ведется тщательное наблюдение. Исключением являются испытания онкологических ЛС на людях. В связи с потенциальной токсичностью противораковых ЛС с точки зрения медицинской этики предпочти-

тельнее испытывать их на онкологических больных, чем на здоровых добровольцах. Во время этой начальной фазы исследовательская группа начинает экспериментальную работу с целью определения, имеются ли достоверные критерии оценки показателей QoL у заболеваний, для лечения которых может быть предназначено новое лекарственное соединение. В случае, если критериев оценки QoL для данных заболеваний не существует, нужно приступить к разработке методов по определению этих критериев.

В связи с плохой переносимостью или плохой абсорбцией около $1/3$ лекарственных веществ-кандидатов отсеивается в I фазе исследований. В I фазе клинических испытаний оцениваются следующие характеристики ЛС:

- безопасность, переносимость и влияние на качество жизни;
- влияние на основные физиологические показатели;
- константы скорости элиминации, абсорбции и экскреции;
- пиковая концентрация в сыворотке крови;
- необходимое время для достижения максимальной концентрации;
- метаболизм и взаимодействие;
- период полувыведения;
- фармакокинетические и фармакодинамические показатели;
- связь с белками;
- сравнение лекарственных форм и доз;
- площадь под кривой «концентрация—время» (AUC);
- активность.

Уже в I фазе можно обнаружить влияние ЛС на различные системы человеческого организма, а также определить биохимические и физиологические параметры.

Во **II фазе** клинических испытаний оцениваются факторы, сходные с теми, которые исследовались в I фазе. Так или иначе, проводятся обследования пациентов с исследуемым заболеванием. Но испытания II фазы спланированы таким образом, чтобы обеспечить дополнительные данные по безопасности лекарства.

Цель II фазы — доказательство клинической эффективности ЛС при испытании на группе пациентов.

Дополнительно задачей II фазы клинических исследований является определение терапевтического уровня дозирования ЛС.

Обычно эти испытания плацебо-контролируемые. В медицине плацебо представляет собой индифферентное вещество, используемое при научной оценке действия лекарств (под видом нового препарата). Благоприятный эффект плацебо связан с психологическим действием на больного.

Исследователи, проводящие испытания во II фазе, обычно являются специалистами в области изучаемого заболевания и/или в оценке воздействия ЛС на развитие болезни.

Обычно в исследованиях II фазы участвует от 100 до 500 испытуемых с таким заболеванием или синдромом, для которого разрабатывается данное лекарство (например, для профилактики, диагностики или лечения этого заболевания). Особую важность имеет надлежащий подбор испытуемых для проведения исследований во II фазе клинических испытаний. Например, если проводятся испытания антидепрессанта, то было бы важно, чтобы женщины составляли большую часть от общего числа испытуемых. Это связано с тем, что женщины в 2 раза чаще, чем мужчины, проходят курс лечения от депрессии. Обычно женщины детородного возраста, особенно беременные, кормящие грудью, не могут участвовать в испытаниях ЛС вплоть до III фазы клинического исследования. Но в настоящее время получила развитие новая точка зрения.

Она заключается в следующем:

- допускать женщин детородного возраста к испытаниям на более ранних фазах клинических исследований, в том случае если женщина предохраняется от беременности оральными контрацептивами либо барьерными методами;
- перед включением в исследование женщины детородного возраста обязательно должны пройти контрольный тест на беременность, а в ходе исследования получать контролируемую контрацепцию.

Во время проведения II фазы испытаний у пациентов ведется тщательное наблюдение за наличием признаков возможной токсичности лекарства-кандидата и положительных эффектов

при его применении. Дополнительно в этой фазе исследований можно определить минимальные и максимальные режимы дозирования.

Необходимые условия:

1. Наличие контрольной группы, существенно не отличающейся по составу и численности от основной группы.
2. Больные опытной (основной) и контрольной групп должны быть одинаковыми по полу, возрасту, исходному фоновому лечению (его желательно прекратить за 2–4 нед. до начала испытания).
3. Группы формируются случайным образом путем использования таблиц случайных чисел, в которых каждая цифра или каждая комбинация цифр имеет равную вероятность отбора.

Рандомизация, или случайное распределение, — основной способ обеспечения сравнимости основной и контрольной групп — процесс распределения испытуемых по опытным и контрольным группам случайным образом, позволяющий свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость.

Наиболее часто на практике проводят *открытое испытание*, при котором врачу и больному известен способ лечения (исследуемый препарат или препарат сравнения).

Препарат сравнения — исследуемый или коммерческий препарат (т. е. уже зарегистрированный препарат), т. е. позитивный контроль, или плацебо, используемые для сравнения в рамках клинического испытания.

Слепой метод — метод, при котором одной или более участвующим в клиническом испытании сторонам неизвестно, какой из исследуемых препаратов назначен испытуемому.

При испытании слепым методом испытуемый не осведомлен о назначенном ему виде лечения (т. е. больной не знает, какой препарат он принимает, а это может быть плацебо), а при использовании двойного слепого метода подразумевается неосведомленность испытуемых, исследователей, мониторов и, в некоторых случаях, лиц, выполняющих статистическую обработку данных.

Применение слепых методов повышает достоверность результатов клинических исследо-

ваний и устраняет влияние субъективных факторов.

Эффективность и переносимость нового фармакологического средства сравнивают с плацебо или с препаратом аналогичного действия, являющегося наиболее эффективным в данной группе. Плацебо, стандартный препарат или и то и другое применяют в зависимости от целей исследования, типа исследуемого ЛС или характера заболевания. Плацебо-контролируемые испытания особенно важно проводить при заболеваниях, течение которых во многом зависит от психологических факторов (вера в новый препарат и т. п.).

В III фазе клинических исследований ЛС испытывается на больших группах пациентов. Эти исследования проводятся в условиях, приближенных к тем, в которых оно будет использовано в случае получения разрешения на реализацию на рынке сбыта лекарств. В клинических испытаниях III фазы обычно принимают участие тысячи пациентов с определенным заболеванием. Регистрация таких пациентов проходит в многочисленных научно-исследовательских центрах в различных странах.

Цель III фазы — оценить безопасность и эффективность ЛС, дозировка которого определена терапевтическими целями, а форма является наиболее оптимальной, в условиях его испытаний на более больших и разнообразных группах пациентов по сравнению с теми, которые участвовали в предыдущих фазах испытаний.

Информация о результатах этих исследований является основной точкой опоры для регистрации лекарства. В связи с тем что в данной фазе клинических испытаний принимает участие большее количество пациентов (1000–10 000), скорее всего, в результате этих исследований будет выявлено большинство побочных эффектов, связанных с приемом данного ЛС. Также в этой фазе проводится исследование безопасности ЛС при его длительном применении. В дополнение к плацебо-контролируемым исследованиям в III фазе часто выполняются сравнительные исследования курсов лечения стандартными препаратами с целью создания основы для будущей маркировки нового ЛС. Чаще всего в фазах I и II лекарственное средство тестируется только вместе с плацебо.

Данные, полученные в результате III фазы клинических испытаний (в дополнение к данным, полученным на более ранних фазах клинических и доклинических исследований), используются для подготовки документации для получения одобрения регулятивных органов. Отчеты о результатах клинических испытаний оформляются в соответствии с требованиями регулятивных инстанций. Эти отчеты представляют собой объемные файлы документов, в которых содержится информация о результатах всех доклинических и клинических исследований, а также полное описание состава ЛС, процесса его производства и упаковки с конкретными рекомендациями. Рекомендация к клиническому применению считается обоснованной, если новый препарат:

- более эффективен, чем известные препараты аналогичного действия;
- обладает лучшей переносимостью, чем известные препараты (при одинаковой эффективности);
- эффективен в тех случаях, когда лечение известными препаратами безуспешно;
- более выгоден экономически;
- имеет более простую методику лечения;
- имеет более удобную лекарственную форму;
- при комбинированной терапии повышает эффективность уже существующих ЛС, не увеличивая их токсичности.

Из всех ЛС, получивших разрешение на разработку, только около 8% в конце концов будут допущены к реализации на рынке сбыта медицинских препаратов. Это связано с тем, что потенциал лекарства-кандидата может истощиться на любой фазе испытаний.

Фаза III клинических испытаний может иногда подразделяться на фазы а и б. Исследования, относящиеся к **фазе IIIa**, проводятся после того, как была доказана эффективность ЛС, но перед подачей отчетов в регулятивные органы. Эти клинические испытания проводятся на конкретных группах пациентов, для лечения которых предназначено данное ЛС (например, испытания антибиотика на детях). Фаза IIIa клинических исследований предназначена для получения дополнительной информации о без-

опасности и эффективности ЛС в сравнительно больших группах пациентов как при контролируемых, так и неконтролируемых клинических исследованиях. Эти испытания также проводятся в подгруппах пациентов с одной патологией или при определенных условиях, которые диктуются типом ЛС и исследуемого заболевания. Фаза IIIa обеспечивает большим количеством информации, необходимой для маркировки ЛС.

Данные, полученные в результате фазы IIIa клинических испытаний, могут также включать экономическую оценку методов лечения и оценку QoL. Эти данные, связанные с экономикой здравоохранения и фармакоэкономикой, могут быть полезны при принятии решений о включении ЛС в формулярный лист и перечень средств, отпускаемых бесплатно. Эти решения могут быть приняты сразу после получения одобрения на новый лекарственный препарат, особенно при установлении цен на него.

Исследования **фазы IIIb** представляют собой клинические испытания, проводимые перед получением одобрения на лекарственный препарат и его запуском в производство. Информация, полученная в этой фазе испытаний, может дополнить результаты или придать законченность начальным фазам исследований. Испытания в фазе IIIb также могут собрать данные фармакоэкономики, включая условия «реального мира», по которым оцениваются клинические, QoL и экономические показатели воздействия лекарственного препарата.

Во время проведения III фазы исследований уточняются особенности действия препарата и определяются относительно редко встречающиеся побочные реакции. Новое ЛС назначают больным, страдающим сопутствующими заболеваниями, получающим одновременно другие ЛС. Изучаются особенности действия препарата у больных с нарушением кровообращения, функции печени и почек, оценивается взаимодействие нового препарата с другими средствами.

Клинические испытания **IV фазы**, проводимые после того, как лекарственный препарат получил одобрение, часто называют постмаркетинговыми исследованиями.

Цель IV фазы — сбор различных подотчетных данных и хранение полученной информации.

Клинические испытания IV фазы проводятся после получения одобрения регулятивных органов на лекарственный препарат.

Мониторинг побочных реакций и выполнение других условий проведения исследования обеспечивают производителя и регулятивные органы текущими данными о лекарственном препарате. В результате безопасность и эффективность лекарства могут периодически подвергаться переоценке в соответствии с новыми данными по его применению. IV фаза исследований может быть использована для оценки следующих данных:

- различные дозировки лекарственного препарата;
- различные сроки лечения лекарственным препаратом;
- взаимодействие с пищей и/или другими лекарствами;
- сравнительный анализ других стандартных курсов лечения;
- дополнительные возрастные группы или другие типы пациентов;
- дополнительные данные, относящиеся к экономическим показателям и уровню качества жизни;
- изучение влияния отдаленного эффекта препарата на выживаемость (снижение или увеличение уровня смертности у пациентов, получающих данный препарат).

В клинические испытания IV фазы могут также входить дополнительные исследования, проведение которых является обязательным условием одобрения регулятивными органами лекарственного препарата. Их перечень обычно указывается в письменном уведомлении об одобрении. Другим важным аспектом IV фазы испытаний является обнаружение и определение ранее неизвестных или неправильно подсчитанных побочных эффектов лекарственного средства, а также факторов риска в общей популяции населения.

Таблица 3.1 дает общее представление о фазах клинических исследований, которые проходит ЛС, начиная с этапа его идентификации в качестве перспективного ЛВ и на протяжении всего процесса постмаркетинговых исследований.

Таблица 3.1

Краткое описание фаз клинических исследований

Фаза	Описание
Доклинические научные исследования	<i>Исследования:</i> Тестирование новых открытых веществ <i>in vitro</i> и на животных моделях. <i>Цель:</i> Оценка токсичности ЛС на животных и потенциальной мутагенности перед испытаниями на людях. Оформление документации, заявки для получения разрешения на испытания на людях
Фаза I	<i>Исследования:</i> Первые испытания ЛС на людях, обычно здоровых добровольцах. <i>Цель:</i> Обеспечить предварительную безопасность ЛС. Установить фармакокинетический профиль ЛС
Фаза II	<i>Исследования:</i> Испытания на больших группах людей, страдающих определенным заболеванием. <i>Цель:</i> Установить эффективность ЛС на пациентах с исследуемым заболеванием или синдромом. Оценить краткосрочную безопасность ЛС. Определить соответствующий уровень терапевтической дозировки
Фаза III	<i>Исследования:</i> Крупномасштабные клинические исследования на более больших группах с различной сопутствующей патологией, различного возраста и т. д. <i>Цель:</i> Получение данных о безопасности и эффективности ЛС с целью оценки показателя «риск/польза»
Фаза IV	<i>Исследования:</i> Постмаркетинговые. <i>Цель:</i> Выявление отличий нового ЛС от других препаратов его класса. Сравнение его эффективности по отношению к сходным ЛВ, уже реализуемым на рынке сбыта. Демонстрация его пользы с точки зрения экономики здравоохранения в условиях «реального мира»

3.3. ОСНОВЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинические исследования препарата, проводимые фармацевтическими компаниями, не могут

считаться законченными даже после того, как он будет одобрен регулятивными органами. Обычно первоначальное одобрение ЛС является лишь толчком к разработке новых рецептурных форм и дозировок. Это, в свою очередь, требует дополнительных клинических исследований, целью которых является поиск необходимых аргументов в пользу расширенного применения данного ЛС (IV фаза).

Руководителям различных органов здравоохранения в настоящее время требуются данные, демонстрирующие соотношение цена/качество или сравнение рыночной стоимости препарата и альтернативных курсов лечения.

В настоящее время правительства различных стран в сотрудничестве с представителями местной фармацевтической промышленности разрабатывают правила экономической оценки ЛС для производителей. Несмотря на различия в порядке ценообразования и компенсации затрат на ЛС в разных странах, эти разработки имеют некоторые общие черты. Наиболее важное свидетельство интереса к таким правилам — предоставление экономических данных для обоснования заявок на компенсацию затрат на ЛС. Для фармацевтической промышленности стало общим правилом предоставлять информацию не только о безопасности, эффективности и качестве новой продукции, но и о ее стоимости. В результате этого требования экономический анализ ЛС получил более широкое распространение. Таким образом, сегодня применение фармакоэкономических методов оценки различных подходов в лечении заболеваний представляет собой технологию, безусловное преимущество которой заключается в том, что выводы, полученные в таких исследованиях, основаны не только на результатах клинической эффективности, но и на основании их экономической целесообразности.

Экономические исследования должны играть существенную, а иногда определяющую роль в разработке формулярных списков и стандартов как обязательный инструмент экспертной оценки рынка лекарственных препаратов, особенно в условиях «жесткого лимита» денежных средств. Сложный комплекс проблем требует понимания и участия в их решении как администрации ме-

дицинских учреждений, так и каждого практикующего врача. Рассмотрение и учет результатов фармакоэкономических исследований в практике принятия решений способствовали бы обеспечению «прозрачности» этой процедуры, более внимательного и взвешенного отношения к полученным результатам.

Анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — СЕА) — один из видов полного экономического анализа, где одновременно оцениваются и стоимость, и результаты проводимого лечения. Этот вид исследования позволяет сравнить стоимостные аспекты фармакотерапии или других методов лечения именно в зависимости от результатов лечения, измеряемых в натуральных или физических единицах.

СЕА является одним из наиболее часто используемых и, возможно, наиболее полезным видом экономических исследований.

Проведение данного вида анализа позволяет оценить целесообразность той или иной терапии с позиции ее стоимости и степени влияния на состояние здоровья. Следует подчеркнуть, что все условия проведения исследований, описанные для выполнения анализа минимизации затрат, справедливы и для данного анализа.

Результаты проведенного анализа затратной эффективности помогают принимать решения по рациональному расходованию средств в здравоохранении, позволяют обосновать и объективировать процесс принятия решений¹.

При этом типе анализа можно оценить прирост финансовых затрат на единицу прироста эффективности проводимого лечения. Результат проводимой терапии может быть выражен в изменении числа приступов, продлении срока жизни, уменьшении количества дней нетрудоспособности, длительности бесприступного периода, числа благополучных исходов и др. Физические величины могут выражаться в снижении артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры и т. п. Анализ эффективности затрат оправдан в тех ситуациях, когда проводимая терапия вызывает изменение клинической картины заболевания, но не оказывает существенного влияния на качество жизни больного.

Для проведения СЕА необходимо четко представлять, какой параметр клинической картины,

адекватно отражающий эффективность терапии, вместе с экономическими затратами будет исследоваться. В табл. 3.2 приведены возможные клинические показатели, оценка которых представляется целесообразной при проведении анализа затратной эффективности при различных заболеваниях.

Таблица 3.2

Дизайн фармакоэкономических исследований

Область клинического применения	Исследуемый показатель эффективности
Лечение гипертонии	Снижение АД (в мм рт. ст.)
Лечение гиперхолестеринемии	Уменьшение фракций холестерина или липопротеидов низкой плотности (в %)
Лечение бронхиальной астмы	Уменьшение числа приступов или увеличение числа дней межприступного периода и показатель пикфлоуметрии
Лечение эпилепсии	Уменьшение числа приступов
Лечение пневмонии, других инфекций	Уменьшение числа дней лихорадки, нормализация показателей клинического анализа крови
Диагностика тромбозов эмболии легочной артерии	Число диагностируемых случаев

При проведении анализа затратной эффективности сравниваемые альтернативы, в отличие от анализа минимизации затрат, характеризуются большей или меньшей, но не эквивалентной эффективностью. Анализ минимизации затрат может проводиться при условии наличия четких доказательств одинаковой эффективности сравниваемых видов терапии. В связи с этим было предложено оценить степень целесообразности проведения анализа минимизации затрат (СМА), а не СЕА в зависимости от уровня достоверности клинических данных, т. е. пути получения информации о результатах сравнения клинической эффективности².

С этой точки зрения можно все данные литературы классифицировать с позиции их научной достоверности (табл. 3.3).

¹ Филипс С., Томпсон Г. Что такое затратная эффективность? // Клин. фармакол. и тер. — 1999. — № 1.

² Cook D. J., Guyatt G. H., Laupacis A., Sackett D. L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of anti-thrombotic agents // Chest. — 1992. — Vol. 102, suppl. 4. — P. 305S–311S.

Таблица 3.3

Степень достоверности используемых данных об эффективности терапии

Уровень доказательств	Источник получения результатов клинической эффективности	Степень целесообразности
I	Большие рандомизированные испытания с четкими результатами (низкая вероятность ошибки)	A
II	Малые рандомизированные испытания с не безусловными результатами (средний или высокий риск ошибки)	B
III	Нерандомизированные проспективные испытания	C
IV	Нерандомизированные ретроспективные испытания	D
V	Анализ историй болезни	E

Естественно, что степень A оказывается более предпочтительной и является единственно возможной для суждения об эффективности сравниваемых подходов и, соответственно, решения вопроса о необходимом виде экономического анализа.

Оценивая правомерность и возможность экстраполяции результатов исследований, опубликованных в литературе, следует взвесить, насколько сравнимы условия их проведения с теми, где эти результаты должны быть использованы. Важными представляются критерии включения пациентов, назначаемая терапия и т. д. Ответ на этот вопрос определяется двумя составляющими: приемлемость методологии исследования и возможность использования полученных данных для данной системы медицинского обслуживания.

Еще более сложная ситуация складывается при оценке результатов фармакоэкономических исследований антибактериальных препаратов. С одной стороны, и это типично для всех фармакоэкономических исследований, экономические условия, сложившаяся система здравоохранения и стоимости медицинских услуг, медикаментов в различных странах и регионах существенно отличаются друг от друга. С другой стороны, это связано с тем, что сама антибактериальная терапия имеет различную эффективность в связи с различными возбудителями и их чувствитель-

ностью к антибактериальным агентам. Именно это определяет, что экстраполирование данных фармакоэкономических исследований антибактериальных препаратов должно проводиться очень осторожно.

В том случае, когда достоверных данных об эквивалентной эффективности сравниваемых методов терапии нет, если сопоставление клинических результатов планируется проводить вместе с финансовыми затратами, необходимо говорить об анализе затратной эффективности, а не минимизации затрат. Все исследования, основанные на использовании ожидаемых величин (так называемый анализ *ex ante*), требуют проведения анализа затратной эффективности. А в той ситуации, когда в результате исследования удастся показать эквивалентную клиническую эффективность, изучение затратной эффективности, наоборот, принимает черты анализа минимизации затрат.

Так, анализируя смертность при ишемической болезни сердца (ИБС), СЕА должен соотносить различные подходы для снижения уровня атерогенных фракций липопротеидов, так как их снижение позволит повысить выживаемость больных с данным заболеванием, т. е., говоря языком фармакоэкономики, сохранить года жизни больного. Естественно, наиболее дешевый подход будет предпочтительным. Объект изучения — снижение смертности/сохранение лет жизни специфицирован, т. е. проводимый СЕА должен выявить подход с адекватными затратами, подразумевающий наиболее оптимальное соотношение стоимость/польза.

В то же время следует отметить, что в терапии хронических заболеваний на сегодня основная часть лекарственных препаратов позволяет в большей степени говорить о повышении качества жизни, а не ее длительности. Так, терапия сердечно-сосудистых и бронхолегочных, эндокринных и онкологических заболеваний является типичным примером таких состояний, когда качество жизни становится одним из определяющих факторов в комплексе лечебных мероприятий.

Одной из разновидностей СЕА является моделирующий анализ (см. ниже).

Анализ полезности затрат (*cost-utility analysis — CUA*) — это форма анализа, при которой

особое внимание уделено изменению качества жизни больного, определяемого той или иной программой лечения. При проведении СЕА оценивается стоимость на единицу клинического эффекта, при СUA — стоимость на улучшение состояния здоровья пациента, определяемое согласно проводимой программе исследования.

Понятие полезности затрат в фармакоэкономических исследованиях количественно отражает предпочтение больного или врача в отношении ожидаемых результатов проводимого лечения.

Наиболее часто единицами измерения в СUA, т. е. единицами измерения прироста в состоянии здоровья, являются количество приобретенных (или, дословно, выигранных) в результате лечения лет с сохраненным качеством жизни больного (quality-adjusted life year gained, QALY). QALY-анализ изучает влияние лечения на качество и длительность жизни больного (заболеваемость и смертность) независимо от характера медицинского вмешательства или вида заболевания. Можно сказать, что QALY представляет собой затраты на больного, обеспечивающие ему дополнительный год качественной жизни. С этих позиций можно говорить, что СUA относится к определенному типу СЕА, где стоимость терапии анализируется в денежном выражении, а результат оценивается по динамике качества жизни больного.

Ниже приведены некоторые состояния, при которых рекомендуется проведение СUA¹:

- Ситуации, когда здоровье-опосредованное качество жизни представляется важным результатом терапии, но абсолютно не влияющим на смертность (лечение артритов).
- Ситуации, когда здоровье-опосредованное качество жизни представляется важным результатом терапии, позволяющим избежать смертельный исход, но приводящим к значительному снижению качества жизни (коматозные состояния, больные после острого нарушения мозгового кровообращения, новорожденные с низкой массой тела).
- Заболевания, при которых лечение оказывает влияние и на смертность, и на качество жизни, — в этом случае возникает потребность суммарно оценить вклад выживаемости и из-

менение качества жизни как возможные результаты проводимой терапии.

- Ситуации, когда проведенные ранее исследования оценивали различные показатели клинической эффективности, что делало невозможным их сравнение. В таком случае проведение СUA позволит оценить значимость каждого из результатов и определить возможность сравнения того, что было невозможно ранее.

Состояния, когда проведение СUA не представляется целесообразным:

- В тех случаях, когда получены промежуточные результаты, т. е. курс лечения оказался недостаточно полным.
- В ситуациях, когда сравниваемые программы лечения оказались тождественны по различным существенным для больного показателям клинической эффективности, включая частоту побочных эффектов. В этом случае предпочтение следует отдать методу СМА.
- В случаях, когда новый тип терапии оказывается более эффективным и в то же время более дешевым (так называемый результат win-win). Дальнейший анализ не проводится.

При проведении СЕА оцениваемый результат терапии — единственный, специфический и четко определен программой исследования. Это, как уже указывалось выше, может быть уровень снижения АД, количество лейкоцитов и др. Как правило, выбираемый показатель должен наиболее полно отражать динамику клинической картины, однако это не всегда возможно. Клиническая картина может быть полиморфной, и анализ одного клинического параметра часто не является достаточным в оценке эффективности терапии. В то же время сравнение результатов различных СЕА, проведенных по разным программам, оказывается невозможным именно по причине сравнения различных параметров, некоторые из которых могут быть более важными и значимыми для данной конкретной ситуации. В этом случае следует отдать предпочтение СUA, при котором широкий спектр различных

¹ Drummond M. F., O'Brien B., Stoddart G. L., Torrance G. W. Methods for the economic evaluation of health care programmes. — Oxford University Press, 1997.

клинических показателей эффективности проводимой терапии сведен к одному, суммарному результату полезности данного лечения. Кроме того, CUA позволяет оценить значение различных результатов терапии и учитывать их при проводимом анализе как более «весомые» результаты¹.

При проведении CUA необходимо измерение полезности изменений состояния здоровья, представляющего интерес для исследователя. Для этого осуществляют несколько этапов²:

- Определение группы лиц для получения необходимых мнений и оценок о полезности изменений в состоянии здоровья и их предпочтений в отношении каждого из них.
- Определение представляющих интерес для исследования состояний здоровья, требующих изучения.
- Обобщение и анализ полученных данных исследования для определения шкалы количественной значимости каждого из анализируемых состояний здоровья.

При проведении SEA следует учитывать, что каждый спасенный год жизни оценивается всеми пациентами в равной степени. В то же время дискуссионным остается вопрос о сравнении сохраненного года жизни тяжелого онкологического больного и больного с бронхиальной астмой средней степени тяжести. Это связано с тем, что важность продления жизни в большей степени зависит от состояния здоровья пациента в конкретный исследуемый период. Именно поэтому CUA предпринимает попытку оценить количество сохраненных лет жизни у различного контингента больных. Результаты CUA выражаются как стоимость в рублях или долларах на каждый год с сохраненным качеством жизни больного.

QALY-анализ является стандартным анализом для сравнительного исследования различных альтернативных медицинских подходов и видов лекарственной терапии в лечебном процессе.

¹ Drummond M. F., O'Brien B., Stoddart G. L., Torrance G. W. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. — Oxford University Press, 1997.

² Torrance G. W., Boyle M. H., Horwood S. P. Application of multi-attribute utility theory to measure social preference for health states // *Oper. Res.* — 1992. — Vol. 310. — P. 1043–1069.

Анализ затрат и результатов (cost-benefit analysis — CBA) — тип анализа, изучающий стоимостную составляющую чистой прибыли, измеряемую в денежных единицах, или отношение цены к получаемой финансовой выгоде препарата либо изучаемого метода лечения. Таким образом, CBA позволяет сравнить исходную денежную стоимость и именно стоимостную составляющую результата лечения двух или более альтернативных вариантов, имеющих как одинаковую, так и различную эффективность. Например, предметом изучения CBA является решение вопроса о расширении внутривидеостационарной структуры или построении нового амбулаторного комплекса и аптеки для экономии суммарных расходов, используя эти структуры других стационаров. С момента начала оценки затрат и результата терапии в денежных единицах цель CBA сводится к выявлению наиболее благоприятной альтернативы с точки зрения соотношения стоимость/польза.

В то же время только использование высоких затратных технологий без соответствующей системы организации медицинской помощи может не обеспечить ожидаемых результатов. Например, в России имеются центры с уникальными возможностями по лечению рака. Там данные о послойной томографии передаются на другой компьютер, где рассчитываются поля облучения, доза, экспозиция воздействия, и компьютер автоматически управляет пучками облучения таким образом, чтобы обеспечить замыкание на облучаемом месте. Однако эффективность этой технологии близка к нулю, поскольку на местах выявляемость опухолей такова, что в эти центры в основном поступают пациенты с запущенными случаями на III–IV стадии. Значит, проблема не только в технологиях, но и в организации профилактической и лечебной помощи на всех уровнях ее оказания: первичная профилактика (сохранение и развитие условий, способствующих здоровью, предупреждение действия негативных факторов, в том числе факторов риска, на здоровье), вторичная профилактика (возможно раннее обнаружение заболеваний, лучше на доонкологическом уровне), самообследование и самопомощь, первичная медицинская помощь (на уровне врача общей практики и его служб),

специализированная амбулаторная помощь, стационарная помощь (общего типа и специализированная), реабилитация¹.

Одним из путей определения, какое направление инвестиций представляется наиболее предпочтительным, мог бы быть анализ стоимости и затрат различных методов организации помощи и приобретения дорогостоящего оборудования.

СВА подразумевает, что ограниченные ресурсы, выделяемые на здравоохранение, определяют последовательный поиск наиболее оптимальной альтернативы, обеспечивающей максимальный эффект сохранения и «возвращения» средств на каждый потраченный рубль или доллар. Ограничение использования СВА состоит в том, что оценка его результатов возможна лишь в денежных единицах. В то же время другие результаты терапии, такие как сохранение жизни (предотвращение смерти) и сохранение лет жизни, трудно представить в денежном эквиваленте. И даже когда это можно как-то оценить, то полученные результаты могут стать предметом внимания социальной и этической критики.

В отличие от СЕА, при проведении СВА подразумевается, что альтернатива терапии должна быть специфицирована в смысле ожидания снижения стоимости проводимого лечения.

В чем разница между анализом экономической эффективности (анализ затратной эффективности — СЕА) и анализом экономической прибыли (анализ затрат и последствий — СВА)? И СЕА, и СВА могут быть классифицированы как полная экономическая оценка того или иного метода лечения (препарата). Тем не менее СВА рассчитан на более широкую перспективу, чем СЕА, так как он включает все возможные расходы и прибыли в программе здравоохранения. Цель СВА — не просто выяснить, какой метод является с экономической точки зрения более целесообразным при достижении данной цели, но и установить, должны ли мы пытаться достичь этого результата в принципе и существуют ли иные, радикально отличающиеся методы, с помощью которых его можно достичь.

Например, применение СЕА к профилактическому использованию антибиотиков в хирургии может способствовать их ограничению в послеоперационный период и рекомендовать их в пред- и интраоперационный периоды. Применение СВА может быть расширено почти до неопределенности и отвечать на вопросы о том, следует ли вообще проводить хирургическое лечение и не будет ли целесообразнее использовать данные финансовые ресурсы на другие медицинские программы (например, профилактику, скрининговые исследования) или, даже, на другие глобальные цели помимо здравоохранения в интересах государства (например, на образование или национальную оборону).

Проще говоря, СЕА является средством, которое помогает врачу или финансовому администратору решить вопрос о наилучшем использовании средств, находящихся в их распоряжении. СВА — средство, которое помогает лицам, принимающим стратегические решения, решать вопрос о распределении ресурсов в целом.

Cost-consequence analysis (ССА) — это последовательный тип анализа, который применяется значительно реже и подразумевает максимум внимания на лицо, ответственное за принятие решения. Стоимость и важность препарата сравниваются с одним или более аналогами, что последовательно вносится в специальную форму, где учитываются стоимость препарата, стоимость стационарного лечения, другие формирующие стоимость статьи, серьезные и незначительные побочные эффекты. Значимость каждого из изучаемых факторов анализируется и суммируется после исследования.

Следует однако, заметить, что никакой анализ не предлагает готовых решений: он, скорее, предоставляет информацию, которая помогает менеджеру, финансовому директору или другому лицу, ответственному за принятия решений.

3.4. ПЛАЦЕБО В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ПРИ ИСПЫТАНИЯХ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

Латинский термин «placebo» означает нравиться, доставлять удовольствие. В медицине плацебо представляет собой индифферентное вещество,

¹ Комаров Ю. М. Здравоохранение США: уроки для России. — М.: НПО «Медсоцэкономинформ» МЗ РФ, 1998.

используемое при научной оценке действия лекарств (под видом нового препарата). Приятный эффект плацебо связан с психологическим действием на больного. В клинической практике плацебо иногда назначают больным с неглубокими нарушениями психики, ошибочно считающим, что симптомы их болезни имеют органическую основу. Плацебо можно назначать и неизлечимым больным для повышения их настроения. Врач должен понимать, что его отношение к лечению влияет на результат: энтузиазм и вера в успех могут усилить терапевтический эффект, скептицизм — наоборот, ослабить. Больного, реагирующего на введение плацебо, называют плацебореактором. Лица, реагирующие на плацебо, склонны верить в чудеса, социально активны, менее честолюбивы и самоуверенны, остро ощущают свою индивидуальность и более невротичны, чем не реагирующие на плацебо. К плацебо чувствительно около 35 % больных с органическими заболеваниями и 40 % больных с функциональными расстройствами.

Значение впечатления, которое производит на больного врач, хорошо известно из истории, по опыту Г. А. Захарьина (1829–1897). Этот выдающийся врач использовал следующую обстановку во время консультаций состоятельных пациентов. После осмотра профессор в одиночестве в специальной затемненной комнате обдумывал диагноз и лечение. В это время в доме должна была сохраняться полная тишина. Впечатление от такой консультации на больного и его близких благоприятно отражалось на результатах лечения и позволяло Григорию Антоновичу добиваться поразительных успехов.

Эффективность новых лекарств обычно сравнивают с плацебо в сопоставимых группах больных по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания. Лечение в обеих группах проводят одновременно двойным слепым методом. При этом не только больной, но и лечащий врач не знают, получает ли пациент испытываемый препарат или плацебо (полную информацию имеет лишь третье лицо). Двойной слепой метод позволяет исключить влияние предвзятости на результаты лечения, так как врач не только не может оказывать психологическое воздействие на больного, но и недостаточно объективно оце-

нивать эффект терапии. Применение плацебо не всегда необходимо, а иногда и неэтично, например когда больных недопустимо лишать эффективного лечения. При туберкулезе больные группы сравнения получают наиболее эффективные из уже применяемых препаратов. Использование плацебо в контролируемых клинических испытаниях всегда ставит перед врачом этические проблемы. Современные требования к проведению клинических испытаний (GCP) включают в себя обязательное соблюдение этических норм, к которым помимо решения этического комитета о проведении испытания относится и информированное согласие больного. Однако последнее, как показывают некоторые исследования, может повлиять на результат испытания. Если при применении плацебо отмечается ухудшение состояния, больного следует вывести из исследования или перевести на активное лечение в рамках того же испытания.

Плацебо-реакции давно используются в медицине. Когда врач или кто-либо из близких проявляет внимание и заботу о больном, тому нередко становится лучше. Это влияние, несомненно, сохраняет свое значение и сейчас, несмотря на большие достижения медицины, хотя нередко создает обманчивые впечатления и иллюзии об эффективности некоторых новых методов лечения. Примером таких иллюзий может быть быстрое улучшение, наступающее у больного вирусной инфекцией под влиянием антибиотика. Вероятность эффекта плацебо всегда следует учитывать, когда нет полной уверенности в точности диагноза. Такая ситуация встречается почти у 50 % больных в общей практике. Так, в группе больных, у которых убедительных данных за определенное заболевание в момент обращения не выявлено, применение плацебо в 80 % случаев привело к улучшению.

В большинстве развитых стран после Второй мировой войны отмечено увеличение числа лиц с различными психическими нарушениями и связанными с ними болезненными проявлениями. У них же довольно часто наблюдается эффект плацебо любого лечения. Появился даже термин «временно зависимые больные» — больные, для которых важен сам факт встречи с врачом и его осмотра, а также предписание какой-

либо терапии. Когда некоторым таким больным было объявлено, что им не требуется лечение, эффект в целом не отличался от такового у пациентов, которым проводилась симптоматическая терапия. По-видимому, у многих таких больных применение плацебо может быть более безопасным и даже эффективным, чем назначение активных средств. Однако чаще всего врачи не склонны использовать плацебо, расценивая такое лечение как шарлатанство.

Плацебо-эффект может быть вызван любым контактом врача с больным. Доверие больного к врачу зависит не только от его слов, но и от внешнего вида, манеры общения, а также других, в сущности мало изученных факторов. Разные люди обладают различной способностью к общению. Некоторые считают, что более мягкие по характеру и доверчивые врачи исцеляют лучше, чем категоричные и резкие. Эффект плацебо обычно отсутствует у консервативных лиц, подозрительных и недоверчивых. Наиболее выраженный эффект плацебо наблюдают при инъекционном пути введения. Он зависит от внешнего вида и цвета таблеток. При исследовании анальгетического эффекта таблеток плацебо в зависимости от их цвета он уменьшался в следующей последовательности: красные, голубые, зеленые, желтые. Как и активные лекарства, плацебо может вызывать субъективные побочные реакции: слабость, головную боль, сухость во рту, запор, импотенцию.

Проведено исследование значимости так называемых положительных и отрицательных консультаций у больных с функциональной патологией. В первом случае больному говорили, что у него нет серьезного заболевания и в ближайшее время ему станет лучше; во втором — сообщали, что характер болезни не совсем ясен. В обеих группах одним больным назначали плацебо, другим прием лекарств не рекомендовали. Выздоровление наступало значительно чаще и быстрее в первой группе больных; в обеих группах не было различий в эффекте лечения между больными, получавшими плацебо и не получавшими никакого препарата. Сделан вывод, что в повседневной практике плацебо-эффект встречается довольно часто и во многом зависит от личности врача.

В излечении болезни играют роль три фактора: свойства организма, нацеленные на выздоровление, специфические эффекты фармакологического и физического вмешательства, неспецифическое воздействие врачевания. При клинических испытаниях новых препаратов обычно сравнивают две группы больных, у которых естественное течение болезни и неспецифические эффекты терапии были бы приблизительно равноценны. При назначении активного лечения одной группе и плацебо — другой различия приписывают специфическому эффекту терапии. Важные достижения в оценке эффективности многих лекарств за последние 40 лет получены этим методом.

Однако разделение процесса излечения на три компонента в значительной степени условно; специфический и неспецифический эффекты активно взаимодействуют. Чтобы точнее оценить специфический эффект, важен дизайн исследования, который должен максимально учитывать характер патологии.

При оценке адекватности дизайна плацебо-контролируемых исследований обращают внимание на следующие моменты:

- четкость критериев включения больных в исследование (диагностические критерии, продолжительность и тяжесть заболевания, предшествующее лечение);
- количество больных;
- процедура рандомизации;
- критерии оценки эффективности;
- другие лечебные мероприятия;
- двойной слепой метод;
- возможность проверки и воспроизведения результатов на основании представленных данных.

Различия в анальгезирующем эффекте напроксена и плацебо были выше у больных, не дававших информированного согласия, которое снижало терапевтический эффект напроксена. При различных схемах применения налоксона для обезболивания стоматологической операции констатировали, что неспецифический эффект мог перевести специфический эффект из позитивного в отрицательный. Взаимодействие между специфическими и неспецифическими факторами в патологии может быть достаточно сложным.

Терапевтический эффект может быть связан и с воздействием на индивидуальные механизмы саногенеза. Учет при разработке дизайна исследования влияния препарата на возможные неспецифические механизмы выздоровления входит в задачу исследователя. Поэтому важно, чтобы исследователь обладал большими представлениями в области той патологии, лечение которой он изучает, т. е. был квалифицированным специалистом соответствующего профиля.

При двойных слепых испытаниях психотропных средств величина плацебо-эффекта в большей степени зависит от личности и, особенно, энтузиазма врача, проводящего исследование. Полагают, что часто имеет место недостаточная диагностика и лечение депрессивных состояний.

Это связано с тем, что больные неполно информируют врача о своих страхах и состоянии дистресса, а врачи мало интересуются этими обстоятельствами. Все это способствует использованию «нечистого» плацебо в виде субтерапевтических доз антидепрессивных средств.

Хирургическое вмешательство также обладает плацебо-эффектом, который может быть связан с ожиданием результата операции, окружающей обстановкой, личностью хирурга или анестезиолога, их уверенностью в исходе операций.

В некоторых случаях применение плацебо практически исключено. Это касается, например, исследования эффекта иммуноглобулинов у больных тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями.

4

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Фармакодинамика — раздел фармакологии, изучающий совокупность эффектов лекарственных средств и механизмы их действия.

4.1. ВИДЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Этиотропная терапия направлена на устранение причины болезни, например применение противомикробных средств при инфекционных заболеваниях или антидотов при отравлениях токсичными веществами.

Патогенетическая терапия направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни. Большинство лекарственных препаратов оказывает именно патогенетическое действие — гипотензивное, антиаритмическое, противовоспалительное, психотропное и т. д.

Симптоматическая терапия направлена на устранение или уменьшение отдельных проявлений болезни. К симптоматическим средствам можно отнести обезболивающие препараты, не влияющие на причину или механизм развития болезни. Однако в некоторых случаях (например, при инфаркте миокарда) они могут существенно влиять на течение патологического процесса, по сути оказывая патогенетическое действие.

Заместительная терапия проводится при недостаточности естественных биологически активных веществ. К средствам заместительной терапии относят ферментные препараты, гормоны и их аналоги, витамины, которые, не устраняя причины заболевания, могут обеспечить нормальную жизнедеятельность организма в течение многих лет. Например, препараты инсулина не влияют на выработку инсулина в островках поджелудочной железы, но при условии постоянного введения в течение всей жизни больного обеспечивают нормальный обмен углеводов в его организме.

Профилактическая терапия проводится для предупреждения заболеваний. К профилактическим средствам относят некоторые противовирусные, дезинфицирующие препараты, вакцины, сыворотки и т. д.

4.2. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Подавляющее большинство ЛС оказывает лечебное действие путем изменения деятельности физиологических систем клеток, которые вырабатывались у организма в процессе эволюции. Под влиянием ЛВ в организме, как правило, не

возникает новый тип деятельности клеток, лишь изменяется скорость протекания различных естественных процессов. Торможение или возбуждение физиологических процессов приводят к снижению либо усилению соответствующих функций тканей организма.

Лекарственные средства могут действовать на специфические рецепторы, ферменты, изменять трансмембранный потенциал клеток или прямо взаимодействовать с веществами клеток.

Действие на специфические рецепторы. Рецепторы клеток — это макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям. Взаимодействие химических веществ с рецептором приводит к биохимическим и физиологическим изменениям в клетках и организме в целом, которые выражаются тем или иным клиническим эффектом.

Препараты, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов, называют *агонистами*, а вещества, препятствующие действию специфических агонистов, — *антагонистами*. Антагонизм может быть конкурентным и неконкурентным. В первом случае ЛВ конкурирует с естественным регулятором — медиатором за места связывания в специфических рецепторах. Блокада рецептора, вызванная конкурентным антагонистом, может быть устранена большими дозами вещества агониста или естественного медиатора.

Разнообразные рецепторы разделяют по чувствительности к естественным медиаторам и их антагонистам. Например, чувствительные к ацетилхолину рецепторы называют холинергическими, чувствительные к адреналину — адренергическими. По чувствительности к мускарину и никотину холинергические рецепторы подразделяются на мускаринчувствительные (М-холинорецепторы) и никотинчувствительные (N-холинорецепторы). М-холинорецепторы неоднородны, выделяют разные подтипы — M_1 и M_2 , их отличие заключается в чувствительности к различным антагонистам. Известны различные типы адренергических рецепторов — α и β , а среди них разные подтипы — α_1 и α_2 , β_1 и β_2 , выполняющие разные функции в клетках. Выделяют также гистаминовые (H_1 и H_2), дофаминовые,

серотониновые, опиатные (энкефалиновые), пуриновые, глюкокортикоидные рецепторы, а в последние годы описаны рецепторы к ангиотензину II — AT_1 и AT_2 . Большинство из них представляет собой мишень для действия ЛС. При этом важно знать характер взаимодействия лекарства с рецептором (агонизм или антагонизм) и силу связывания с рецептором, которая определяет длительность и обратимость эффекта. Следует учитывать, что количество рецепторов и их чувствительность непостоянны и неодинаковы и зависят от многих факторов (возраст, патологический процесс, повреждение тканей и др.), а также от влияния самих лекарственных препаратов. Так, количество рецепторов может уменьшаться при использовании препаратов-агонистов, что сопровождается ослаблением эффекта (толерантностью). Количество рецепторов может увеличиваться под воздействием препарата-антагониста, клинически это может проявляться развитием синдрома отмены после резкого прекращения введения препарата.

Влияние на активность ферментов. Некоторые ЛС повышают или угнетают активность специфических ферментов — мембранных или внутриклеточных. Наибольшее значение в обеспечении функций клеток выполняет универсальная аденилатциклазная система, и многие препараты оказывают свое действие через активность ферментов аденилатциклазы или фосфодиэстеразы, регулирующих уровень внутриклеточного цАМФ. Лекарственные средства могут стимулировать или ингибировать ферменты клеток, взаимодействовать с ферментами с разной силой обратимо или необратимо, что характеризует выраженность и продолжительность фармакологического эффекта.

Физико-химическое действие на мембраны клеток заключается в изменении трансмембранного электрического потенциала вследствие влияния на трансмембранный ионный транспорт. Это имеет значение для деятельности клеток нервной и мышечной систем, при этом нарушается проведение нервных импульсов через клетки, подавляется электрическая активность. Так действуют антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза и местные анестетики.

Прямое химическое взаимодействие (цитотоксическое). ЛС могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами внутри клеток или внутриклеточными структурами, приводя к нарушению жизнедеятельности клеток. Таким свойством обладают антибиотики и некоторые антибактериальные химиопрепараты, цитостатики.

Действие ЛС может быть не связано с изменением функций клеток. Примером может служить нейтрализация соляной кислоты антацидными средствами или действие масляных слабительных.

Избирательность действия лекарственных средств. Обычно ЛС предназначено для лечения одного или очень ограниченного числа заболеваний либо симптомов. Однако следует помнить, что практически нет лекарственных препаратов, оказывающих абсолютно избирательное действие на тот или иной рецептор, орган или патологический процесс. Каждый препарат имеет более или менее широкий спектр действия и может вызывать ряд желательных или нежелательных реакций. Например, морфин обладает выраженной анальгетической активностью и относится к группе наркотических анальгетиков. Вместе с тем он угнетает дыхание, подавляет кашлевой рефлекс, оказывает седативное, антидиуретическое действие, вызывает запор, бронхоспазм, высвобождение гистамина и т. д. Очевидно, чем выше избирательность действия ЛС, тем оно лучше.

Вещества с низкой избирательностью действия оказывают влияние на многие ткани, органы и системы, вызывая большое число побочных реакций. Так, противоопухолевые средства, действуя на быстро делящиеся клетки, повреждают не только ткань опухоли, но и костный мозг, эпителий кишечника. Однако имеются и препараты с относительно высокой избирательностью действия (блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, β_1 - и β_2 -адреноблокаторы).

Избирательность действия лекарственного препарата зависит от его дозы. Чем выше доза препарата, тем менее избирательным он становится. Это относится и к синтетическим веществам, и к продуктам животного и растительного происхождения. Например, антидиуретический

гормон (АДГ) гипофиза регулирует содержание жидкости в организме, оказывая влияние на реабсорбцию воды в почках. Однако в больших дозах вазопрессин может вызывать спазм кровеносных сосудов, в том числе коронарных, и даже смерть больного.

Опасность передозировки зависит от терапевтического индекса или широты терапевтического действия, которую определяют в экспериментах на животных. Этот показатель представляет собой отношение средней токсической дозы к средней эффективной дозе или средней летальной дозы к средней эффективной дозе. Для препаратов, имеющих несколько показаний к применению, определяют не один терапевтический индекс. Например, терапевтический индекс ацетилсалициловой кислоты при ее использовании для лечения головной боли значительно больше такового при применении препарата в артрологии. Широта терапевтического действия характеризует безопасность применения препарата у большинства больных, но этот показатель непригоден для больных с повышенной чувствительностью к препарату. Для предупреждения его токсического действия необходимо учитывать особенности организма больного, назначать ЛС в возможно низких, но достаточных для получения терапевтического эффекта дозах, внимательно наблюдать за действием препарата и его переносимостью.

4.3. ДОЗИРОВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Действие ЛС в большой степени определяется их дозой — количеством вещества, предназначенного на один прием (разовая доза). От дозы препарата зависит не только эффективность лечения, но и безопасность больного. Еще в конце XVIII в. W. Withering писал: «Яд в малых дозах — лучшее лекарство; полезное лекарство в слишком большой дозе — яд». Это высказывание особенно актуально в наше время, когда в медицинской практике применяются чрезвычайно активные средства, дозы которых измеряются микрограммами. Даже небольшая передозировка таких препаратов может привести к тяжелым последствиям. В то же время для некоторых больных

средние терапевтические дозы недостаточны, а увеличение дозы сопровождается появлением желаемого действия без побочных реакций. Индивидуальная чувствительность к лекарственному препарату зависит от возраста, пола, массы тела, скорости метаболизма, состояния желудочно-кишечного тракта, кровообращения, печени, почек, лекарственной формы препарата, пути введения, состава и количества пищи, одновременного применения других препаратов и т. д. Если возникает необходимость быстро создать высокую концентрацию ЛВ в организме, то первая доза (ударная) превышает последующие. При повторном применении ЛС действие их может увеличиваться или уменьшаться.

Увеличение эффекта препарата, как правило, связано с кумуляцией ЛВ, т. е. его накоплением в организме. Кумуляция характерна для длительно действующих препаратов, которые медленно выводятся из организма. К ним относят, например, сердечные гликозиды из группы наперстянки. Накопление ЛВ при его длительном применении может привести к возникновению токсических эффектов. Для их предотвращения необходимо постепенно уменьшать дозу, увеличивать интервалы между приемами или делать перерывы в лечении.

Усиление действия веществ (особенно белковой природы) при повторном применении может быть результатом повышения чувствительности к ним организма — сенсбилизации.

При применении некоторых препаратов (гипотензивные, анальгетирующие, слабительные средства и т. д.) их эффективность может снижаться. Привыкание к действию лекарственных средств может быть связано с уменьшением его всасывания, увеличением скорости биотрансформации и выведения, а также со снижением чувствительности рецепторов. В случае применения противомикробных средств привыкание развивается в результате развития устойчивости микроорганизмов. При привыкании дозу препарата необходимо увеличить или одно вещество заменить другим.

Возрастные особенности дозировки ЛВ. У взрослых коррективка дозировок ЛВ в зависимости от возраста, как правило, не проводится. Коррективка может быть нужна при

беременности, сопутствующих заболеваниях, включая ожирение, приеме других ЛВ, включая пероральные гормональные средства и витамины. Также коррективка может потребоваться в зависимости от пола и занятий спортом, однако данный вопрос практически не изучен в литературе.

Новорожденные характеризуются недостаточно развитыми системами элиминации ЛВ (включая системы метаболизма ЛВ в печени). Кроме того, у них низкая масса тела и небольшой объем распределения ЛВ. Поэтому у новорожденных достаточно легко можно вызвать передозировку ЛВ. С другой стороны, ряд ЛВ попадает в организм человека в виде пролекарств, которые сами не обладают биологической активностью или имеют низкую активность, а приобретают ее при метаболизме ферментами печени. Назначение таких ЛВ новорожденным не имеет смысла.

Следует иметь в виду, что в организм новорожденного многие ЛВ могут попасть от матери: через плаценту при внутриутробном развитии и при кормлении грудью. При этом ЛВ в безопасной дозировке для матери могут попасть в организм новорожденного в чрезвычайно высоких концентрациях.

Во многом вопросы рационального подбора дозировок ЛВ для новорожденных остаются открытыми. С одной стороны, имеется ограниченный перечень ЛВ, которые регулярно применяются у больших групп новорожденных. С другой стороны, вызывает большие сомнения этичность проведения полномасштабных клинических испытаний ЛВ на новорожденных.

У детей коррективку назначения ЛВ проводят в зависимости от поверхности тела или его массы. Для большинства ЛВ эмпирические формулы выглядят следующим образом:

$$\text{Детская дозировка} = 1,4 \frac{\text{Поверхность тела, м}^2}{1,8 \text{ м}^2} \times \\ \times \text{ Взрослая дозировка.}$$

$$\text{Детская дозировка} = 1,4 \left[\frac{\text{Масса тела, кг}}{70 \text{ кг}} \right]^{0,7} \times \\ \times \text{ Взрослая дозировка.}$$

Необходимо отметить, что при вычислении дозировки на 1 кг массы тела у детей она окажется

ся выше, чем у взрослых. Это связано с диспропорциональным изменением поверхности тела по отношению к массе, в то время как клиренс изменяется пропорционально поверхности тела. Между тем именно клиренс определяет скорость выведения ЛВ из организма, т. е. от клиренса зависит дозировка ЛВ.

Пожилые лица характеризуются прогрессирующим снижением клиренса, даже если у них нет почечной недостаточности. Поэтому пожилым пациентам снижают дозировку ЛВ по сравнению со взрослыми. Фактически пожилым лицам необходимо порядка 70% взрослой дозировки ЛВ. Поскольку пожилым пациентам обычно назначают стандартную взрослую до-

зировку, у них достаточно часто наблюдаются передозировки ЛВ.

Начиная с возраста 2 лет, индивидуальная дозировка ЛВ может быть вычислена по следующим эмпирическим формулам:

мужчины

$$\text{Дозировка} = \frac{(140 - \text{возраст, лет})(\text{масса тела, кг})^{0.7}}{1370} \times \\ \times \text{Стандартная дозировка};$$

женщины

$$\text{Дозировка} = \frac{(140 - \text{возраст, лет})(\text{масса тела, кг})^{0.7}}{1660} \times \\ \times \text{Стандартная дозировка}.$$

5

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Фармакокинетика — раздел клинической фармакологии, предметом которого является изучение процессов всасывания, распределения, связывания с белками, биотрансформации и выведения ЛВ. Ее развитие стало возможным благодаря разработке и внедрению в практику высокочувствительных методов определения содержания ЛВ в биологических средах газожидкостной хроматографии, радиоиммунных, ферментно-химических и других методов, а также методов математического моделирования фармакокинетических процессов. Фармакокинетические исследования проводятся специалистами в области аналитической химии, провизорами, фармацевтами, биологами, но результаты могут быть очень полезны для врача. На основании данных о фармакокинетике того или иного препарата определяют дозы, оптимальный путь введения, режим дозирования препарата и продолжительность лечения. Регулярный контроль содержания ЛС в биологических жидкостях позволяет своевременно корригировать лечение. Знание основных принципов фармакокинетики, умение ими пользоваться на практике приобретают особое значение в случаях, когда неясны причины неэффективности лечения или

плохой переносимости больным лекарственного препарата, при лечении больных, страдающих заболеваниями печени и почек, при одновременном применении нескольких ЛС и др. Фармакокинетические исследования необходимы при разработке новых препаратов, их лекарственных форм, а также при экспериментальных и клинических испытаниях ЛС.

5.1. ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Процессы, происходящие с ЛС в организме, могут быть описаны с помощью ряда параметров.

Константы скорости элиминации (K_{el}), абсорбции (K_a) и экскреции (K_{ex}) характеризуют соответственно скорость исчезновения препарата из организма путем биотрансформации и выведения, скорость поступления его из места введения в кровь и скорость выведения с мочой, калом, слюной и др.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) — время, необходимое для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови, зависит от константы скорости элиминации ($T_{1/2} = 0,693/K_{el}$).

Кажущаяся начальная концентрация (C_0) — концентрация препарата, которая была бы достигнута в плазме крови при внутривенном его введении и мгновенном распределении по органам и тканям.

Равновесная концентрация (C_{ss}) — концентрация препарата, которая установится в плазме крови при поступлении препарата в организм с постоянной скоростью. При прерывистом введении (приеме) препарата через одинаковые промежутки времени в одинаковых дозах выделяют максимальную ($C_{ss_{max}}$) и минимальную ($C_{ss_{min}}$) равновесные концентрации.

Объем распределения (V_d) препарата характеризует степень его захвата тканями из плазмы крови и описывается формулой: $V_d = D/C_0$ — условный объем жидкости, в котором нужно растворить всю попавшую в организм дозу препарата (D), чтобы получилась концентрация, равная кажущейся начальной концентрации в сыворотке крови (C_0).

Общий клиренс препарата (Cl_t) характеризует скорость очищения организма от лекарственного препарата. Выделяют почечный (Cl_r) и внепочечный (Cl_{er}) клиренсы, которые отражают выведение ЛВ соответственно с мочой и другими путями (прежде всего с желчью). Общий клиренс является суммой почечного и внепочечного клиренса.

Площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) — площадь фигуры, ограниченной фармакокинетической кривой и осями координат ($AUC = C_0/K_{el}$). Величина AUC связана с другими фармакокинетическими параметрами — объемом распределения, общим клиренсом. При линейности кинетики препарата в организме величина AUC пропорциональна общему количеству (дозе) препарата, попавшего в системный кровоток. Часто определяют площадь под частью кривой (от нуля до некоторого времени t); этот параметр обозначают AUC_t , например, площадь под кривой от 0 до 24 ч — AUC_{24} .

Абсолютная биодоступность (f) — часть дозы препарата (в %), которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения, равна отношению AUC после введения исследуемым методом (внутри, в мышцу и др.) к AUC после внутривенного введения. *Относитель-*

ную биодоступность определяют для сравнения биодоступности двух лекарственных форм для внесосудистого введения. Она равна отношению $(AUC'/AUC) \times (D/D')$ после введения двух сравниваемых форм. *Общая биодоступность* — часть принятой внутрь дозы препарата, которая достигла системного кровотока в неизменном виде и в виде метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания в результате так называемого пресистемного метаболизма, или эффекта первичного прохождения.

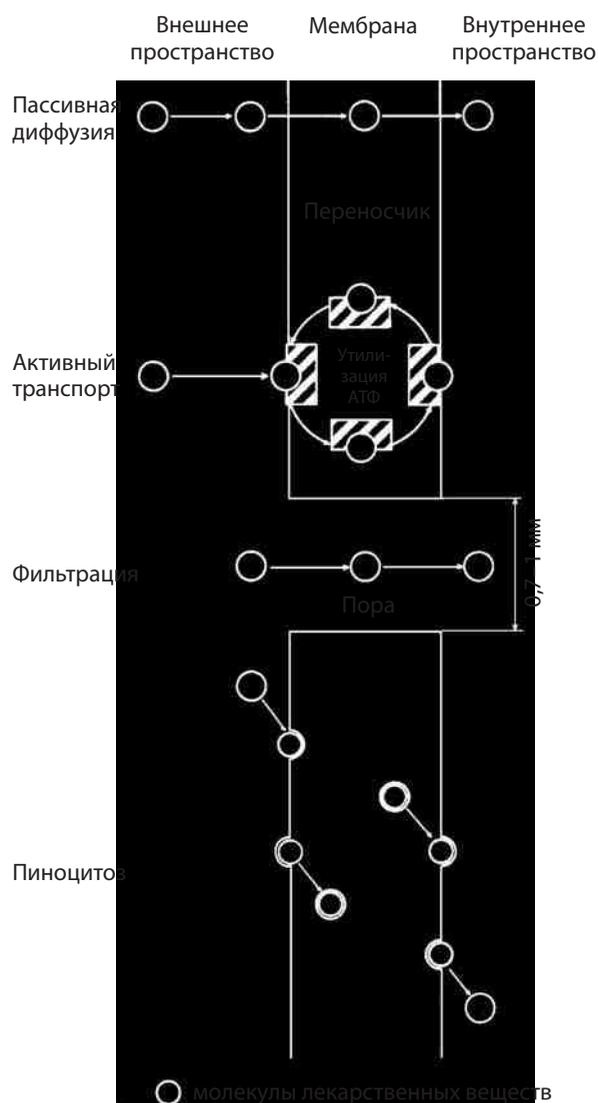


Рис. 5.1. Основные механизмы абсорбции лекарственных веществ

5.2. ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Всасывание — процесс поступления ЛВ из места введения в кровь. Всасывание зависит от пути введения и лекарственной формы, растворимости ЛС в липидах и скорости кровотока в месте введения. Естественно, что при внутривенном и внутриартериальном введении о всасывании говорить не приходится — ЛВ сразу и полностью попадает в системный кровоток.

Прохождение большинства лекарственных препаратов через слизистую оболочку пищеварительного тракта определяется их растворимостью в липидах и ионизацией. Основные механизмы всасывания: диффузия, свойственная растворимым в липидах ЛВ (липофильным); фильтрация, свойственная растворимым в воде ЛВ (гидрофильным); некоторые ЛС всасываются путем активного транспорта (рис. 5.1 и 5.2). При приеме ЛВ внутрь скорость их абсорбции отличается в различных отделах ЖКТ (табл. 5.1 и 5.2). Всасывание ЛВ, являющихся электролитами, зависит от степени их ионизации: диффузии подвергаются электролиты, находящиеся в недиссоциированном на ионы состоянии, дис-

социация на ионы прекращает процесс диффузии, но при этом возможно всасывание путем фильтрации. Поэтому степень и механизм всасывания для электролитов будут определяться рН среды, в которую они попадают. ЖКТ имеет значительную варибельность рН — от резко кислой в желудке (около 1,0–3,0) до слабощелочной в двенадцатиперстной кишке (5,0–6,0) и в кишечнике (около 8,0), что влияет на способность лекарств всасываться в разных отделах ЖКТ. Кислоты легче всасываются в желудке, а основания — в тонкой или толстой кишке. Под действием кислой среды желудка некоторые ЛС, например бензилпенициллин, могут разрушаться.

На лекарственные препараты оказывают также действие ферменты ЖКТ, которые способны инактивировать белки и полипептиды (адренокортикотропный гормон (АКТГ), вазопрессин, инсулин, гепарин и т. д.), а также некоторые другие вещества (прогестерон, тестостерон, альдостерон). Соли желчных кислот, в свою очередь, могут ускорить всасывание ЛС или замедлить его при образовании нерастворимых соединений.

На всасывание ЛВ влияет также моторика ЖКТ, объем и состав пищи, количество при-

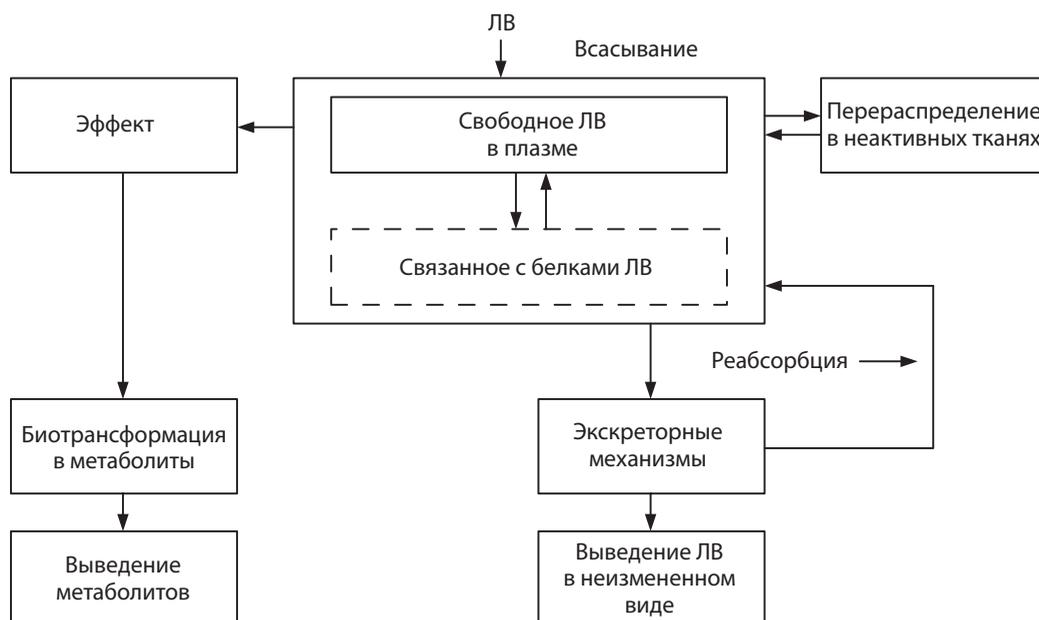


Рис. 5.2. Фармакокинетика лекарств

Таблица 5.1

Реакции, нарушающие всасывание в ЖКТ

Реакция	Препарат	Результат
Образование комплексов	Тетрациклин	Образование нерастворимых комплексов с ионами Ca^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+}
Конъюгация с сульфогруппой с глюкуроновой кислотой	Изопротеренол Салициламид	Потеря активности
Декарбоксилирование	Леводопа	Потеря активности
Гидролиз кислотный	Бензилпенициллин, эритромицин, дигоксин Аспирин	Потеря активности Образование активного метаболита — салициловой кислоты
ферментный	Пивампициллин Инсулин	Пролекарство, образование ампициллина Потеря активности
Окисление	Циклоспорин	Потеря активности
Влияние микрофлоры	Сульфасалазин	Пролекарство, образуется 5-аминосалициловая кислота
Адсорбция	Дигоксин	Адсорбция к холестирамину, комплекс не всасывается

Таблица 5.2

Влияние приема пищи на всасывание и биодоступность лекарственных средств

Биодоступность		Замедление всасывания
снижение	увеличение	
Амоксициллин	Алафосфин	Амоксициллин
Ампициллин	Дикумарол	Ацетилсалициловая кислота
Ацетилсалициловая кислота	Гидралазин	Ацетоминофен
Диметилхлортетрациклин	Гидрохлортиазид	Дигоксин
Доксициклин	Гризеофульвин	Препараты калия
Изониазид	Метопролол	Метронидазол
Леводопа	Пропоксифен	Нитрофурантоин
Нафциллин	Пропранолол	Сульфален
Окситетрациклин	Фенитоин	Сульфаметопиридазин
Пивампициллин		Сульфадимезин
Рифампицин		Хинидин
Тетрациклин		Цефалексин
Сульфадиметоксин		Цефаклор
Сульфален		Цефрадин
Фенацетин		Эритромицин
Феноксиметилпенициллин		
Фуросемид		
Цефалексин		
Эритромицин		

нимаемой жидкости, интервал времени между едой и приемом препаратов. Так, молоко нарушает всасывание тетрациклинов, ампициллина и амоксициллина.

Процесс всасывания лекарств характеризуется двумя параметрами: полнота всасывания — количество всосавшегося ЛВ (измеряемая в %)

и скорость всасывания — описывается временем достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови (T_{max}).

После прохождения через стенку желудка и/или кишечника лекарственный препарат поступает в портальный кровоток и печень. Некоторые ЛВ под влиянием ферментов печени под-

вергаются значительным изменениям (эффект первичного прохождения, *first pass metabolism*). Именно поэтому, а не вследствие плохой абсорбции для получения терапевтического эффекта дозы некоторых препаратов при приеме их внутрь должны быть значительно больше, чем при внутривенном введении. Биотрансформацию вещества при первичном прохождении через печень в процессе всасывания называют пресистемным метаболизмом. Интенсивность пресистемного метаболизма зависит от скорости печеночного кровотока. Наиболее важные лекарственные препараты, имеющие высокую степень пресистемного метаболизма, — антагонисты кальция, липофильные β -адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и др.

Лекарственные средства, имеющие высокий пресистемный метаболизм: 6-меркаптопурин, алпренолол, амитриптилин, верапамил, гидралазин, дезипрамин, декстропропоскифен, дигидроэрготамин, дилтиазем, доксорубицин, изисорбида динитрат, изопротеренол (изадрин), имипрамин, кетамин, лабеталол, лидокаин, лоркаинид, метопролол, морфин, налоксон, налтрексон, неостигмин, никардипин, никотин, нитроглицерин, нифедипин, папаверин, пентазоцин, пентоксифиллин, пропранолол, скополамин, тестостерон, фенацетин, хлорпромазин, цитарабин, энкаинид, эстрадиол.

Имеется несколько способов преодоления пресистемного метаболизма лекарств. Одни связаны с изменением режимов дозирования: увеличение разовой дозы препаратов и сокращение интервалов дозирования. Другим способом является создание пролекарств (например, ингибиторы АПФ — эналаприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, цилазаприл), которые подвергаясь пресистемному метаболизму превращаются в активные вещества, ответственные за дальнейшие эффекты в организме.

5.3. ОСНОВНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственное средство может быть введено в организм человека через кожу, в ЖКТ через рот или прямую кишку, в мышцу, вену и т. д.

(табл. 5.3). От пути введения ЛС во многом зависит возможность попадания его в место действия (например, в очаг воспаления), эффективность лечения. Различные пути введения имеют определенные преимущества и недостатки, знание которых необходимо для оптимального применения ЛС при различных патологических состояниях.

Таблица 5.3

Основные пути введения лекарств

Путь введения	Способ введения
Энтеральный	Внутрь (<i>per os</i>) Сублингвальный Буккальный Ректальный
Парентеральный	Внутривенный Внутриартериальный Внутримышечный Подкожный Ингаляционный Трансдермальный

Энтеральный путь. ЛС чаще всего вводят в желудочный тракт (через рот или прямую кишку). Достоинством этого пути является удобство применения (не требуется помощи медицинского персонала), а также сравнительная безопасность и отсутствие осложнений, характерных для парентерального введения. ЛС, вводимые энтерально, могут оказывать как местное (некоторые противомикробные, противогрибковые и противоглистные средства), так и системное действие.

Прием внутрь (*per os*). При лечении заболеваний внутренних органов перорально следует назначать ЛС, которые хорошо всасываются слизистой оболочкой желудка или кишечника. Если необходимо создать высокую концентрацию препарата в ЖКТ, наоборот, используют ЛС, которые плохо всасываются, что позволяет получить необходимый местный эффект при отсутствии системных побочных реакций (например, прием внутрь аминогликозидных антибиотиков с целью стерилизации кишечника). При тяжелом течении некоторых заболеваний, например дизентерии, желательнее, чтобы концентрация ЛС была высокой как в просвете кишечника, так и в крови.

Недостатками перорального пути применения ЛС при необходимости получения системного эффекта являются следующие: относительно медленное наступление терапевтического действия; возможность больших индивидуальных различий в скорости и полноте всасывания; влияние пищи и других ЛС на всасывание; невозможность применения ЛВ, плохо абсорбирующихся слизистой оболочкой желудка и кишечника (например, стрептомицина) и разрушающихся в просвете желудка и кишечника (инсулин, окситоцин и т. д.) или при прохождении через печень (гормоны), а также веществ, оказывающих сильное раздражающее действие. Введение ЛС через рот невозможно или очень неудобно при рвоте, желудочно-кишечном кровотечении и бессознательном состоянии больного.

Внутрь ЛВ вводят в форме растворов, порошков, таблеток, капсул, пилуль. Чтобы предотвратить раздражающее действие некоторых ЛВ на слизистую оболочку желудка, используют таблетки, покрытые пленками, устойчивыми к действию желудочного сока, но распадающимися в щелочной среде кишечника. Имеются специальные лекарственные формы, обеспечивающие постепенное, замедленное высвобождение действующего вещества, что позволяет пролонгировать терапевтическое действие препаратов (таблетки с многослойными оболочками, ретардированные формы, желудочно-кишечные терапевтические системы и т. п.). Такие лекарственные формы не подлежат дроблению, если отсутствует разделительная полоска, так как при этом утрачиваются ее свойства.

Следует помнить о том, что некоторые таблетки и капсулы в случае их приема большими в положении лежа могут задерживаться в пищеводе и вызывать его изъязвление, особенно у пожилых лиц, у которых нарушена перистальтика. Для профилактики этого осложнения таблетки и капсулы следует запивать большим количеством воды.

Сублингвальное и зашеечное применение. Слизистая оболочка ротовой полости имеет обильное кровоснабжение, поэтому всасывающиеся через нее вещества быстро попадают в системный кровоток и начинают действовать

через короткое время. Сублингвально особенно часто применяют нитроглицерин для купирования приступов стенокардии, а также нифедипин и клонидин при гипертонических кризах. При сублингвальном применении ЛС не подвергается действию желудочного сока и попадает в системный кровоток по венам пищевода, минуя печень, что позволяет избежать его биотрансформации.

Препарат следует держать под языком до полного рассасывания. Проглатывание части лекарства со слюной снижает преимущества этого пути введения ЛС.

При частом сублингвальном применении ЛС может возникнуть раздражение слизистой оболочки ротовой полости.

Другой разновидностью сублингвального введения лекарств является зашеечное применение, или буккальное. Для этого используются специальные лекарственные формы, которые, с одной стороны, обеспечивают быстроту всасывания в полости рта, а с другой — позволяют пролонгировать всасывание, способствуя увеличению продолжительности действия препарата. Примером может служить тринитролонг — буккальная лекарственная форма нитроглицерина, представляющая собой пластинку из биополимерной основы, которая наклеивается на слизистую оболочку десны или щеки.

Ректальное введение. Прямая кишка имеет густую сеть кровеносных и лимфатических сосудов, поэтому многие ЛВ (особенно неионизированные жирорастворимые соединения) хорошо всасываются с поверхности ее слизистой оболочки. Вещества, абсорбирующиеся в нижней части прямой кишки, через нижние геморроидальные вены попадают в системный кровоток, минуя печень.

Ректальное введение препаратов позволяет избежать раздражения желудка. Кроме того, таким образом можно применять ЛС в тех случаях, когда затруднено или неосуществимо их введение *per os* (тошнота, рвота, спазм или непроходимость пищевода).

К недостаткам этого пути относят выраженные индивидуальные колебания скорости и полноты всасывания препаратов, психологические затруднения и неудобства применения (на работе, в путешествии и т. п.).

Ректально вводят свечи (суппозитории) и жидкости с помощью клизм. Этот путь введения используют как для получения местного (например, при язвенном колите), так и системного эффекта.

Парентеральный путь. Способы применения ЛС, при которых они не вводятся в ЖКТ, называются парентеральными. К парентеральным способам относятся различные виды инъекций, ингаляции, электрофорез и поверхностное нанесение препаратов на кожу.

Внутривенное введение. Введение ЛВ в вену обеспечивает быстрое наступление и точное дозирование эффекта; быстрое прекращение поступления препарата в кровяное русло при возникновении побочных реакций; возможность введения веществ, которые не всасываются из ЖКТ или раздражают его слизистую оболочку.

При внутривенном введении ЛС следует соблюдать предосторожность, так как попадание ЛВ в околовенозное пространство может сопровождаться сильным раздражением, вплоть до некроза тканей. При длительном введении возможно возникновение венозного тромбоза. Внутривенное введение является также основным путем инфицирования вирусами гепатита В и иммунодефицита человека.

Время кровотока от вен верхних конечностей до языка составляет 13 ± 3 с. Для большинства ЛС время введения, равное 4–5 таким циклам, достаточно для равномерного растворения препарата в крови. Таким образом, внутривенное введение позволяет значительно ускорить время наступления терапевтического эффекта препарата.

Внутриартериальное введение. Для лечения заболеваний некоторых органов (печень, конечности, сердце) ЛВ, которые быстро метаболизируются или связываются тканями, вводят в артерию (например, интракоронарное введение тромболитиков). При этом высокая концентрация препарата создается только в соответствующем органе, а системного действия удается избежать. Следует помнить, что возможный тромбоз артерии является значительно более серьезным осложнением, чем тромбоз вены.

Внутримышечное введение. При внутримышечном введении препарата обеспечивается

относительно быстрое наступление эффекта (растворимые ЛВ всасываются в течение 10–30 мин). Таким образом можно применять ЛС, оказывающие умеренное раздражающее действие, а также депо-препараты. Объем вводимого вещества не должен превышать 10 мл. После внутримышечного введения препаратов могут появиться местная болезненность и даже абсцессы. Не следует делать инъекции вблизи нервных стволов, так как раздражающие вещества могут повреждать нервные волокна, в результате чего появляется сильная боль, а иногда парез мышц. Опасным может оказаться случайное попадание иглы в кровеносный сосуд.

Подкожное введение. При подкожном введении всасывание ЛВ, а следовательно, и терапевтическое действие происходят медленнее, чем при внутримышечном и внутривенном введении. Однако эффект сохраняется более длительно, благодаря созданию депо препарата. Следует помнить, что подкожно введенные вещества плохо всасываются при недостаточности периферического кровообращения (например, при шоке).

Ингаляционное введение. Путем ингаляций ЛВ вводят в виде аэрозолей (β_2 -адреномиметики, кортикостероиды, антибиотики), газов (летучие анестетики) и порошков (хромогликат натрия). При ингаляционном введении ЛВ быстро всасываются и оказывают местное и системное действие. При вдыхании аэрозоля достигается высокая концентрация ЛС в бронхах, чем достигается селективность препарата (беклометазон, сальбутамол) при минимальном системном эффекте. При использовании газообразных веществ остановка ингаляции ведет к быстрому прекращению их действия (эфир для наркоза, фторотан).

Ингаляционным путем невозможно применение раздражающих ЛВ. Следует помнить о возможном действии ингалируемых лекарственных препаратов, например средств для наркоза, на окружающих людей. Кроме того, при ингаляциях ЛВ поступают сразу в левые отделы сердца через легочные вены и могут оказать кардиотоксическое действие.

Инtrateкальное введение. Для непосредственного действия на ЦНС лекарственные вещества вводят в субарахноидальное простран-

Таблица 5.4

Основные виды лекарственных форм

Пероральные формы	Таблетки простого действия Таблетки пролонгированного действия Мягкие капсулы Жесткие капсулы Суспензии Сиропы Порошки
Парентеральные формы	Растворы для: – внутривенного – внутриартериального – внутримышечного введения
Ингаляционные формы	Простой ингалятор Дозированный ингалятор
Трансдермальные формы	Мази, гели Пластыри Диски

ство. Так, применяют местные анестезирующие средства для спинномозговой анестезии. Этот путь используется также в тех случаях, когда необходимо создать высокую концентрацию вещества (например, антибиотика или глюкокортикоида) в субарахноидальном пространстве.

Трансдермальное введение. Нанесение ЛС на поверхность кожи или слизистых оболочек используется для получения локального эффекта. Однако некоторые вещества при нанесении их на слизистые оболочки носа, глаз и даже кожу могут всасываться и оказывать системное действие. Например, длительная аппликация на кожу глюкокортикоидов приводит к возникновению у больного побочных реакций, подобных таковым при пероральном применении этих препаратов.

В последнее время разработаны особые лекарственные формы, которые фиксируются клейким веществом на коже и обеспечивают медленное и длительное всасывание ЛС, за счет чего увеличивается продолжительность его действия. Таким путем вводят, например, нитроглицерин и скополамин.

Электрофорез. Метод основан на использовании гальванического тока для переноса ЛВ с поверхности кожи в глубоко расположенные ткани.

Основные виды и характеристика лекарственных форм представлены в табл. 5.4 и 5.5.

Таблица 5.5

Характеристика лекарственных форм пролонгированного действия

Лекарственная форма	Характеристика	Лекарственные вещества
Таблетки ретард (slow-release, extended release)	Матриксный тип, 12- и 24-часового действия	Антагонисты кальция (нифедипин SR, верапамил SR, дилтиазем SR) Теofilлин Индапамид (арифон ретард) НПВС (диклофенак) Нитраты (изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат) Пентоксифиллин (трентал 400) Хинидин (хинидин сульфат) Новокаиnamид (прокаиnamид гидрохлорид) β-блокаторы (метопролол)
Таблетки/капсулы с контролируемым высвобождением	Системы с множественными пеллетами, покрытыми биополимерной оболочкой 12- и 24-часового действия	Антагонисты кальция (нифедипин, дилтиазем, верапамил) Нитраты (изосорбида мононитрат) β-блокаторы (метопролол)
Таблетки ретард с двухфазным высвобождением	Содержат две фракции вещества: медленно- и быстрорастворимую, 12-часового действия	Нифедипин (адалат CL)
Желудочно-кишечные терапевтические системы	Таблетки и капсулы, покрытые нерастворимой полупроницаемой оболочкой, с контролируемой скоростью высвобождения вещества, 24-часового действия	Нифедипин (нифедипин GITS, ОСМО-адалат) Верапамил (Verelan) Празозин Глипизид

5.4. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

После попадания в системный кровоток ЛВ распределяется по различным тканям организма. Характер распределения ЛС определяется растворимостью его в липидах, степенью связывания с белками плазмы крови, интенсивностью регионарного кровотока и другими факторами. Большая часть ЛВ в первые минуты после всасывания попадает в те органы и ткани, которые наиболее активно кровоснабжаются (скорость перфузии более 1 мл/мин), — почки, легкие, надпочечники, щитовидная железа; скорость перфузии 0,1–1 мл/мин — печень, сердце, мозг, селезенка. Медленнее происходит насыщение лекарственным препаратом мышц, слизистых оболочек, кожи и жировой ткани, костей (скорость перфузии менее 0,1 мл/мин). Для достижения терапевтических концентраций ЛВ в этих тканях требуется от нескольких минут до нескольких часов. Важным фактором, определяющим распределение ЛВ, является скорость его диффузии в различные ткани. Легко и быстро происходит диффузия в интерстициальную ткань. Капилляры хорошо проницаемы и для водорастворимых, и для жирорастворимых веществ, поэтому водорастворимые препараты (например, стрептомицин), которые плохо всасываются из кишечника, вводят парентерально. Они хорошо проникают во внеклеточные области, но не оказывают действия на ЦНС и другие органы, попасть в которые вещество может только преодолев мембранные барьеры. Липофильные препараты быстро распределяются по всему организму, одинаково хорошо проникая во внеклеточные и внутриклеточные области.

5.5. СВЯЗЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С БЕЛКАМИ КРОВИ И ТКАНЕЙ

Многие ЛВ обладают выраженным физико-химическим сродством к различным белкам плазмы крови, прежде всего к альбумину. Связывание ЛВ с белками плазмы приводит к снижению

их концентрации в тканях и месте действия, так как только свободный (несвязанный) препарат проходит через мембраны. Вещество, находящееся в комплексе с белком, лишено фармакологической активности.

Свободная и связанная фракции ЛС находятся в состоянии динамического равновесия: по мере уменьшения концентрации свободной фракции в плазме крови вследствие ее распределения вещество высвобождается из связи с белком.

Степень связывания с белками плазмы влияет на объем распределения ЛВ, что в клинике выражается скоростью наступления терапевтического эффекта. Так, ЛВ, имеющие невысокую степень связи с белками плазмы (< 50%), быстро распределяются в организме, вызывая быстрое наступление эффекта, но также быстро ЛВ элиминируются и эффект сохраняется непродолжительное время. ЛВ, имеющие высокую степень связи с белками плазмы (> 90%), наоборот, крайне медленно накапливаются в тканях до достижения терапевтического уровня концентрации, и эффект наступает постепенно. Такие ЛВ медленно элиминируются из организма, обеспечивая длительное удержание терапевтического эффекта. Поэтому знание о степени связывания ЛВ с белками плазмы помогает рациональному выбору препарата в неотложных ситуациях, когда требуется получение немедленного эффекта, а также определению сроков развития эффектов.

Степень связи с белками плазмы может изменяться при различных патологических состояниях. Наибольшее клиническое значение это может иметь для лекарственных препаратов, связывающихся с белками крови более чем на 90%, тогда даже незначительное нарушение связывания с белком может существенно изменять концентрацию свободной фракции препарата и влиять на выраженность эффекта.

Лекарственные средства, имеющие высокую степень связывания с белками: аминазин, варфарин и другие кумарины, верапамил, диазоксид, дигитоксин, лидокаин, НПВС, празозин, пропранолол, толбутамид, трициклические антидепрессанты, фенитоин, фуросемид.

Наиболее часто лекарства связываются с альбуминами, среди других белков — α_1 -кис-

лый гликопротеид, липопротеиды, глобулины. Нарушение связывания ЛВ наблюдается при снижении концентрации альбуминов в крови (гипоальбуминемия) и связывающей способности белков крови при некоторых заболеваниях печени и почек (табл. 5.6). Даже снижение уровня альбуминов в крови до 30 г/л (в норме 33–55 г/л) может привести к значительному повышению содержания свободной фракции фенитоина. Клинически значимое увеличение уровня свободной фракции фуросемида происходит при снижении количества альбумина до 20 г/л.

Таблица 5.6

Заболевания, сопровождающиеся изменением содержания белков

Белок плазмы	Заболевание	Результат
Альбумин	Цирроз печени Ожоги Нефротический синдром Тяжелая почечная недостаточность Беременность	Снижение концентрации
α_1 -кислый гликопротеид	Острый инфаркт миокарда Хирургические вмешательства Травмы Трансплантация органов Ревматоидный артрит Болезнь Крона Опухоли	Увеличение концентрации

5.6. ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ОРГАНИЗМА

Различают несколько путей выведения (экскреции) ЛВ и их метаболитов из организма. К основным относят выведение с калом и мочой, меньшее значение имеет выведение с воздухом, потом, слюной и слезной жидкостью.

Выведение с мочой. Для оценки скорости выведения ЛВ с мочой определяют его почечный клиренс:

$$Cl_r = (C_u \times V) / C_p,$$

где C_u — концентрация вещества в моче; C_p — концентрация вещества в плазме (в мкг/мл или нг/мл); V — скорость мочеотделения (мл/мин).

Лекарственные препараты выводятся с мочой путем клубочковой фильтрации и каналь-

цевой секреции. Большое значение имеет также их реабсорбция в канальцах почек. Кровь, попадающая в почки, фильтруется в клубочках. При этом ЛВ проникают через стенку капилляров в просвет канальцев. Фильтруется только та часть препарата, которая находится в свободном состоянии. При прохождении через канальцы часть ЛВ реабсорбируется и возвращается в плазму крови. Многие ЛВ активно секретируются из капилляров и перитубулярной жидкости в просвет канальцев. При почечной недостаточности клубочковая фильтрация снижается, выведение различных препаратов нарушается, что приводит к увеличению их концентрации в крови. Дозу препаратов, которые выводятся с мочой, при прогрессировании уремии следует снизить. Канальцевая секреция органических кислот может быть заблокирована пробенецидом, что приводит к увеличению периода их полувыведения. рН мочи влияет на выведение почками некоторых слабых кислот и оснований. Первые быстрее выводятся при щелочной реакции мочи, а вторые — при кислой.

Выведение с желчью. Из печени ЛВ в виде метаболитов или в неизменном виде пассивно или с помощью активных транспортных систем поступают в желчь. В дальнейшем лекарственные препараты или их метаболиты выводятся из организма с калом. Под влиянием ферментов ЖКТ или бактериальной микрофлоры они могут превращаться в другие соединения, которые реабсорбируются и вновь доставляются в печень, где претерпевают новый цикл метаболических превращений. Подобный цикл носит название энтерогепатической циркуляции. На выведение ЛС с желчью влияет молекулярная масса соединений, их химическая природа, состояние гепатоцитов и желчных путей, интенсивность связывания препаратов с клетками печени.

Печеночный клиренс препаратов можно определить при исследовании дуоденального содержимого, полученного с помощью зонда. Степень выведения ЛВ с желчью особенно важно учитывать при лечении больных с печеночной недостаточностью, а также воспалительными заболеваниями желчных путей.

Выведение с молоком. Многие ЛВ могут выводиться с грудным молоком. Как правило,

концентрация ЛС в молоке матери слишком мала для того, чтобы оказать действие на новорожденного. Однако в некоторых случаях количество поглощаемого с молоком ЛС может представлять опасность для ребенка.

Некоторые лекарственные вещества, выводящиеся с молоком:

- *Антибактериальные средства*: стрептомицин, сульфаниламиды, нитрофураны, левометицин, тетрациклины, налидиксовая кислота.
- *Анальгетики*: морфин, метадон.
- *Седативные и снотворные средства*: барбитураты, хлоралгидрат, скополамин, диазепам.
- *Цитостатические средства*.
- *Разные*: алкалоиды спорыньи, бутамид, оральные антикоагулянты, оральные контрацептивы, фенотиазины, препараты лития, слабительные средства.

Реакция грудного молока несколько более кислая (рН 7,0), чем плазмы крови, поэтому вещества со свойствами слабых оснований, которые становятся более ионизированными при уменьшении рН, могут быть обнаружены в молоке в концентрациях, равных или более высоких, чем в плазме крови. Препараты, не являющиеся электролитами, легко проникают в молоко независимо от рН среды.

Сведений о безопасности для новорожденных многих ЛС не имеется, поэтому фармакотерапию у кормящих женщин следует проводить крайне осторожно.

5.7. МОДЕЛИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

При фармакокинетическом изучении ЛС измеряют его концентрацию в биологических средах (кровь, моча, слезь и т. д.) в определенные моменты времени. Частота и продолжительность забора биологических проб зависят от продолжительности пребывания ЛВ или его метаболитов в организме. Концентрацию препаратов определяют с помощью жидкостной или газожидкостной хроматографии, радиоиммунного или ферментно-химического анализа, поляро-

графии, спектрофотометрии и т. д. На основании полученных данных строится график, по оси абсцисс которого откладывают время, а по оси ординат — концентрацию ЛВ в биологической пробе (наиболее часто в плазме крови) в соответствующих единицах. Кривая «концентрация–время» (AUC) характеризует фармакокинетические процессы, происходящие с исследуемым препаратом.

Для математического моделирования фармакокинетических процессов организм представляют в виде одной или нескольких частей (камер), ограниченных проницаемой мембраной, в которых равномерно распределяется ЛС. Понятие «камера» условно, так как за ним не стоит какое-либо анатомически ограниченное пространство; это только единица формализованной фармакокинетической системы.

Наиболее простой фармакокинетической моделью является однокамерная модель, при которой организм представляется в виде единой гомогенной камеры (рис. 5.3). Эта модель пригодна для анализа концентрации препарата в крови, плазме и сыворотке, а также в моче, где ЛВ быстро распределяются между плазмой крови и другими жидкостями и тканями организма. Динамика концентрации ЛВ в крови при использовании однокамерной модели представлена на рис. 5.4. Данная модель предполагает, что любые изменения концентрации ЛС в плазме отражают изменения его содержания в тканях. Распределение препаратов в однокамерной модели происходит быстро, вследствие чего вскоре устанавливается стационарное состояние, т. е. устойчивое динамическое равновесие между поступлением препарата в кровь и выходом из нее. Однако многие ЛВ поступают в ткани и выходят из них очень медленно. Кроме того, соглас-

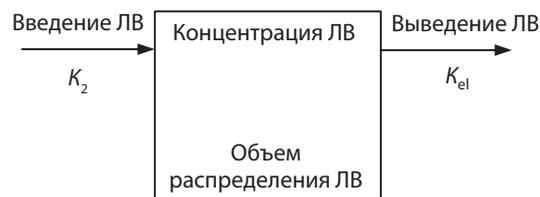


Рис. 5.3. Однокамерная фармакокинетическая модель

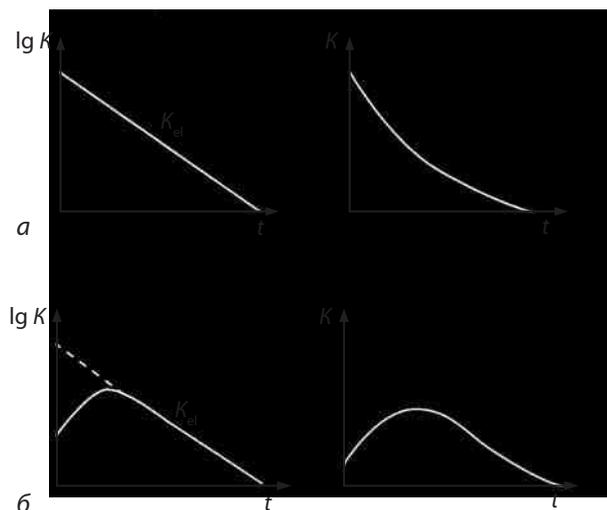


Рис. 5.4. Динамика концентрации лекарственного вещества в крови при внутрисосудистом (а) и внесосудистом (б) введении (однокамерная фармакокинетическая модель):

K — концентрация ЛВ в крови; t — время нахождения ЛВ в организме

но однокамерной модели скорость выведения препарата из организма постоянна и характеризуется константой выведения, или элиминации (K_{el}). Эта константа служит для количественной оценки скорости выведения препарата из организма и численно равна тангенсу угла наклона полулогарифмической кривой к оси абсцисс. Скорость снижения концентрации большинства ЛС пропорциональна их концентрации. Поэтому кинетические данные, полученные при математических расчетах однокамерной модели, для многих ЛВ не соответствуют истине.

Более приемлемы двух- и трехкамерные модели. За центральную (обычно меньшую) камеру (рис. 5.5) принимают плазму крови, составляющие ее элементы и хорошо перфузируемые органы (сердце, легкие, печень, почки, эндокринные железы); за периферическую — плохо перфузируемые органы (мышцы, кожа, жир) (см. рис. 5.5). В этих камерах ЛС распределяется с разной скоростью: быстро — в центральной и медленно — в периферической, после чего частично выводится. Например, после внутривенного введения ЛВ сначала быстро распределяется в центральной камере, в меньшей степени — в пе-

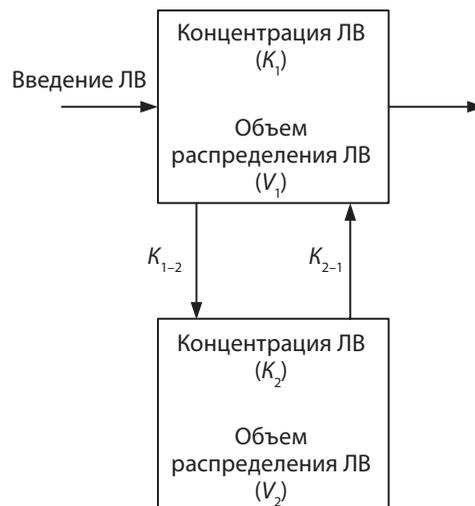


Рис. 5.5. Двух- и трехкамерные фармакокинетические модели

риферической камере и частично начинает выводиться из организма. В результате концентрация его быстро падает. Эту фазу принято называть α -фазой, или фазой распределения. Затем происходит интенсивное выведение ЛС и его переход из периферической камеры в центральную. Это так называемая β -фаза, или фаза выведения (рис. 5.6). В определенный промежуток времени между этими фазами создается равновесие. Кинетика распределения вещества в такой модели характеризуется тремя константами: константа скорости выведения (K_{el}), константа элиминации из центральной в периферическую камеру (K_{1-2}), константа перехода из периферической камеры

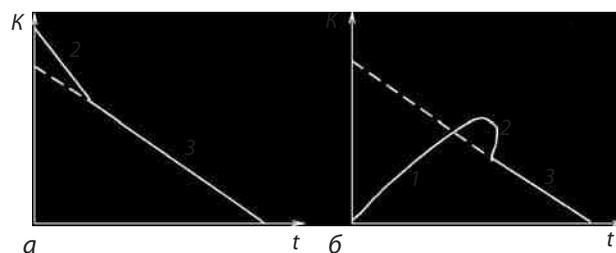


Рис. 5.6. Динамика концентрации лекарственного вещества в крови при внутрисосудистом (а) и внесосудистом (б) введении (двухкамерная фармакокинетическая модель):

K — концентрация ЛВ в крови; t — время; 1 — фаза абсорбции; 2 — фаза распределения; 3 — фаза выведения ЛВ

в центральную (K_{2-1}). Выводится из организма ЛВ только через центральную камеру, периферическая служит дополнительным резервуаром.

В фармакокинетических исследованиях указанные модели используются для оценки изменений концентрации ЛС во времени в специфической камере, где проявляется желаемое терапевтическое действие препарата.

Важным фактором, влияющим на концентрацию ЛВ, является их выведение из организма, или элиминация. Показателем элиминации является клиренс (в мл/мин). Общий клиренс — объем плазмы крови, который очищается от препарата за единицу времени за счет выведения почками, печенью и др. Общий клиренс представляет собой сумму почечного и печеночного клиренса. Под печеночным клиренсом подразумевается метаболический клиренс в печени и выведение препарата с желчью. Например, почечный клиренс циметидина составляет около 600 мл/мин, метаболический в печени — 200 мл/мин и желчный — 10 мл/мин, следовательно, общий клиренс равен 810 мл/мин. Другие пути выведения, или внепочечный метаболизм, не имеют существенного значения и при расчете общего клиренса во внимание обычно не принимаются.

Основными физиологическими факторами, определяющими клиренс, являются функциональное состояние печени, объем притока крови, скорость печеночного кровотока и функциональная способность соответствующих ферментов. Например, клиренс лидокаина, который интенсивно метаболизируется ферментами печени, зависит прежде всего от скорости его доставки к печени, т. е. от объема притекающей крови, скорости кровотока. Поэтому при снижении печеночного кровотока в результате застойной сердечной недостаточности клиренс лидокаина снижается.

В то же время клиренс фенотиазинов зависит в основном от функционального состояния ферментов. Поэтому при поражении гепатоцитов клиренс фенотиазинов резко снижается; естественно, их концентрация в крови при этом значительно возрастает.

Для определения клиренса используют формулу:

$$Cl = Vd \times K_{el} = \frac{D}{AUC} = \frac{Vd \times 0,693}{T_{1/2}},$$

где Vd — объем распределения; D — доза лекарственного вещества.

В клинических условиях клиренс служит для расчета дозы, необходимой для поддержания равновесной концентрации препарата в крови, т. е. поддерживающей дозы: $Cl \times C_{ss}$, где C_{ss} — равновесная концентрация.

Объем распределения ЛВ (Vd) — гипотетический объем жидкостей организма, необходимый для равномерного распределения всего количества данного вещества в концентрации, равной его концентрации в плазме крови. Объем распределения зависит от физико-химических свойств препарата (молекулярная масса, уровень ионизации и полярности, растворимость в воде и жирах), которые влияют на его прохождение через мембраны, возраста, пола больного, общего количества жиров в организме. Например, у пожилых лиц и новорожденных объем распределения снижен. Кроме того, объем распределения изменяется при некоторых патологических состояниях, особенно при заболеваниях печени, почек, сердечно-сосудистой системы и т. д.

В клинической практике объем распределения служит для расчета нагрузочной дозы препарата, требуемой для достижения его необходимой концентрации в крови: $D = Vd \times C$, где D — доза, C — необходимая концентрация. Определяется объем распределения по формуле:

$$Vd = \frac{D}{AUC \times K_{el}}.$$

О выведении ЛС из организма судят по $T_{1/2}$ (рис. 5.7). За один период из организма выводится 50% лекарственного средства, за два — 75%, за три — 90%. $T_{1/2}$ препарата зависит от объема распределения и клиренса:

$$T_{1/2} = \frac{0,693 \times Vd}{Cl}.$$

$T_{1/2}$ не является точным показателем, характеризующим выведение ЛС. Например, при сердечной недостаточности объем распределения лидокаина снижается в результате его плохого проникновения в ткани. Клиренс лидокаина также уменьшается за счет снижения почечного

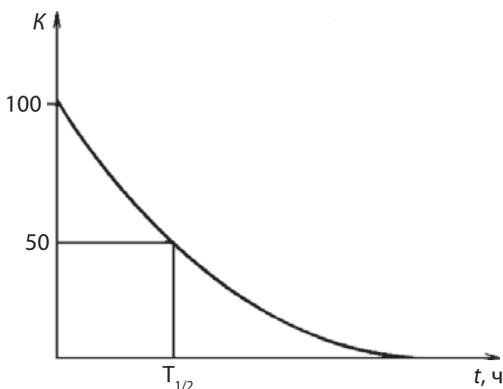


Рис. 5.7. Определение периода полувыведения ($T_{1/2}$) лекарственного вещества

кровотока. В результате $T_{1/2}$ изменяется незначительно. Если ориентироваться при дозировании лидокаина на полученное значение, то концентрация препарата в крови окажется токсической. В связи с этим оптимальным показателем выведения ЛС остается клиренс, а $T_{1/2}$ служит главным образом для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации ЛС в крови (это обычно 3–5 $T_{1/2}$ препарата).

На практике при расчете интервала времени до создания равновесной концентрации ЛВ в крови следует ориентироваться на $T_{1/2}$ этого препарата у данного больного, а не на среднее значение $T_{1/2}$. Это связано с тем, что $T_{1/2}$ варьирует в широких пределах при различных заболеваниях, а также зависит от возраста. У детей $T_{1/2}$ препаратов, как правило, увеличен по сравнению с таковым у взрослых, поэтому следует увеличить интервал между приемом препарата или уменьшить его дозу.

Равновесная концентрация устанавливается, когда количество абсорбирующегося и вводимого препарата одинаково. В результате концентрация ЛС колеблется в определенных пределах между максимальными и минимальными значениями концентрации препарата (рис. 5.8). При установлении равновесной концентрации клинический эффект препарата проявляется в полном объеме.

Для достижения равновесной концентрации требуется, как указывалось выше, 3–5 $T_{1/2}$. Чем

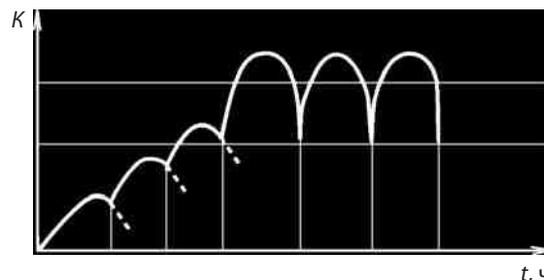


Рис. 5.8. Динамика концентрации (K) лекарственного вещества в крови при его повторном введении

короче $T_{1/2}$ препарата, тем скорее достигается его равновесная концентрация и тем выраженнее будут ее колебания. Например, $T_{1/2}$ новокаинамида около 2–3 ч, а его равновесная концентрация характеризуется большим разбросом значений при назначении препарата через каждые 6 ч. Поэтому для предупреждения и уменьшения указанных колебаний равновесной концентрации в крови в последнее время все шире используются препараты в такой лекарственной форме, которая обеспечивает замедленное высвобождение препарата.

На практике равновесную концентрацию ЛС можно вычислить по концентрации данного препарата после однократного введения:

$$C_{ss} = \frac{F \times D}{K_{el} \times Vd \times t},$$

где t — интервал времени от момента введения препарата до взятия пробы; F — биодоступность препарата.

Если вместо константы элиминации использовать $T_{1/2}$, то уравнение приобретает следующий вид:

$$C_{ss} = \frac{1,44 \times F \times D \times T_{1/2}}{K_{el} \times Vd \times t}.$$

5.8. БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При внутрисосудистом введении ЛВ полностью попадает в кровеносное русло. При пероральном, внутримышечном, подкожном введении оно должно пройти через ряд биологических мембран клеток (слизистой оболочки желудка, печени, мышц и т. д.) и только часть его попа-

дает в системный кровоток. Действие препарата во многом зависит от того, насколько велика эта часть. Этот показатель характеризует биодоступность ЛС. При внутривенном введении биодоступность равна 100%. При других путях введения (даже при внутримышечном и подкожном) биодоступность почти никогда не достигает 100%. На биодоступность ЛВ влияют путь введения препарата, индивидуальные особенности организма больного, состояние ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени, почек, а также биофармацевтические факторы (лекарственная форма, ее состав, особенности технологии производства препарата). Последние особенно важны в применении ЛС внутрь (энтерально) в виде таблеток, капсул. Как правило, вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного препарата, индифферентны и не оказывают какое-либо фармакологическое действие, но иногда они влияют на биодоступность препарата. Для прессования таблеток и наполнения капсул используют вещества, которые могут отрицательно повлиять на скорость растворения действующего соединения. Растворению ЛВ может препятствовать низкая диспергирующая способность частиц наполнителя, а их дезагрегации способствуют поверхностно-активные или другие вещества, влияющие на электростатические свойства частиц. Технология грануляции порошков на фармацевтических заводах также влияет на характер высвобождения действующего вещества из лекарственной формы. Немаловажное значение для биодоступности препаратов имеет характер и состав покрытия таблеток и капсул.

Для изучения биодоступности ЛС используют различные методы. Чаще всего проводят сравнительное изучение изменений концентраций ЛВ в исследуемой и стандартной лекарственных формах в плазме крови и/или в моче. Если в качестве стандартной лекарственной формы взять раствор для внутривенного введения (которые обеспечивают 100% биодоступность), то можно определить абсолютную биодоступность. Относительную биодоступность определяют для различных серий препаратов, для ЛС при изменении технологии производства, для препаратов, выпущенных различными производителями, для разных лекарственных форм. Обычно относи-

тельную биодоступность измеряют при одном и том же пути введения ЛС. Однако этот показатель можно определять и при различных путях введения препаратов. Для вычисления относительной биодоступности могут использоваться данные об уровне содержания ЛВ в крови или же его экскреции с мочой после однократного или многократного введения. Достоверность полученных результатов значительно увеличивается при использовании перекрестного метода исследования, так как при этом устраняются различия, связанные с влиянием физиологического и патологического состояния организма на биодоступность ЛВ. Показатель относительной биодоступности имеет большое практическое значение. В клинической практике уже давно отмечено, что препараты, содержащие одни и те же ЛВ, но выпускаемые различными фармацевтическими фирмами, существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте возникновения и выраженности побочных эффектов.

В полной мере понять и оценить роль особенностей технологии производства, качественного и количественного состава вспомогательных веществ лекарственной формы и многих других факторов в действии ЛС стало возможным только в последние годы в результате бурного развития биофармации и фармакокинетики. Оказалось, что в большинстве случаев терапевтическая неэквивалентность препаратов, содержащих одни и те же ЛВ, зависит от различий в их биодоступности. В связи с этим возникло новое понятие — *биоэквивалентность*. Лекарственные препараты называют биоэквивалентными в тех случаях, когда они обеспечивают одинаковую концентрацию действующего вещества в крови и тканях организма.

При изучении биоэквивалентных лекарственных препаратов наиболее важными являются следующие параметры: 1) максимум или пик концентрации ЛВ в крови; 2) время достижения максимальной концентрации и 3) площадь под кривой изменения концентрации вещества в плазме или сыворотке крови во времени (рис. 5.9).

Значение показателя пика концентрации вещества в крови можно объяснить с помощью

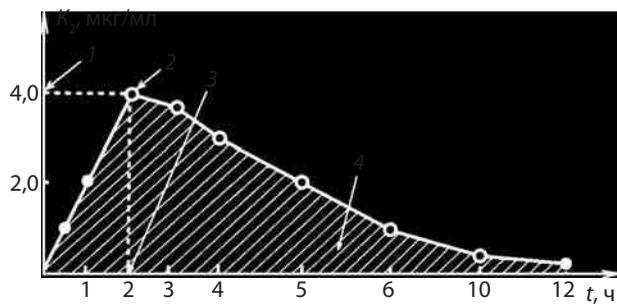


Рис. 5.9. Основные параметры фармакокинетики, которые используются при изучении биодоступности лекарственных веществ:

1 — максимальная концентрация (K); 2 — пик; 3 — время достижения максимальной концентрации; 4 — AUC (заштрихована)

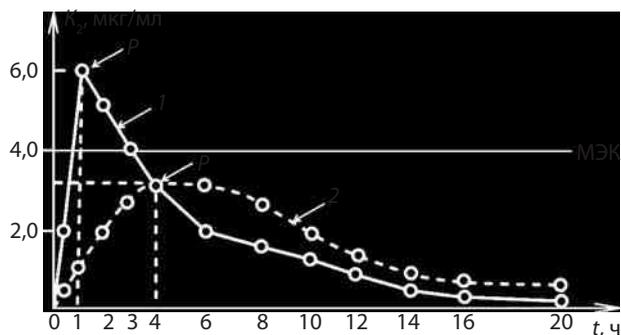


Рис. 5.10. Динамика концентрации (K) лекарственного вещества после применения его в двух лекарственных формах:

$MЭК$ — минимальная эффективная концентрация; 1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б; P — пик концентрации лекарственного вещества

рис. 5.10. Две кривые изображают кинетику концентрации в крови одного и того же ЛВ, введенного в разных лекарственных формах (1 и 2). Горизонтальной линией отмечена минимальная эффективная концентрация, при которой данное вещество оказывает терапевтическое действие (например, 4 мкг/мл). При этом очевидно, что при изменении лекарственной формы (2) ЛВ, хотя и всасывается полностью, но не достигает терапевтической концентрации и, следовательно, не оказывает терапевтического действия.

На рис. 5.11 представлена кинетика ЛВ, имеющего минимальную эффективную концентрацию 4 мкг/мл и минимальную токсическую

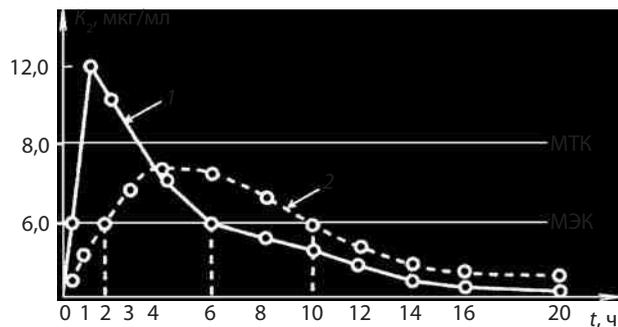


Рис. 5.11. Определение минимальной токсической концентрации ($MТК$) и минимальной эффективной концентрации ($MЭК$) лекарственного вещества по динамике его концентрации в крови при применении в двух лекарственных формах. $AUC_A = 34,4$ мкг/мл/ч, $AUC_B = 34,2$ мкг/мл/ч:

1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б

концентрацию 8 мкг/мл при применении в двух лекарственных формах (1 и 2). При использовании лекарственной формы 1 концентрация ЛВ превышает минимальную токсическую и, следовательно, оказывает токсическое действие. При применении лекарственной формы 2 ЛВ содержится в крови в терапевтической концентрации, но не достигает токсической концентрации и не оказывает повреждающего действия на организм больного.

Второй важный параметр — время достижения максимальной концентрации ЛВ. Этот показатель отражает скорость его всасывания и скорость наступления терапевтического эффекта. Видно, что максимальная концентрация вещества при использовании лекарственной формы 1 достигается через 1 ч, а лекарственной формы 2 — через 4 ч. Чтобы понять значение этого параметра, представим себе, что ЛВ является снотворным средством. Оно достигнет минимальной терапевтической концентрации и окажет снотворное действие при использовании лекарственной формы 1 через 30 мин, а лекарственной формы 2 — только через 2 ч. С другой стороны, действие снотворного вещества при использовании лекарственной формы 1 продолжается 5,5 ч, а второй — 8 ч. Следовательно, в связи с особенностями фармакокинетики одного и того же снотворного средства, приготовленного

в разных лекарственных формах, различаются показания к их применению. Лекарственная форма 1 более пригодна при нарушениях засыпания, а лекарственная форма 2 — при снижении продолжительности сна.

Третьим и, по-видимому, наиболее важным параметром биодоступности является АUC, которая отражает количество ЛВ, поступившего в кровь после однократного введения препарата. На рис. 5.11 две кривые имеют разную форму, разные пики и неодинаковое время достижения максимальной концентрации, но площади под этими кривыми одинаковы, а следовательно, обе лекарственные формы обеспечивают поступление в кровь одинакового количества ЛВ.

На рис. 5.12 представлены кривые, отражающие кинетику одного и того же вещества при использовании его в трех различных лекарственных формах. Площадь под кривой 1 больше, чем под кривой 2, и значительно больше, чем под кривой 3. Следовательно, лекарственная форма 1 обеспечивает всасывание в кровь ЛВ гораздо лучше, чем лекарственные формы 2 и 3.

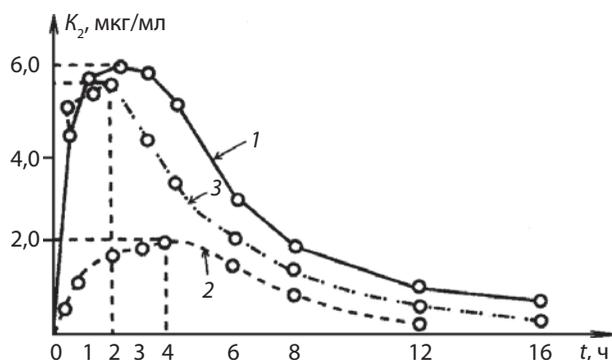


Рис. 5.12. Относительная биодоступность лекарственного вещества при применении его в трех лекарственных формах. $AUC_A = 39,9$ мкг/мл/ч, $AUC_B = 14,0$ мкг/мл/ч:

1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б; 3 — лекарственная форма В

При оценке биоэквивалентности препаратов следует учитывать важнейшие параметры их биодоступности. Различия в степени абсорбции и скорости достижения максимальной концентрации ЛВ могут оказывать большое влияние не

только на количественные параметры его терапевтического действия, но и на его качественную характеристику.

В настоящее время имеется много примеров того, что аналогичные препараты биологически неэквивалентны вследствие различий в биодоступности. Практикующий врач должен помнить об этом, особенно при переводе больного с одного препарата на аналогичный препарат другой фирмы.

5.9. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Выраженность действия ЛС в большей степени коррелирует с их концентрацией в крови и тканях, чем с дозой. На содержание препарата в крови оказывают влияние многие факторы (биодоступность, состояние печени и почек и т. п.), поэтому у больных, получающих лекарственный препарат в одной и той же дозе, концентрация его в крови может оказаться различной. Особенно трудно бывает предсказать возможную концентрацию ЛС в крови в следующих случаях:

- наличие сопутствующих заболеваний;
- использование препаратов в необычных дозах;
- нарушение всасывания и низкая биодоступность;
- применение препаратов, взаимодействующих между собой;
- болезни печени и почек;
- нарушение связывания с белками;
- лихорадка;
- генетически обусловленные особенности метаболизма препаратов.

В подобных ситуациях концентрация препарата может оказаться слишком низкой или слишком высокой. В первом случае снижается эффективность лечения, во втором — повышается риск побочных реакций. При применении некоторых ЛС возникает необходимость в их терапевтическом мониторинге, т. е. регулярном определении концентрации в крови.

При отборе ЛС для терапевтического мониторинга учитывают следующие факторы:

- опасность побочных реакций, которые могут протекать скрыто или напоминать симптомы заболевания;

- небольшая широта терапевтического действия препарата;
- необходимость длительной терапии;
- применение ЛВ при угрожающих жизни заболеваниях;
- значительная вариабельность фармакокинетических параметров у разных людей;
- нелинейная фармакокинетика;
- большой объем распределения.

Содержание ЛВ определяют с помощью иммуноферментных, иммунофлюоресцентных, спектрометрических методов, которые позволяют за несколько минут получить необходимую информацию. Кровь забирают при максимальной равновесной концентрации или непосредственно перед очередным введением препарата, т. е. при минимальной его концентрации. Для некоторых препаратов (например, фенитоин и фенобарбитал) время взятия крови не имеет значения, поскольку разница между минимальной и максимальной концентрацией в период равновесного состояния незначительна. Для препаратов с небольшой широтой терапевтического действия и сравнительно коротким $T_{1/2}$ (теофиллин, аминогликозиды, некоторые антиаритмические средства) для подбора дозы необходимо определять минимальную и максимальную равновесные концентрации. Врач должен учитывать время распределения ЛВ в организме. При определении концентрации в период первой фазы распределения могут быть получены завышенные значения. Для большинства препаратов начальная фаза распределения продолжается 1–2 ч, но длительность ее может достигать 6–8 ч (дигоксин, дигитоксин).

5.10. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Под **биотрансформацией**, или метаболизмом, понимают комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), которые легче выводятся из организма. В большинстве случаев метаболиты ЛС менее биологически активны и менее токсичны, чем исходные соединения. Однако биотрансформация некоторых веществ

приводит к образованию метаболитов, более активных по сравнению с введенными в организм веществами.

Различают два типа реакций метаболизма лекарственных препаратов в организме: несинтетические и синтетические (табл. 5.7). *Несинтетические реакции* метаболизма ЛС можно разделить на две группы: катализируемые ферментами эндоплазматического ретикулума (микросомные) и катализируемые ферментами другой локализации (немикросомные). К несинтетическим реакциям относятся окисление, восстановление и гидролиз. В основе *синтетических реакций* лежит конъюгация ЛС с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные группы и вода). Соединение этих веществ с лекарственными препаратами происходит через ряд функциональных групп: гидроксильная, карбоксильная, аминная, эпоксидная. После завершения реакции молекула препарата становится более полярной и, следовательно, легче выводится из организма.

Таблица 5.7

Типы реакций метаболизма лекарственных средств

Тип реакций	Лекарственное средство
Несинтетические реакции метаболизма	
<i>Окисление</i>	
Алифатическое гидроксирование или окисление боковой цепочки	Тиопентал, методекситал, пентазоцин
Ароматическое гидроксирование	Аминазин, бутадиион, лидокаин, салициловая кислота, фенацетин, фенамин
О-дезалкилирование	Фенацетин, кодеин, метоксифлуран
Н-дезалкилирование	Морфин, кодеин, атропин, имизин, изадрин, кетамин, фентанил
S-дезалкилирование	Барбитуровая кислота
N-окисление	Аминазин, имизин, морфин
S-окисление	Аминазин
Дезаминирование	Фенамин, гистамин
Десульфирование	Тиобарбитураты, тиоридазин
Дегалогенизация	Галотан, метоксифлуран, энфлуран

Окончание табл. 5.7

Тип реакций	Лекарственное средство
<i>Восстановление</i>	
Восстановление азогруппы	Стрептоцид
Восстановление нитро-группы	Нитразепам, левомецетин
Восстановление карбоновых кислот	Преднизолон
Восстановление, катализируемое алкогольдегидрогеназой	Этанол, хлоралгидрат
Эфирный гидролиз	Ацетилсалициловая кислота, норадrenalин, кокаин, новокаиnamид
Амидный гидролиз	Лидокаин, пилокарпин, изониазид, новокаиnamид, фентанил
<i>Синтетические реакции метаболизма</i>	
Конъюгация с глюкуроновой кислотой	Салициловая кислота, морфин, парацетамол, налорфин, оксазепам, сульфаниламиды
Конъюгация с сульфатами	Парацетамол, морфин, изадрин, салициламид
Конъюгация с аминокислотами (глицином, глутатионом, глутамином)	Салициловая кислота, никотиновая кислота, парацетамол
Ацетилирование	Новокаиnamид, сульфаниламиды
Метилирование	Норадrenalин, гистамин, тиюрацил, никотиновая кислота

Основными физиологическими факторами, влияющими на печеночный клиренс, являются функциональное состояние печени, объем притока крови, скорость печеночного кровотока и функциональная способность соответствующих ферментов. Например, клиренс лидокаина, который интенсивно метаболизируется ферментами печени, зависит прежде всего от скорости его доставки к печени, т. е. от объема притекающей крови, скорости кровотока. Поэтому при снижении печеночного кровотока в результате застойной сердечной недостаточности клиренс лидокаина снижается. В то же время клиренс фенотиазинов зависит в основном от функционального состояния ферментов. Поэтому при поражении гепатоцитов клиренс фенотиазинов резко снижается; естественно, их концентрация в крови при этом значительно возрастает.

Поэтому все ЛС, вводимые внутрь, разделяют на две группы: с высоким и с низким печеночным клиренсом. Для ЛВ первой группы характерна высокая степень экстракции гепатоцитами из крови. Способность печени метаболизировать эти препараты зависит от скорости кровотока (*flow limited drugs*). Печеночный клиренс ЛВ второй группы зависит не от скорости кровотока, а от емкости ферментных систем печени, метаболизирующих данные препараты (*capacity limited drugs*). Последние могут обладать высокой (дифенин, хинидин, толбутамид) или низкой (теофиллин, парацетамол, левомецетин) степенью связывания с белками. Метаболизм веществ с низким печеночным клиренсом и высокой способностью к связыванию с белками зависит прежде всего от скорости их связывания с белками, а не от скорости кровотока в печени (табл. 5.8).

На биотрансформацию ЛС в организме влияют возраст, пол, окружающая среда, характер питания, заболевания и т. д.

Таблица 5.8

Характеристика лекарственных средств, элиминирующихся из организма в результате метаболизма

Лекарственное средство	Индекс экстракции гепатоцитами	Связывание с белками, %
С высоким печеночным клиренсом (<i>flow limited drugs</i>)		
Лабеталол	0,7	50
Лидокаин	0,7	45–80
Морфин	0,5–0,75	35
Пентазоцин	0,8	95
Пропранолол	0,64	93
С низким печеночным клиренсом (<i>capacity limited drugs</i>) и высокой способностью связываться с белками		
Аминазин	0,22	98
Диазепам	0,03	98
Дигитоксин	0,005	97
Дифенин	0,3	90
Толбутамид	0,02	98
Хинидин	0,27	82
С низким печеночным клиренсом (<i>capacity limited drugs</i>) и невысокой способностью связываться с белками		
Левомецетин	0,28	60
Парацетамол	0,4	35
Теофиллин	0,09	59
Тиопентал	0,28	68

Микросомная биотрансформация. В гепатоцитах наиболее полно представлен набор ферментных систем, осуществляющих окисление разнообразных ксенобиотиков (от греч. *xenos* — чужой, *bios* — жизнь), т. е. веществ, чужеродных для организма человека. К их числу относится большинство ЛС. Микросомному преобразованию подвергаются прежде всего жирорастворимые вещества, которые легко проникают через мембраны в эндоплазматический ретикулум и связываются с одним из цитохромов системы P446–P455 (зачастую по первому обнаруженному ферменту этой системы указывают только цитохром P450). Эти цитохромы являются первичными компонентами окислительной ферментной системы. Скорость биотрансформации препаратов системой оксидаз смешанного типа определяется концентрацией цитохрома P450, количеством различных его форм и их сродством к субстрату. Скорость биотрансформации может зависеть и от конкурирования эндогенных и экзогенных субстратов.

Дальнейшее окисление лекарственных препаратов происходит под влиянием оксидазы и редуктазы при обязательном участии никотинамидаденин-динуклеотидфосфат (НАДФ) и молекулярного кислорода. Неспецифические оксидазы катализируют процессы дезаминирования первичных и вторичных аминов, гидроксирования боковых цепей и ароматических колец гетероциклических соединений, образования сульфоксидов и деалкилирования. Конъюгация ЛВ с глюкуроновой кислотой также происходит под влиянием микросомных ферментов. Это один из основных путей биотрансформации карбоновых кислот, спиртов, фенолов. Посредством конъюгации из организма выводятся эстрогены, глюкокортикоиды, прогестерон, алкалоиды опиума и другие наркотические анальгетики, амидопирин, салицилаты, барбитураты, антибиотики и многие другие вещества.

Лекарственные средства могут как повышать, так и снижать активность микросомных ферментов. Существует большая группа веществ, включающихся в печеночный метаболизм, активирующих, подавляющих и даже разрушающих цитохром P450. К числу последних относятся ксикаин, совкаин, бенкаин, индерал,

вискен и др. Более значительной является группа веществ, индуцирующих синтез ферментных белков печени, по-видимому, с участием НАДФ•Н₂-цитохром P450-редуктазы, цитохрома P420, N- и O-деметилаз микросом, ионов Mg²⁺, Ca²⁺, Mn²⁺. Это — барбитураты, кофеин, этанол, никотин, нейролептики, трициклические антидепрессанты, бутадиион, димедрол и ряд других препаратов, а также многие хлорсодержащие пестициды. Показано, что в активации этими веществами ферментов печени участвует глюкуронилтрансфераза. При этом возрастает синтез РНК и микросомных белков. Индукторы усиливают не только метаболизм ЛВ в печени, но и их выведение с желчью. Причем ускоряется метаболизм не только вводимых вместе с ними лекарственных препаратов, но и самих индукторов.

Индукторы микросомного метаболизма: амидопирин, аминобарбитал, апобарбитал, барбитал, бутобарбитал, винбарбитал, гептабарбитал, диазепам, димедрол, дифенин, карбамазепин, мепробамат, рифампицин, секобарбитал, трициклические антидепрессанты, фенилбутазон, фенобарбитал, хлоримипрамин.

Лекарственные средства, метаболизм которых ускоряется под влиянием индукторов:

- *Фенобарбитал:* аминазин, амидопирин, варфарин и другие кумарины, гидрокортизон, гризеофульвин, диазепам, дигитоксин, нитроглицерин, оральные контрацептивы, рифампицин, тестостерон, дифенин, фенобарбитал, хинин.
- *Рифампицин:* варфарин, гетобарбитал, гидрокортизон, дапсон, дигитоксин, метадон, норэтистерон, рифампицин, толбутамид.
- *Дифенин:* гидрокортизон, дексаметазон, дигитоксин, дикумарин, тироксин, дифенин.

Немикросомная биотрансформация. Хотя немикросомные ферменты участвуют в биотрансформации небольшого числа ЛВ, они все же играют важную роль в метаболизме. Все виды конъюгации, исключая глюкуронидную, восстановления и гидролиза лекарственных препаратов, катализируются немикросомными ферментами. Такие реакции вносят вклад в биотрансформацию ряда распространенных ЛС, в том числе ацетилсалициловой кислоты и сульфа-

ниламидов. Немикросомная биотрансформация препаратов происходит главным образом в печени, однако она осуществляется также в плазме крови и других тканях.

При пероральном применении ЛВ, всасывающиеся слизистой оболочкой кишечника, поступают сначала в портальную систему, а лишь затем в системный кровоток. Интенсивные и многочисленные реакции метаболизма протекают уже в стенке кишечника (почти все известные синтетические и несинтетические реакции). Например, изадрин подвергается конъюгации с сульфатами, гидралазин — ацетилированию. Некоторые ЛВ метаболизируются неспецифическими ферментами (пенициллины, аминазы) или бактериями кишечника (метотрексат, леводопа), что может иметь клиническое значение. Так, у некоторых больных абсорбция аминазина снижена до минимума вследствие значительного его метаболизма в кишечнике. Необходимо все же подчеркнуть, что основные процессы биотрансформации происходят в печени.

Метаболизм ЛВ до попадания в системный кровоток при прохождении через стенку ЖКТ и печень называют *эффектом первичного прохождения*. Степень метаболизма ЛС при первом прохождении определяется метаболической емкостью ферментов для данного препарата, скоростью метаболических реакций и абсорбции. Если ЛВ применяют перорально в небольшой дозе, а емкость ферментов и скорость метаболизма его значительны, то большая часть препарата биотрансформируется, за счет чего снижается его биодоступность. С увеличением дозы ЛС ферментные системы, участвующие в метаболизме первичного прохождения, могут насыщаться, при этом биодоступность препарата увеличивается.

Лекарственные средства, обладающие свойством первичного прохождения через печень: алпренолол, альдостерон, ацетилсалициловая кислота, верапамил, гидралазин, изадрин, имипрамин, импротеренол, кортизон, лабеталол, лидокаин, метилтестостерон, метоклопрамид, метопролол, морфин, окспренолол, органические нитраты, пентазоцин, пропранолол, резерпин, фенацетин, фторурацил, этмозин.

5.11. КИНЕТИКА МЕТАБОЛИТОВ

Интерес к метаболитам лекарств может быть связан с несколькими причинами:

- активность метаболитов;
- токсичность метаболитов;
- индукция или ингибирование основного лекарства;
- нарушение распределения и действия основного лекарства.

Метаболиты могут иметь фармакологическую активность и при этом обладать свойствами основного лекарства и потенцировать эффект. Так, например, N-ацетилновокаиномид — метаболит новокаиномиды, практически равен по антиаритмической активности своему предшественнику. Клинически важное значение имеют активные метаболиты верапамила (норверапамил), пропранолола (4-гидроксипропранолол), празозина, изосорбида динитрата (изосорбид-5-мононитрат), которые усиливают основной фармакологический эффект препаратов (табл. 5.9). Клиническое значение активных метаболитов связано не только со степенью их активности по сравнению с основным препаратом, но и с особенностями фармакокинетики метаболита, в частности клиренсом и периодом полувыведения.

Для кинетики метаболитов большое значение имеет печень. Метаболиты могут образовываться уже после первичного прохождения через печень для лекарств с быстрым метаболизмом или после вторичного метаболизма для лекарств с медленным метаболизмом. Для лекарств с высоким пресистемным метаболизмом низкая биодоступность не всегда приводит к снижению эффективности, это связано с образованием активных метаболитов.

Метаболиты могут обладать другими фармакологическими свойствами и даже вызывать токсические реакции. Так, например, метаболиты лидокаина, образующиеся при пероральном применении, хотя и обладают антиаритмической активностью, но проявляют токсические свойства и вызывают судороги.

Иногда лекарство представлено пролекарством (*pro-drug*), превращающимся после метаболизма в активный метаболит (табл. 5.10), с ко-

Таблица 5.9

Лекарственные средства, имеющие клинически значимые активные метаболиты

Основное лекарство	Активный метаболит	Класс препаратов
<i>Метаболиты со свойствами основного лекарства</i>		
Амитриптилин	Нортриптилин	Антидепрессант
Имипрамин	Дезимипрамин	
Диазепам	Дезметилдiazепам (нордiazепам)	Транквилизатор
Верапамил	Норверапамил	Антагонист кальция
Флуоксетин	Норфлуоксетин	Транквилизатор
Хлордiazепоксид	Десметилхлордiazепоксид	
Карбамазепин	10,11-эпоксид карбамазепин	Противоэпилептическое средство
Кодеин	Морфин	Противокашлевое средство
Изосорбида динитрат	Изосорбида-5-мононитрат	Антиангинальное средство
Лосартан	EXP3174	Блокатор рецепторов
Спиринолактон	Канренон	Антагонист альдостерона
Амиодарон	Дезэтиламиодарон	Антиаритмическое средство
Лидокаин	Дезэтиллидокаин	
Новокаинамид	N-ацетилновокаинамид	
Празозин	O-десметилпразозин	α -адреноблокатор
Пропранолол	4-гидроксипропранолол	β -адреноблокатор
Метилпреднизолона сукцинат	Метилпреднизолон	Кортикостероид
Толбутамид	Гидрокситолбутамид	Гипогликемическое средство
Фенилбутазон (бутадион)	Оксифенилбутазон	НПВС
Цефотаксим	Дезацетилцефотаксим	
Кларитромицин	14-гидроксикларитромицин	
<i>Метаболиты с новыми свойствами</i>		
Ацетилсалициловая кислота	Салициловая кислота	Антиагрегант
Фенилбутазон (бутадион)	Гидроксифенилбутазон	НПВС
Хлорпромазин	7-гидроксихлорпромазин	Нейролептик

Таблица 5.10

Основные пролекарства

Пролекарство	Метаболит	Класс препаратов
Эналаприл	Эналаприлат	Ингибитор АПФ
Беназеприл	Беназеприлат	
Рамиприл	Рамиприлат	
Цилазаприл	Цилазаприлат	
Периндоприл	Периндоприлат	
Трандалоприл	Трандолаприлат	
Фозиноприл	Фозиноприлат	
Азатиоприн	6-меркаптопурин	Иммунодепрессант
Сулиндак	Сулиндак сульфат	НПВС
Ловастатин	β -гидроксикислота	Гипохолестеринемическое средство
Симвастатин		
Валацикловир	Ацикловир	Противовирусный химиопрепарат
Фамцикловир	Пенцикловир	

торым и связано развитие фармакологических эффектов, например ингибитор АПФ эналаприл, который гидролизруется в эналаприлат — активный ингибитор АПФ.

5.12. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

При анализе связи эффекта с концентрацией препарата в первую очередь определяют стабильный эффект после достижения в крови стационарных уровней препарата. Для многих ЛС известны средние эффективные концентрации или диапазон их изменений, при которых обеспечивается достижение фармакологического действия (табл. 5.11).

Таблица 5.11

Эффективные концентрации ($C_{эфф}$) некоторых препаратов в плазме (сыворотке) крови (Холодов Л. Е., Яковлев В. П., 1985)

Препарат	$C_{эфф}$
<i>Препараты, действующие на центральную нервную систему</i>	
Аминазин (хлорпромазин)	50–300 нг/мл
Амитриптилин (триптизол)	100–250 нг/мл (вместе с нортриптилином*)
Амфетамин (фенамин)	~ 10 нг/мл
Барбамил	~ 10 мкг/мл
Галоперидол	20–250 нг/мл
Диазепам (седуксен)	10–100 нг/мл
Дезипрамин	150–300 нг/мл
Имипрамин (имизин, мелипрамин)	100–250 нг/мл (вместе с дезипрамином*)
Клоназепам	30–60 нг/мл
Лития соли	0,6–1,2 ЕД/л
Метадон (фенадон)	0,1–0,4 мкг/мл
Нортриптилин	50–150 нг/мл
Оксазепам (тазепам)	1–2 мкг/мл
Сиднокарб	100–400 нг/мл
Элениум (хлордиазепоксид)	1–3 мкг/мл
<i>Противосудорожные препараты</i>	
Вальпроат натрия	50–100 мкг/мл
Карбамазепин (тегретол)	5–10 мкг/мл
Фенитоин (дифенин)	10–20 мкг/мл

Окончание табл. 5.11

Препарат	$C_{эфф}$
Фенобарбитал (люминал)	10–40 мкг/мл
Этосуксимид	40–80 мкг/мл
<i>Ненаркотические анальгетики и НПВС</i>	
Амидопирин (пирамидон)	~ 5 мкг/мл
Бутадион	~ 100 мкг/мл
Индометацин	0,5–3 мкг/мл
Парацетамол (ацетаминофен)	1–10 мкг/мл
<i>Препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний</i>	
Анаприлин (обзидан, пропранолол)	50–100 нг/мл
Апрессин (гидралазин)	~ 5 нг/мл
Варфарин	1–10 мкг/мл
Дигитоксин	10–20 нг/мл
Дигоксин	0,8–2 нг/мл
Дизопирамид	3–6 мкг/мл
Лидокаин (ксикаин)	2–7 мкг/мл
Клофибрат (мисклерон)	80–200 нг/мл
Мексилетин	0,8–2 мкг/мл
Новокаиамид	4–10 мкг/мл
Хинидин	3–6 мкг/мл
Этмозин	0,5–2 мкг/мл
<i>Некоторые другие препараты</i>	
Аминокапроновая кислота	100–400 мкг/мл
Гентамицин	2–3 до 5–10 мкг/мл
Диакарб (ацетазоламид)	~ 10 мкг/мл
Кломифен	1–2 нг/мл
Теofilлин	5–20 мкг/мл
Толбутамид	50–100 мкг/мл

* Активный метаболит препарата.

Для нахождения связи эффекта и концентрации препарата создают определенные уровни его в крови путем непрерывной инфузии с постоянной скоростью и определяют фармакологическое действие. При периодическом введении препарата необходимо дождаться стабилизации концентрации, точнее, ее колебания около некоторого среднего уровня. Меняя дозы, можно варьировать стабильные уровни и эффект препарата. Такой подход нельзя признать удовлетворительным для определения индивидуальных эффективных уровней прежде всего из-за длительности исследования, так как при каждой дозе нужно дождаться стабилизации уровня

и эффекта, т. е. необходим многократный прием препарата. Кроме того, и после стабилизации уровень препарата и эффект в период между двумя приемами обычно значительно изменяются. Существуют большие колебания эффективных концентраций большинства препаратов. Выраженность клинико-фармакологического эффекта зависит также от уровня активных метаболитов препарата. Эффективная концентрация в процессе лечения может меняться.

Несмотря на все сложности, определение терапевтических (и токсических) уровней имеет большое практическое значение. Полученные данные могут быть использованы для коррекции дозы препаратов у больных с заболеваниями почек, печени и других органов для диагностики лекарственных осложнений (например, интоксикация сердечными гликозидами), изучения особенностей чувствительности к препаратам у различных больных.

Для большинства лекарственных препаратов обнаружена достаточно высокая линейная корреляция между выраженностью фармакологического действия и уровнем препарата в плазме крови:

$$E = a \times C_p + b,$$

где E — эффект; C_p — концентрация препарата в плазме крови; a, b — коэффициенты.

Согласно приведенному уравнению, допустимо бесконечное и достаточно быстрое возрастание эффекта при повышении концентрации препарата. В действительности же величина эффекта, как правило, ограничена некоторым физиологическим пределом. Рост эффекта может происходить медленнее, чем увеличение концентрации препарата в крови. В связи с этим была предложена другая формула:

$$E = a \times \log C_p + b.$$

Уравнение было успешно применено при изучении фармакокинетики β -адреноблокаторов. Для оценки эффекта определяли частоту сердечных сокращений при дозированной физической нагрузке. Изменение этого показателя коррелировало с логарифмом концентрации метопролола, преналтерола и соталола в крови.

Рассмотренная модель теряет смысл при значениях концентрации препарата, близких к нулю,

так как функция $\log C_p$ при этом претерпевает разрыв. Кроме того, уравнение формально допускает бесконечный рост эффекта при возрастании концентрации и, следовательно, становится неадекватным вблизи максимально возможного эффекта (E_{\max}). Поэтому уравнения этого типа обычно используются для значений эффекта в интервале 20–80% от E_{\max} .

Существуют и другие подходы к решению этого вопроса, в частности модели с «насыщением» эффекта. Ранее были рассмотрены такие подходы к анализу связи «концентрация–эффект», в которых эффект является той или иной функцией концентрации препарата в крови, т. е. в центральной камере. Такой подход заведомо не может быть использован для описания динамики эффекта препарата в сопоставлении с динамикой его концентрации непосредственно после внутривенного введения. Он часто оказывается непригодным и в случае перорального приема препарата, так как предполагает, что эффект и концентрация ЛВ в плазме крови достигают максимума одновременно. Однако имеются многочисленные примеры отставания времени достижения максимального эффекта от времени достижения максимальной концентрации. В таких случаях кривые зависимости между концентрацией и эффектом имеют петлеобразный вид (гистерезисные кривые). Гистерезисную кривую описывают двумя уравнениями: одним для восходящей ветви (до максимального эффекта), другим — для нисходящей (снижение эффекта от максимума до нуля).

Другой путь анализа фармакокинетических процессов — сравнение эффекта не с концентрацией препарата в плазме, а с концентрацией или количеством вещества в камере, наиболее близкой по своим кинетическим свойствам к месту действия. Для реализации такого подхода предпринимались попытки связать эффект с уровнем препарата в какой-либо из имеющихся камер фармакокинетической модели.

Более подробно информацию об анализе связи между концентрацией препарата и его эффектом можно получить в монографиях В. Н. Соловьева, А. А. Фирсова, А. Н. Филова (1980, 1984), В. П. Яковлева и Л. Е. Холодова (1985), Kummerle (1984).

5.13. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Выделяют несколько основных факторов, определяющих особенности фармакокинетики ЛВ в различных возрастных группах:

- Частота использования ЛВ в зависимости от возраста.
- С возрастом изменяется масса тела и почечный клиренс ЛВ, причем у детей клиренс возрастает пропорционально не массе тела, а его поверхности.
- У новорожденных, в первую очередь недоношенных, наблюдается недоразвитость ферментных систем печени, из-за этого метаболизм ряда ЛВ у детей может отличаться от такового у взрослых.
- Женщины репродуктивного возраста часто употребляют гормональные контрацептивные препараты, что может приводить к изменению метаболизма ряда ЛВ.
- У лиц пожилого возраста редко наблюдается одно заболевание, требующее назначения монотерапии. Как правило, им необходима комплексная терапия. Кроме того, у лиц пожилого возраста могут иметься сопутствующие заболевания, влияющие на фармакоки-

нетику ЛВ: почечная, печеночная, сердечная недостаточность и другие заболевания.

Перечисленные выше факторы и ряд других причин оказывают влияние на фармакокинетику ЛВ. В частности, с возрастом снижается почечный клиренс креатинина, что приводит к задержке ЛВ в организме. В качестве примера в табл. 5.12 приводятся сравнительные данные по фармакокинетики ряда ЛВ у молодых здоровых доноров и пожилых больных с сердечной недостаточностью. Как следует из данных таблицы, у пожилых больных существенно изменяется не только клиренс и объем распределения, но и биодоступность ЛВ при его пероральном приеме. Поэтому у пациентов пожилого возраста необходима коррекция назначения, например, дигоксина.

На всасывание ЛВ в ЖКТ (и в конечном итоге, их биодоступность) существенное влияние оказывает рН желудочного сока. Так, у новорожденных детей наблюдается гиперпродукция соляной кислоты, а кислотность желудочного сока достигает величин, сравнимых со взрослыми только к третьему году жизни. Повышенная или пониженная кислотность желудочного сока также достаточно часто отмечается у лиц пожилого возраста. При этом повышение кислотности

Таблица 5.12

Сравнение фармакокинетики ряда ЛВ в различных возрастных группах

Препарат	Группа	Возраст, лет	Масса тела, кг	Биодоступность при пероральном приеме, %	Кажущийся объем распределения, л	Почечный клиренс, л/ч	Внепочечный клиренс, л/ч
Дигоксин	Молодые здоровые доноры	28	71	40–70	760	8,5	3,5
	Пожилые больные с сердечной недостаточностью	54	68	60	476	3,5	1,4
Дифенгидрамин	Дети	8,9	32	НД**	690	93	—
	Взрослые	32	70	НД	1223	98	—
	Пожилые	69	71	НД	966	50	—
Феллодопорин	20–39 лет	26	76	НД	НД	18	—
	40–59 лет	52	88	НД	НД	24	—
	60–80 лет	68	77	НД	НД	29	—
Леводопа	Взрослые	НД	НД	НД	1,65*	23,4*	—
	Пожилые	НД	НД	НД	1,01*	14,2*	—

* В пересчете на 1 кг массы тела.

** НД — нет данных.

желудочного сока сопровождается замедлением эвакуации желудочного содержимого, а следовательно, замедлением скорости всасывания ЛВ. Длительная задержка ЛВ в желудке может приводить к гидролизу ЛВ, что уменьшает биодоступность. С другой стороны, пониженная кислотность сопровождается ускоренной эвакуацией желудочного содержимого, при этом ЛВ не подвергаются кислому гидролизу, что может приводить к уменьшению времени всасывания и увеличению биодоступности.

Не только всасывание ЛВ зависит от возраста, но и их выведение. Из-за несовершенства ферментных систем печени метаболизм ряда ЛВ у новорожденных может существенно отличаться от взрослых. С другой стороны, изучение большого числа лиц различных возрастных категорий без почечной патологии позволило установить, что клиренс креатинина (мл/мин) связан с полом и возрастом (табл. 5.13). Эмпирическая формула выглядит следующим образом:

мужчины

$$\text{Клиренс креатинина} = (140 - \text{возраст, лет}) \frac{\text{масса тела, кг}}{70};$$

женщины

$$\text{Клиренс креатинина} = (140 - \text{возраст, лет}) \frac{\text{масса тела, кг}}{85}.$$

Таблица 5.13

Зависимость клиренса креатинина от пола и возраста у лиц без почечной недостаточности

Возраст, лет	Клиренс креатинина, мл/мин	
	Мужчины	Женщины
20	120	102
55	85	72
90	50	43

Снижение клиренса креатинина, наблюдаемое с увеличением возраста, приводит к задержке ЛВ в организме. У новорожденных наблюдается длительный период полувыведения, что связано с несовершенством ферментных систем. Наименьший $T_{1/2}$ характерен для детей в возрасте 1–10 мес. После этого $T_{1/2}$ нарастает пропорционально снижению клиренса креатинина.

У детей мышечная масса ниже, чем у взрослых. Это приводит к снижению кажущегося объема распределения ЛВ в организме. Однако при пересчете на 1 кг массы тела, как правило, у новорожденных объем распределения оказывается больше, чем у взрослых. Кроме того, у детей белковый состав плазмы крови отличается от взрослых, что приводит к изменению связывания ЛВ с белками плазмы крови. Характерно более низкое связывание с белками плазмы крови у детей, чем у взрослых (табл. 5.14).

Таблица 5.14

Влияние возраста на кажущийся объем распределения и связывание с белками крови ряда ЛВ

Лекарственное вещество	Кажущийся объем распределения, л/кг		Свободная фракция ЛВ в крови, %	
	Новорожденные	Взрослые	Новорожденные	Взрослые
Фенобарбитал	1	0,55	0,68	0,53
Сульфисоксазол	0,38	0,16	0,32	0,16
Сульфаметоксин	0,47	0,24	0,43	0,38
Дигоксин	10	7	0,8	0,7
Фенитоин	1,3	0,63	0,2	0,1

До 30% взрослого населения Земли страдают от избыточной массы тела. Ожирение приводит к увеличению объема распределения ЛВ, кроме того, жировые клетки способны активно накапливать липофильные ЛВ, что приводит к существенному изменению фармакокинетики и фармакодинамики таких ЛС. Исходя из линейных представлений о фармакокинетике препаратов, ожирение может сказываться на следующих фармакокинетических параметрах:

- *максимальная концентрация лекарственного вещества*, что может потребовать увеличение дозировки препарата;
- *время достижения максимальной концентрации*, не требует корректировки при длительной терапии;
- *время выведения препарата из организма (особенно, второй фазы)*, что может потребовать изменения режима дозирования.

К сожалению, в литературе практически отсутствуют данные о влиянии ожирения на фармакокинетику лекарственных препаратов. Систематические данные не представлены ни в одном из исследований; в ряде работ изучалось влияние ожирения на фармакокинетику отдельных препаратов.

Сравнительное рандомизированное открытое изучение фармакокинетики липофильного (метопролол) и гидрофильного (атенолол) β -адреноблокаторов проводилось в Италии. В исследовании включено 18 больных с ожирением. После двухнедельной подготовки пациентам рандомизировано назначали один из β -блокаторов на 4 нед., потом препараты меняли и назначали еще на 4 нед. Показано, что степень ожирения не сказывается на фармакокинетике атенолола. Увеличение степени ожирения приводило к некоторому снижению максимальной концентрации, увеличению $T_{1/2}$ метопролола, однако при длительной терапии это не сказывалось на его терапевтических характеристиках.

Проводилось изучение фармакокинетики кортизола при его инфузии в дозе 25 мг/кг в течение 30 мин 13 мужчинам и 11 женщинам с ожирением. Обнаружено, что у пациентов с высоким содержанием абдоминального жира клиренс кортизола был выше, чем у больных с низким его содержанием. Клиренс кортизола имел положительную корреляцию с объемом абдоминального жира, определенным с помощью компьютерной томографии (КТ). Таким образом, чем больше масса тела больных, тем быстрее кортизол выводится из организма.

Доказано, что при ожирении возрастает кажущийся объем распределения ряда ЛВ. Так, объем распределения диазепама составляет 292 л у больных ожирением и 91 л у лиц без ожирения. Менее существенно меняется объем распределения дигоксина: 981 л у больных ожирением, 937 л в контрольной группы. У теофиллина кажущийся объем распределения при развитии ожирения остается практически постоянным — 29 л у больных ожирением и 27 л у здоровых доноров.

Интересно отметить, что даже у лиц, не страдающих ожирением, распределение жировой ткани и содержание свободной воды зависят от пола и от занятий спортом. Так, наименьшее содержание жира обнаружено у спортсменов-мужчин, наибольшее — у женщин, не занимающихся спортом. Кроме того, имеются различия в массе минерального вещества костей и плотности тела, которые также связаны с полом и занятиями спортом. Указанные отличия могут приводить к отличию в фармакокинетике ряда ЛВ, что требует корректировки их назначения.

Возрастные особенности метаболизма ЛВ, изменение кажущегося объема распределения ЛВ, а также сопутствующие заболевания и комплексная терапия диктуют необходимость возрастной корректировки при назначении доз ЛВ. Даже если нет сопутствующих заболеваний и ЛВ назначается в виде монотерапии, корректировка дозировок должна проводиться у детей с момента их рождения (при этом на 1 кг массы тела детям назначается более высокая дозировка, чем взрослым) и пожилых лиц (при этом необходимо снижение дозировки по сравнению со взрослыми).

6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ФАКТОРЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ, МЕТОДЫ ОЦЕНКИ, ОБОБЩЕНИЯ И ИНТЕРПРЕТАЦИИ

Повседневная практика показывает, что эффективность и переносимость одних и тех же ЛС у различных больных неодинаковы. Относительно недавно было установлено, что во многом эти отличия определяются генетическими факторами, детерминирующими процессы метаболизма, рецепции, иммунного ответа и т. д.

Изучение генетических основ чувствительности организма человека к ЛС составляет предмет фармакогенетики. Термин «фармакогенетика» предложил Фогель в 1959 г.

Задачей клинической фармакогенетики является также разработка методов диагностики, профилактики и коррекции необычного ответа организма на действие ЛС.

Наследственные факторы, определяющие необычные реакции на ЛС, в основном являются биохимическими. Чаще всего это недостаточность ферментов, катализирующих биотрансформацию препаратов. Атипичные реакции на ЛВ могут наблюдаться также при наследственных нарушениях обмена веществ.

Биотрансформация ЛС в организме человека происходит под влиянием определенных

ферментов, которые представляют собой специфические белки. Ферменты посредством активных центров связываются с ЛВ и ускоряют процессы их химического превращения. Биотрансформация ЛВ может осуществляться не одним ферментом, а целой группой, особенно в тех случаях, когда химическое превращение вещества в организме проходит в несколько этапов. Для каждого фермента характерна высокая специфичность. Он катализирует лишь строго определенное звено химического процесса. При метаболизме многих ЛВ образуются продукты с одними и теми же функциональными группами (ОН, NH₂, СООН, Н), поэтому дальнейшее их превращение обеспечивается одними и теми же ферментами. Таким образом, один фермент может принимать участие в метаболизме различных ЛС.

Синтез ферментов находится под строгим генетическим контролем. При мутации соответствующих генов возникают наследственные нарушения структуры и свойств ферментов — ферментопатии. В зависимости от характера мутации гена изменяется скорость синтеза фермента или синтезируется атипичный фермент.

6.1. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ

Атипичная псевдохолинэстераза. Содержащаяся в сыворотке крови и различных тканях псевдохолинэстераза представляет собой гликопротеид с молекулярной массой около 300 кДа. Этот фермент обеспечивает гидролиз эфиров холина и различных алифатических и ароматических кислот. Интерес к псевдохолинэстеразе повысился после внедрения в медицинскую практику деполяризирующего миорелаксанта сукцинилхолина (дитилин, листенон, миорелаксин). У большинства людей после внутривенного введения раствора этого препарата наступает расслабление скелетных мышц, что приводит к остановке дыхания. Эта реакция продолжается в течение 2–3 мин. Небольшая продолжительность действия сукцинилхолина обусловлена тем, что под влиянием псевдохолинэстеразы он быстро гидролизует и инактивируется. Однако у некоторых лиц паралич мускулатуры и остановка дыхания длятся 2–3 ч и более в результате резкого снижения активности сывороточной псевдохолинэстеразы, которое вначале объясняли нарушением функции печени, где фермент синтезируется. Позднее было установлено, что снижение активности фермента обусловлено изменениями его аминокислотного состава. При обследовании родственников больных с атипичной псевдохолинэстеразой было установлено, что у многих из них также снижена активность этого фермента и, соответственно, повышена чувствительность к сукцинилхолину. Таким образом был доказан наследственный характер данной патологии. Считается, что синтез белковой части молекулы псевдохолинэстеразы обеспечивается рядом аллелей структурных генов. Мутация одного или нескольких из них приводит к образованию атипичных молекул фермента, отличающихся от нормального аминокислотным составом. Дефект наследуется по рецессивному типу. Отличить нормальный фермент от атипичного можно с помощью ингибиторов псевдохолинэстеразы — дибукаина (совкаин) и натрия фторида.

В большинстве популяций, в частности европейской, количество лиц, гетерозиготных по мутантному аллелю, не превышает 2–4%. Ча-

стота клинически значимого гомозиготного носительства мутантных генов в этих популяциях составляет 1:2000–1:3000. Однако существуют популяции, в которых частота гетерозиготного носительства мутантного аллеля значительно выше. Таковы, например, популяции чехов и словаков (7%), евреев Ирана и Ирака (10%). Частота гомозиготного носительства в них достигает 1:400. В Южной Индии число людей с полным или почти полным отсутствием активности псевдохолинэстеразы составляет 2,5%.

При возникновении длительного апноэ на фоне применения сукцинилхолина необходимо внутривенно ввести свежую донорскую кровь с нормальной активностью псевдохолинэстеразы. При этом сукцинилхолин быстро гидролизует и его действие прекращается. К такому же результату приводит внутривенное введение растворов псевдохолинэстеразы, выделенной из донорской крови.

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. К числу распространенных наследственных дефектов относится недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). Носителями такого дефекта являются по крайней мере 200 млн человек.

Г-6-ФДГ играет важную роль в обмене углеводов, в том числе в эритроцитах, где она катализирует окисление глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконат. В этой реакции образуется восстановленный никотинамидаденин-динуклеотид-фосфат (НАДФ•Н₂), который в дальнейшем используется для восстановления глутатиона (при участии глутатионредуктазы), а также частично метгемоглобина в гемоглобин. Восстановленный глутатион защищает гемоглобин и тиоловые ферменты, поддерживающие нормальную проницаемость мембран эритроцитов, от окислительного действия различных веществ, в том числе и лекарственных препаратов.

Препараты, оказывающие гемолитическое действие при недостаточности Г-6-ФДГ: ацетанилид, дапсон, киноцид, нафталин, нитрофуррантоин, памахин, пентахин, примахин, сульфаниламиды, салазосульфациридин, сульфаметоксипиридазин, сульфациридин, сульфациетамид, тиасульфен, толудиновый синий, тринитротолуол, фенилгидразин, фуразолидон.

При недостаточности Г-6-ФДГ прием некоторых ЛС ведет к массивному разрушению эритроцитов (гемолитические кризы) вследствие падения содержания в них восстановленного глутатиона и дестабилизации мембран (активность глутатионредуктазы остается нормальной).

Острый гемолиз эритроцитов впервые наблюдали у афроамериканцев при приеме противомаларийного препарата примахин. Гемолитический криз развивался у 10% пациентов. Последующие биохимические и генетические исследования показали, что у таких больных активность Г-6-ФДГ не превышает 15%, а контроль за синтезом Г-6-ФДГ на рибосомах клеток осуществляется геномным аппаратом X-хромосомы. Известно несколько нормальных вариантов этого фермента и около 150 атипичных.

Гемолитические кризы у таких лиц вызывают не только ЛС, но и конские бобы. По их латинскому названию *Vicia faba* заболевание было названо фавизмом. Токсичными веществами конских бобов являются продукты гидролиза β-гликозидов (вицин и конвицин), которые обладают сильным окислительным свойством, в 10–20 раз превосходящим таковое аскорбиновой кислоты. Как правило, болезнь начинается внезапно: появляется озноб и резкая слабость, снижается число эритроцитов, а затем развивается коллапс. Реже первыми симптомами оказываются головная боль, сонливость, рвота, желтуха, которые связаны с гемолизом. Иногда фавизмом страдают даже грудные дети, матери которых употребляли в пищу конские бобы. Желтуху при недостаточности Г-6-ФДГ объясняют нарушением глюконизирующей активности печени.

Препараты, оказывающие гемолитическое действие при недостаточности Г-6-ФДГ при определенных условиях: аскорбиновая кислота, ацетилсалициловая кислота, димеркапрол, мепакрин, метиленовый синий, нитраты, сульфадiazин, сульфафуразол, фенацетин, хлорамфеникол, хлорохин.

Популяции, в которых частота недостаточности Г-6-ФДГ среди мужчин превышает 1%: азербайджанцы, арабы (Египет, Кувейт, Ливан), афроамериканцы, пуэрториканцы, болгары, греки, евреи, индийцы, индонезийцы, китайцы, ма-

лайцы, новогвинейцы, пакистанцы, персы, румыны, сицилийцы, таджики, таи Индокитая, турки, филиппинцы.

Некоторые препараты оказывают гемолитическое действие у лиц с недостаточностью Г-6-ФДГ только при определенных условиях. Предрасполагающими факторами являются инфекции, недостаточность функций печени и почек, диабетический ацидоз и т. д.

Число лиц, у которых соответствующие препараты вызывают гемолиз, варьирует в популяции от 0 до 15%, а в некоторых местностях достигает 30%.

Недостаточность Г-6-ФДГ и фавизм распространены в Азербайджане. В 1960-х годах в республике было запрещено выращивание конских бобов, что привело к значительному снижению частоты заболевания.

Лиц с недостаточностью Г-6-ФДГ следует предупреждать об опасности применения соответствующих препаратов, а также необходимости исключения из пищевого рациона конских бобов, крыжовника, красной смородины. Больные с дефицитом Г-6-ФДГ должны помнить о том, что их дети также могут страдать аналогичным заболеванием.

Недостаточность ацетилтрансферазы. Вскоре после внедрения в медицинскую практику гидразида изоникотиновой кислоты (изониазид, тубазид) было обнаружено, что переносимость этого препарата больными неодинакова. Одни больные переносят препарат хорошо, в то время как у других возникают тяжелые побочные реакции: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боль за грудиной, раздражительность, бессонница, тахикардия, полиневрит и т. д. В основе индивидуальной чувствительности организма к изониазиду лежит неодинаковая интенсивность его метаболизма. Основным путем биотрансформации этого препарата является ацетилирование. Незначительная часть его гидролизует, а также выводится с мочой в неизменном виде. Ацетилирование изониазида осуществляется при участии N-ацетилтрансферазы — фермента, содержащегося в печени человека. Активность этого фермента генетически обусловлена и у разных лиц неодинакова. Было обнаружено, что после однократного

приема изониазида у одних больных выделяется с мочой 6–7% введенного препарата в метаболитизированной форме, у других — вдвое больше. У медленных инактиваторов концентрация изониазида в крови всегда значительно выше, чем у быстрых. Для определения скорости инактивации изониазида измеряют концентрацию его в плазме крови спустя 6 ч после однократного приема препарата внутрь в дозе 10 мкг/кг. Если содержание изониазида составляет в среднем около 1 мкг/мл, больного относят к быстрым инактиваторам, если около 5 мкг/мл — к медленным.

Процентное соотношение между медленными и быстрыми инактиваторами изониазида среди населения колеблется в больших пределах. Так, медленными инактиваторами являются только 5% эскимосов и 45% американцев. Число быстрых инактиваторов в Западной Европе и Индии достигает 50%, а в Японии — 90–95%.

Различия в скорости метаболизма изониазида мало влияют на результаты лечения туберкулеза, но они в значительной мере сказываются на частоте побочных реакций препарата. У медленных инактиваторов побочные эффекты возникают гораздо чаще.

При назначении изониазида больным туберкулезом необходимо учитывать скорость его метаболизма. При прочих равных условиях у быстрых инактиваторов изониазид применяют в больших дозах, чем у медленных инактиваторов. У последних препарат целесообразно сочетать с пиридоксином (витамин В₆), который предупреждает развитие полиневрита и некоторых других побочных реакций.

Скорость ацетилирования может быть различной не только для изониазида, но и сульфадимезина, гидралазина, празозина.

Недостаточность каталазы. Каталаза разрушает перекиси, образующиеся в организме, а также участвует в метаболизме этилового и метилового спирта. В результате реакции образуется огромное количество мелких пузырьков молекулярного кислорода. На этом основано применение растворов перекиси водорода в медицинской практике для обработки ран, язв, и т. п. При нормальной активности каталазы образующиеся в организме или экзогенные пере-

киси не успевают окислять эндогенные вещества, в том числе гемоглобин.

Полное отсутствие каталазы в крови и тканях человека впервые обнаружили японские исследователи. После операции по поводу гангренозной гранулемы синуса носа у 11-летней девочки обработка раны раствором перекиси водорода не сопровождалась образованием пузырьков кислорода, а цвет крови становился коричнево-черным. При биохимическом анализе было установлено отсутствие каталазы не только в крови, но и в тканях этой больной. Заболевание было названо *акаталазией*.

Акаталазия передается по аутосомно-рецессивному типу. К 1978 г. в мире было описано более 100 таких больных. У 50% из них наблюдалась гангрена ротовой полости и носоглотки, у остальных заболевание протекало бессимптомно. Акаталазия обычно проявляется в подростковом возрасте рецидивирующими изъязвлениями десен. В более тяжелых случаях возникает альвеолярная гангрена, атрофия десен, выпадение зубов. Злокачественная форма характеризуется распространением гангрены на мягкие ткани и кости челюстей. Выраженных изменений в эритроцитах не происходит, так как дефицит каталазы компенсируется другими ферментами.

Диагностика акаталазии основывается на данных анамнеза и результатах соответствующих лабораторных исследований. Необходимо учитывать наличие в прошлом частых воспалительных процессов в полости рта, заболеваний зубов, десен, а также наличие язв, эрозий, альвеолярной гангрены.

Лица с гипокаталазией и, особенно, с акаталазией обладают высокой чувствительностью к спиртным напиткам из-за уменьшения скорости окисления этилового спирта. При акаталазии последствия отравления метанолом (древесным спиртом) менее выражены, так как у них метанол окисляется менее интенсивно, а содержание формальдегида — промежуточного продукта окисления этого спирта — не достигает высокого уровня.

Специфического лечения акаталазии не существует. При наличии воспалительных очагов используют антибиотики, сульфаниламиды, антисептические средства и т. д.

6.2. АТИПИЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЯХ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Врожденная метгемоглобинемия. В отличие от оксигемоглобина метгемоглобин содержит трехвалентное железо, прочно связывает кислород и поэтому непригоден для его транспорта. В норме метгемоглобин содержится в эритроцитах в небольших количествах (0,5–3%). Многие ЛВ (нитроглицерин, сульфаниламиды, хлорамфеникол, ПАСК, антипирин и т. д.), особенно при их длительном применении в больших дозах, могут вызвать метгемоглобинемию, однако у большинства лиц под влиянием метгемоглобинредуктазы быстро происходит восстановление метгемоглобина. При наследственной недостаточности метгемоглобинредуктазы в крови больных резко повышается (до 30–40%) концентрация метгемоглобина. Чувствительность этих больных к токсическому действию метгемоглобинообразующих ЛС очень высока. Недостаточность метгемоглобинредуктазы передается по аутосомно-рецессивному типу. При выраженной метгемоглобинемии внутривенно вводят метиленовый синий (1–2 мг/кг) и назначают аскорбиновую кислоту по 0,3 г.

Порфирии. При интермиттирующей порфирии вследствие повышения активности синтетазы d-аминолевулиновой кислоты резко увеличено количество этой кислоты и порфобилиногена в печени и моче больных. Заболевание проявляется приступами кишечной колики, полиневритами, параличами мышц, психическими расстройствами, эпилептическими припадками и т. д. Обострения болезни провоцируются барбитуратами, а также сульфаниламидными препаратами, эстрогенами (в том числе содержащимися в контрацептивных средствах), амидопирином, гризеофульвином, некоторыми транквилизаторами и противосудорожными средствами. Эти препараты усиливают образование d-аминолевулиновой кислоты. Вероятность применения барбитуратов и транквилизаторов больными порфирией весьма высока, так как у них наблюдаются психические расстройства

и эпилептические припадки. Порфирии широко распространены в Швеции, Норвегии, Южной Африке.

Наследственные негемолитические желтухи. При наследственных желтухах нарушена биотрансформация некоторых ЛС (кортизон, хлормицетин), которые не превращаются в глюкуроныды и кумулируются в организме. Дозы таких препаратов должны быть снижены. Некоторые лекарственные средства (фенобарбитал, зиксорин) повышают активность глюкуронилтрансферазы и с успехом используются для лечения наследственных негемолитических желтух.

6.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Эффективность и переносимость лекарственных средств, дозы препаратов, продолжительность лечения зависят от особенностей патологического процесса и его динамики, которые оценивают с помощью объективных критериев. Внедрение новых инструментальных, лабораторных и морфологических методов, а также использование вычислительной техники значительно расширяют возможности врача в плане количественной оценки действия лекарственных средств. Назначая препарат, врач должен представлять себе, какое действие он оказывает при данном заболевании (этиотропное, патогенетическое, симптоматическое), динамику каких субъективных и объективных симптомов, лабораторных и инструментальных показателей и в какие сроки следует ожидать, когда и какие проводить дополнительные исследования.

Изучение эффективности и безопасности ЛС проводится в клинических рандомизированных исследованиях, что имеет ограниченные возможности в силу следующих причин: 1) строгий отбор больных в клинические исследования и высокая комплаентность больных; 2) небольшое число включенных больных (редко превышающая 1000 больных); 3) небольшая продолжительность лечения и длительность наблюдения (обычно не более 1 года), отсутствие оценки отдаленных последствий лечения; 4) исключение

сопутствующего лечения и лекарственных взаимодействий; 5) строгий план визитов для мониторинга эффективности и безопасности лечения, и др.

Фармакоэпидемиология является относительно новым направлением в клинической фармакологии. Упоминание фармакоэпидемиологии как научного направления относится к началу 1980-х годов в качестве приложения к эпидемиологическим методам изучения эффектов ЛС в обществе. Можно выделить два направления фармакоэпидемиологических исследований: 1) изучение эффективности и безопасности ЛС в реальной клинической практике (изучение частоты развития эффектов ЛС, в том числе новых и отдаленных); 2) изучение частоты использования ЛС в реальной клинической практике.

Так, по результатам клинических исследований, гипотензивная эффективность различных препаратов достигает 60–85% у больных с артериальной гипертензией. Данные фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что целевой уровень АД у больных в реальной клинической практике достигается не более чем в 27%. Еще более важное значение у этих исследований в выявлении новых редких или отдаленных побочных эффектов ЛС. Таким образом, имеет место существенное различие в эффективности и безопасности ЛС по данным клинических исследований и в реальной клинической практике. Разрешение этих проблем возможно с применением фармакоэпидемиологических исследований. Результаты этих исследований важны не только для определения соотношения пользы/риска применения ЛС, но и для получения экономических обоснований, т. е. фармакоэкономики.

Для фармакоэпидемиологических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности ЛС, применяются два вида исследований, используемых в эпидемиологии: исследования «случай–контроль» и когортные исследования. Выбор того или иного вида исследования определяется частотой развития эффекта и частотой применения ЛС.

Исследование «случай–контроль» предполагает изучение редких по частоте развития эффектов ЛС при частом его применении в по-

пуляции больных; когортные исследования предназначены для изучения эффектов ЛС, применяемых очень редко. В исследование «случай–контроль» отбираются две группы больных, различающихся по наличию эффекта («случай») или его отсутствию («контроль»); сравнение частоты применения ЛС в этих группах больных позволяет оценить риск развития изучаемого эффекта. Обычно исследования «случай–контроль» проводятся ретроспективно, на основании уже развившихся эффектов у больных, поэтому их результаты во многом зависят от выбора контрольной группы (соответствие основной группе по всем зависимым и независимым факторам). Такие исследования особенно полезны для изучения тех эффектов ЛС, которые характеризуются очень сильной причинно-следственной связью с применяемым ЛС.

Когортные исследования планируются чаще проспективно. В отобранной когорте больных в течение длительного периода наблюдения изучается частота развития эффекта при применении ЛС в сравнении с теми больными, которые его не применяли. С учетом большой длительности наблюдения за пациентами когортные исследования позволяют установить достоверную причинно-следственную связь между развитием эффекта и применением ЛС.

Для оценки причинно-следственной связи между развитием эффекта и применением ЛС в когортных исследованиях и исследованиях «случай–контроль» рассчитываются два параметра, свойственные эпидемиологическим исследованиям: абсолютный и относительный риск. Абсолютный риск — это разница между частотой развития эффекта при приеме ЛС и без него. Относительный риск — это отношение частоты развития эффекта при приеме ЛС к таковой без него.

Использование ЛС в обществе изучается с помощью специальных опросов или анкетирования, а также анализа рынка ЛС. Опрос и анкетирование могут проводиться среди врачей, пациентов, а также по данным медицинской документации и статистики. Опрос и анкетирование позволяют изучать не только частоту применения ЛС, но и качественные аспекты лекарственной терапии (эффективность и безопасность ЛС, рациональность назначения ЛС

и режимов дозирования, соблюдение стандартов и протоколов лечения).

Анализ рынка ЛС позволяет оценивать объем потребления ЛС в конкретном регионе или лечебном учреждении в единицу времени. Количество потребляемых ЛС может оцениваться не только в абсолютных цифрах (количество таблеток, флаконов, упаковок и т. д.), но и с помощью показателя «средней суточной дозы» (DDD, defined daily dose) в качестве единицы потребления ЛС населением. Определение DDD позволяет следить за динамикой потребления ЛС в процессе управления здравоохранением (внедрением в клиническую практику новых стандартов лечения, лекарственных формуляров и т. д.).

Фармакоэпидемиологические исследования использования ЛС предоставляют важную информацию по применению ЛС в реальной клинической практике и качеству лекарственной терапии, что позволяет принимать и контролировать административные решения по рациональному использованию ЛС, определению экономически выгодных лечебных программ, повышению эффективности, безопасности и качества лекарственной терапии (создание стандартов и протоколов лечения, лекарственных формуляров, обучающих программ для врачей и пациентов и т. д.).

6.4. МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

Понятие «evidence-based medicine», или «медицины, основанной на доказательствах» (доказательной медицины), было предложено канадскими учеными из университета Мак-Мастера в Торонто в 1990 г.

В соответствии с одним из нескольких определений **доказательная медицина** — это добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного. Доказательная медицина — это не новая наука, скорее, новый подход, направление или технология сбора, анализа, обобщения и интерпретации научной информации.

Необходимость в доказательной медицине возникла, прежде всего, в связи с увеличением

объема научной информации, в частности в области клинической фармакологии. Ежегодно в клиническую практику внедряются все новые и новые препараты. Они активно изучаются в многочисленных клинических исследованиях, результаты которых нередко оказываются неоднозначными, а иногда и прямо противоположными. Чтобы использовать полученную информацию на практике, ее необходимо не только тщательно проанализировать, но и обобщить. Другая причина — нехватка средств, связанная с ростом расходов на здравоохранение. В этой ситуации среди большого количества лекарственных препаратов необходимо выбрать именно те вещества, которые обладают наиболее высокой эффективностью и лучшей переносимостью. Следует отметить, что новизна или высокая стоимость нового препарата не являются гарантией его более высокой эффективности. Проблема рационального расходования средств остается актуальной для нашей страны, так как, с одной стороны, бюджет российского здравоохранения явно недостаточный, а с другой — продолжают широко использоваться лекарственные препараты, эффективность которых не доказана (или, наоборот, доказана неэффективность) или вызывает сомнения. Очевидно, что нет смысла пытаться удешевить лечение путем использования недорогих, но малоэффективных препаратов, но столь же бессмысленно назначать дорогостоящие ЛС в тех случаях, когда не меньший или даже больший эффект могут дать более дешевые средства. И то и другое в конечном итоге приводит к увеличению расходов.

Доказательством эффективности и безопасности лечения могут служить только результаты адекватных клинических исследований. Именно такие методы лечения используются в дальнейшем при попытках стандартизации подходов к лечению распространенных заболеваний (рекомендации по лечению артериальной гипертензии, пневмонии, хронического гепатита, ВИЧ-инфекции и т. д.).

Однако доказательная медицина не ограничивается анализом результатов рандомизированных клинических исследований. Принципы ее применимы к любой области медицинской науки, включая общие проблемы организации оптимальной системы здравоохранения.

Что может служить доказательством?

Основные типы клинических исследований в порядке убывания степени их доказательности при изучении эффективности лечения располагаются следующим образом:

- Рандомизированные контролируемые исследования (клинические испытания).
- Когортные исследования.
- Одномоментные исследования.
- Исследования «случай–контроль».
- Описания серии случаев.
- Описания отдельных случаев.

Контролируемое исследование предполагает, с одной стороны, проведение испытания в строгом соответствии с протоколом и правилами GCP, под контролем монитора, этического комитета и официальных инстанций, а с другой — наличие контрольной группы пациентов, получающих препарат сравнения. Использование в качестве последнего плацебо позволяет учесть плацебо-эффект, свойственный многим группам ЛС, и возможность спонтанного (без лечения) улучшения или выздоровления при ряде заболеваний. В некоторых случаях, например при злокачественных опухолях, артериальной гипертензии, аутоиммунных заболеваниях, провести плацебо-контролируемое исследование невозможно. В подобных ситуациях больным контрольной группы назначают активный препарат, эффективность и безопасность которого доказана ранее.

Сравнивать эффект у больных основной и контрольной групп можно только в том случае, если они сопоставимы между собой (по полу, возрасту, степени тяжести заболевания, сопутствующей терапии и т. д.). Эквивалентность групп сравнения обеспечивает рандомизация — процесс случайного распределения больных между группами сравнения. Обеспечению достоверности служит и применение двойного слепого метода исследования, когда ни врач, ни больной не знают, какой препарат получает пациент.

Анализ результатов проспективного исследования начинают только после полного его завершения (т. е. после того, как будет прекращено лечение у последнего пациента, включенного в испытание). До этого момента исследование остается двойным слепым. В длительных иссле-

дованиях обычно проводится промежуточный анализ данных в заранее выбранные сроки (без нарушения двойного слепого характера). Если предварительные данные демонстрируют явное преимущество изучаемого препарата (или, наоборот, его вред), то исследование прекращают досрочно, чтобы не подвергать больных необоснованному риску и обеспечить им оптимальное лечение.

Крупные исследования обычно проводятся по единому протоколу одновременно в нескольких центрах, которые могут находиться в разных странах мира (многоцентровые международные исследования). Это позволяет ускорить набор больных и быстрее завершить исследование. Кроме того, данные, полученные в крупном международном исследовании, имеют большее практическое значение, так как они применимы к более широкому региону.

Если эффективность лечения была изучена в рандомизированном клиническом исследовании, это еще не означает, что она окончательно установлена. Результаты исследования зависят от его дизайна, выбранной цели, критериев отбора больных, методов диагностики, оценки эффективности (использование твердых конечных клинических точек), длительности, числа пациентов, схемы терапии и т. д. Неадекватное планирование испытания может сделать бессмысленными полученные данные. Однако результаты хорошо спланированного клинического исследования также могут оказаться неинформативными, если авторам не удастся продемонстрировать наличие статистически значимого эффекта. Как правило, это связано с небольшим объемом исследования, которое не обладает статистической мощностью, необходимой для получения достоверных результатов.

Рандомизированные клинические исследования имеют определенные ограничения. Группы больных, которых включают в испытания, обычно не полностью соответствуют целевой популяции пациентов, для которых предназначен изучаемый препарат. При наличии жестких критериев отбора отсеивание больных может достигать 90 % и более. Кроме того, условия лечения в клиническом исследовании отличаются от обычной практики (частые визиты к врачу, строгий кон-

троль комплаентности — приверженности к лечению), регулярные лабораторные исследования и т. д.). Тем не менее реальной альтернативы рандомизированным клиническим исследованиям нет, а адекватное их планирование и современные методы статистического анализа позволяют решить многие технические вопросы.

Важным разделом медицины, основанной на доказательствах, является **фармакоэкономика**, учитывающая, прежде всего, соотношение между стоимостью терапии и ее эффективностью. При оценке стоимости лечения учитывается не только цена конкретного препарата, но и та экономия, которую такое лечение дает за счет уменьшения числа госпитализаций, временной нетрудоспособности и т. д. Фармакоэкономика является сложной наукой, которая позволяет ответить на различные вопросы, в частности оценить экономическую эффективность изменения качества жизни пациента или совершенно разных медицинских вмешательств.

Во многих странах мира, в том числе в России, созданы специальные центры доказательной медицины. Одним из основных элементов их работы является подготовка систематизированных обзоров литературы по различным проблемам, которые существенно отличаются от привычных описательных обзоров. Главным недостатком последних является возможность формирования неадекватных представлений о достоинствах и недостатках того или иного метода лечения, так как достаточно часто результаты небольших исследований оказываются недостоверными или противоречивыми, а следовательно, малоинформативными. Чтобы свести к минимуму возможные искажения, предложено использовать метод метаанализа, позволяющий количественно обобщить и статистически обработать научную информацию.

Систематизированные обзоры и метаанализ. Систематизированные обзоры представляют собой серьезные научные исследования, материалом для которых служат результаты различных клинических испытаний изучаемого ЛС или метода лечения. Систематизированный обзор всегда содержит раздел «Материалы и методы». На основании систематизированного обзора проводится метаанализ — обобщение

и статистический анализ результатов отдельных исследований, включающий несколько этапов.

Планирование исследования. Систематизированный обзор и метаанализ, как и любое научное исследование, требуют четкого планирования. На этом этапе необходимо сформулировать цель метаанализа, определить критерии отбора научных исследований, методы статистического анализа, методологию поиска информации и т. д. Очень важное значение имеют критерии отбора научных исследований, так как от их качества зависит качество самого метаанализа, т. е. информативность полученных результатов. При изучении эффективности ЛС или метода лечения в метаанализ обычно включают только данные рандомизированных контролируемых исследований. Кроме того, учитывают ряд других факторов, в том числе длительность исследования, критерии подтверждения диагноза и изучения эффективности, дозы препарата и т. п. На этапе планирования следует выбрать общий показатель, на основании которого будет определяться эффективность лечения.

Поиск информации. Систематизированный обзор будет иметь практическое значение только в том случае, если авторы включили в него все адекватные исследования, посвященные изучаемой проблеме. В связи с этим систематизированный поиск информации является одним из очень важных этапов подготовки обзора. Его начинают с анализа электронных баз данных (Medline, Cochrane Controlled Trials Register и др.). Компьютерный поиск обычно дополняют изучением подписок ведущих журналов и списков литературы в статьях, запросами исследователей и производителей ЛС.

Отбор исследований. Отбор исследований для последующего обобщения проводится на основании заранее определенных критериев. В систематизированных обзорах обычно анализируются только результаты рандомизированных контролируемых исследований. Отбор данных, как правило, осуществляется двумя исследователями независимо друг от друга слепым методом (т. е. исследователи не имеют информации об авторе публикации, журнале, источнике финансирования исследования и т. п.). Основной проблемой, с которой сталкиваются исследо-

ватели на этом этапе, является неоднородность исследований. Некоторыми различиями можно пренебречь (например, небольшая разница среднего возраста больных или дозы исследуемого препарата), в то время как другие различия делают невозможным объединение результатов исследований (например, разные критерии эффективности лечения). Если использовать очень жесткие критерии отбора, то это повысит однородность исследований, однако число их может оказаться небольшим и явно недостаточным для адекватного метаанализа. Правильнее использовать только основополагающие критерии отбора и затем провести анализ чувствительности.

Обобщение результатов (метаанализ).

На основании результатов исследований рассчитывают общий эффект лечения. При метаанализе определяют взвешенную среднюю, на величину которой оказывают влияние более крупные исследования. С помощью метаанализа обычно изучают отдаленные эффекты лечения, например динамику выживаемости, риска осложнений и т. п. Подобные показатели имеют более важное значение, чем непосредственные результаты терапии, например снижение АД. Если критерием эффективности является бинарный показатель (жив или умер, выздоровел или нет и т. п.), то рассчитывают отношение шансов и относительный риск. Например, в основной группе лечение антибиотиком привело к появлению диареи у 5 из 10 больных, а в контрольной — у 2 из 10. В этом случае шанс диареи в основной группе составляет $5:5 = 1$, а в контрольной — $2:8 = 0,25$ (т. е. рассчитывают отношение числа больных с диареей к числу больных, у которых диарея отсутствовала). Соответственно отношение шансов составляет 4 (1:0,25). При расчете риска определяют отношение числа больных, у которых появилась диарея, к общему числу больных. В основной группе риск диареи составляет $5:10 = 0,50$, в контрольной — $2:10 = 0,20$, а относительный риск (отношение риска в двух группах) — $0,50:0,20 = 2,5$. Это означает, что применение изучаемого препарата повышает риск развития диареи по сравнению с контролем.

Помимо отношения шансов или относительного риска указывают также 95% доверительный интервал двух показателей. Если доверительный интервал включает в себя 1, то это свидетельствует

об отсутствии достоверных различий ($p > 0,05$). Например, если относительный риск диареи при лечении антибиотиком равен 2,5, а 95% доверительный интервал составляет 0,8–4,5, то в данном случае нельзя говорить о том, что изучаемая терапия на самом деле повышает риск диареи, так как результат недостоверен. Границы 95% доверительного интервала обычно оказываются широкими при включении в метаанализ небольших исследований, результаты которых варьировали в широких пределах.

Чтобы облегчить интерпретацию результатов клинических исследований, могут быть использованы еще три показателя: снижение относительного риска (relative risk reduction), снижение абсолютного риска (absolute risk reduction) и число больных, которых необходимо пролечить, чтобы получить определенный результат (NNT). Предположим, относительный риск смерти на фоне применения изучаемого препарата составляет 0,8. В этом случае снижение относительного риска составляет 20% [$(1 - 0,8) \times 100$]. Недостаток этого показателя заключается в том, что он не позволяет дифференцировать большой и небольшой абсолютный эффекты лечения. Например, относительный риск смерти на фоне лечения будет равен 0,8 в том случае, если в основной группе смерть наблюдалась у 0,08% больных, а в контрольной — у 0,1% ($0,08:0,1 = 0,8$). Однако тот же результат мы получим, если частота смерти в основной группе составляла 80%, а в контрольной — 100% ($80:100 = 0,8$). Таким образом, в обоих случаях относительный риск смерти снизился на 20%, хотя разница полученных результатов очевидна. В первом случае снижение абсолютного риска составило $0,1 - 0,08 = 0,02\%$, а во втором — $100 - 80 = 20\%$ (т. е. результаты отличались в 1000 раз). Понятно, что второй результат имеет большее клиническое значение.

NNT рассчитывают как отношение 1 к абсолютному снижению риска. В приведенном выше примере этот показатель равен $1:0,02\% = 50 \times 100 = 5000$ и $1:20\% = 0,05 \times 100 = 5$ соответственно. Таким образом, чтобы избежать один случай смерти необходимо пролечить исследуемым препаратом 5000 и 5 больных. Если абсолютный эффект лечения крайне невелик, то NNT может измеряться десятками или сотнями

тысяч. Целесообразность подобной терапии вызывает сомнения, так как теоретические затраты на профилактику одного смертельного исхода превысят все мыслимые пределы. При публикации результатов метаанализа авторы обычно приводят отношения шансов и 95% доверительные интервалы (графически) для всех исследований и в целом.

Анализ чувствительности. На результаты метаанализа оказывают влияние различные факторы, в том числе чисто технические (выбранный метод статистического анализа). Чтобы оценить устойчивость полученных результатов к различным изменениям методологии исследования, проводят анализ чувствительности. В первую очередь общий эффект оценивают с помощью других статистических методов (в идеале результаты должны быть практически одинаковыми). Затем определяют эффекты других факторов, например исключения из метаанализа исследований худшего качества, ошибки, связанной с желанием исследователей публиковать только достоверные или положительные результаты.

Результаты метаанализа, как и любого научного исследования, не являются непогрешимыми. Как уже отмечалось, качество метаанализа зависит от качества изучавшихся клинических исследований. Если в метаанализ включено несколько небольших исследований с переменными результатами, то его результат также может оказаться малоинформативным. Кроме того, метаанализ позволяет получить ответ лишь на один четко сформулированный вопрос. Если результат оказывается отрицательным, то это еще не означает, что данное вмешательство бесполезно, так как оно может оказывать благоприятное влияние на риск осложнений, не угрожающих жизни, или улучшать прогноз у какой-либо под-

группы больных, например с более тяжелым течением болезни. Адекватный метаанализ, основанный на систематизированном обзоре, позволяет дать достаточно надежную оценку эффективности вмешательства или, по крайней мере, сформулировать вопросы, ответы на которые могут быть получены в дальнейших клинических исследованиях.

Таким образом, опубликованные данные литературы могут рассматриваться как один из подходов для принятия решения, касающегося выбора того или иного метода фармакотерапии и терапии вообще. Сбор таких данных осуществляется путем анализа публикуемой литературы о методах лечения, их клинической и сравнительной эффективности, безопасности и стоимостной характеристики. Для анализа должны использоваться статистические данные о заболеваемости и смертности из медицинской литературы, данные статистических исследований и экономических обзоров. Эта информация может позволить просчитать среднюю стоимость лечения того или иного заболевания у больных различной категории и с различной степенью тяжести заболевания. В результате таких исследований появляется возможность оценить предполагаемый бюджет в целом на лечение конкретного заболевания, на стоимость его лечения и стоимость его полного излечения. Предварительные исследования такого рода часто проводятся в начальном цикле разработки нового лекарственного препарата для определения его основных показаний и предполагаемой возможности повышения эффективности ведения того или иного заболевания¹. Следует отметить, что такого рода анализ литературы широко проводится в нашей стране и является обязательной вступительной частью для любых научных исследований и изысканий.

¹ Rapier C. M. An introduction to outcomes research. — Brookwood medical publications, 1996.

7

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

7.1. БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ

У $1/3$ новорожденных наблюдаются реакции в результате лечения женщин во время беременности. Последствия приема ЛС зависят не только от вида препарата, дозы и длительности терапии, но и срока беременности. Известны случаи отдаленных последствий приема препаратов во время беременности. Результатом действия ЛВ на плод могут быть выкидыши, недоношенность, переносимость, пороки развития, смерть плода и новорожденного, внутриутробная гипотрофия, геморрагический синдром (гипо- и гиперкоагуляция, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания — ДВС), угнетение дыхания и сердечной деятельности, нарушение сердечного ритма, неврологические расстройства (тремор, судороги), острая почечная недостаточность, нарушение функции щитовидной железы, надпочечников, опухоли в отдаленные сроки.

Возраст плода и токсическое действие лекарственных средств. Выделяют так называемые критические периоды эмбриогенеза, когда наиболее опасно воздействие неблагоприятно-

го фактора — микроорганизма, лекарственного препарата или продукта обмена веществ в чрезмерной концентрации.

На первой неделе беременности повреждающие факторы вызывают гибель зародыша и прерывание беременности или же, наоборот, не оставляют последствий («все или ничего») за счет высокой регенераторной способности эмбриона.

В конце этого периода начинается дифференциация клеток, повышается обмен веществ эмбриона и снижается регенераторная способность. В это время повышена чувствительность к ЛВ (I критический период). После имплантации начинается период органогенеза, завершающийся к 3–4-му месяцу внутриутробной жизни. В этот период наиболее чувствительной фазой являются первые 3–8 нед. (II критический период), когда наиболее часто проявляется тератогенное и эмбриотоксическое действие препаратов, приводящее соответственно к формированию пороков развития и гибели плода. Поражаются те органы, которые в этот момент находятся в процессе дифференциации. Пороки развития зависят от прямого действия ЛВ на эмбриональные органы и ткани. Существует не-

которая специфичность тератогенного действия препаратов.

После завершения органогенеза начинается плодный, или фетальный, период развития, продолжающийся до 40 нед. В этот период практически не встречаются эмбриотоксические и тератогенные поражения, за исключением аномалий развития половых органов у плодов женского пола, возникающих под влиянием препаратов андрогенного действия. На 18–22-й неделе (III критический период) происходят наиболее значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга, гемопоэза, продукции гормонов.

В настоящее время накопилось довольно много данных о нежелательном действии лекарственных препаратов на плод. К сожалению, часто о нем узнают поздно. Даже результаты экспериментов на животных не всегда позволяют оценить возможную тератогенность ЛВ у человека. Так случилось с талидамином. В эксперименте талидамид оказывал тератогенное действие на плод в дозах, в 100–200 раз превышающих терапевтические. Тем не менее именно в терапевтических дозах он вызывал формирование пороков развития у плода человека. При определенных условиях любой лекарственный препарат может оказать тератогенное или другое вредное действие на плод, поэтому необходимо строго обосновывать показания к назначению ЛС беременным женщинам.

Фармакокинетика лекарственных препаратов в системе мать–плацента–плод. Лекарственные вещества поступают к плоду из крови матери, проходя через плаценту. Количество поступившего вещества зависит от концентрации препарата в крови матери и состояния плаценты. Изменение онкотического давления, общего объема и распределения воды в организме беременной женщины, гемодинамические особенности могут влиять на распределение ЛВ, в частности в последнем триместре беременности, когда снижается концентрация альбумина. Изменения функции почек беременной нарушают выведение ЛС. В поздние сроки беременности на выведение препаратов почками существенно влияет положение тела. Беременность способствует изменению метаболизма ЛВ. Прогесте-

рон и прегнандиол в последнем триместре беременности блокируют глюкуронилтрансферазу, ослабляя процесс конъюгации ЛС. Снижено и их окисление. Сульфатизация же, наоборот, повышена. Изменения метаболизма ЛВ у беременных женщин связаны и с гемодинамикой в печени. В последнем триместре беременности объем циркулирующей крови и сердечный выброс увеличиваются, в то время как печеночный кровоток почти не меняется.

При токсикозе беременных в результате задержки жидкости во внеклеточном пространстве меняется распределение ЛС. Снижение клубочковой фильтрации, нарушение метаболизма в печени меняют их фармакокинетику, удлиняя $T_{1/2}$ препаратов.

Проникновение ЛС через плаценту зависит от физико-химической характеристики препаратов, морфофункционального состояния плаценты, плацентарного кровотока. Низкомолекулярные вещества легко проходят через плаценту. Проникновение веществ большей молекулярной массы определяется их жирорастворимостью, степенью ионизации, конфигурацией молекул, белковосвязывающей способностью. Переход веществ через плаценту осуществляется путем диффузии, активного транспорта и пиноцитоза. Непроходимость плаценты для чужеродных веществ всегда относительна; при повышении концентрации, по-видимому, любые вещества могут частично проникать к плоду. Проницаемость плаценты в результате ее истончения, увеличения количества ворсин и площади обмена возрастает до 32–35-й недели беременности. По мере увеличения возраста плода падает содержание воды в его организме, в основном за счет уменьшения объема внеклеточной жидкости. В результате увеличивается объем распределения препаратов, растворимых в воде. Количество жира у плода влияет на распределение жирорастворимых ЛС (таких как диазепам). Отложение жира происходит в основном в последнем триместре беременности.

Особенности кровообращения у плода увеличивают опасность повреждения его ЛВ. После прохождения через плаценту ЛС попадают в пупочную вену. Большая часть крови из пупочной вены (60–80%) поступает в печень через ворот-

ную вену, однако 20–40 % пуповинного кровотока через шунт попадают в нижнюю полую вену. Поэтому часть ЛВ, прошедших через плаценту, достигает сердце и мозг, минуя печень. При гипоксии кровотоков к мозгу может усиливаться. Состав крови плода также имеет значение для распределения ЛС. Так, кровь плода может связать больше трихлорэтилена, чем материнская, в результате наличия большого числа фетальных эритроцитов.

Процесс метаболизма ЛВ может рассматриваться как защитный механизм, с помощью которого предотвращается их аккумуляция и интоксикация. Если образующиеся метаболиты токсичны, то они сами по себе оказывают повреждающее действие на развивающийся организм. Метаболизм ЛВ у плода протекает медленнее, чем у взрослых, вследствие низкого уровня отдельных ферментов или их отсутствия (табл. 7.1).

Таблица 7.1

Процессы, происходящие медленнее в печени плода человека, чем в печени взрослых

Процесс	Препарат
N-деметилирование	Аминазин, амидопирин, этилморфин
Ароматическое гидроксילирование	Дезметилимипрамин, дифенилгидантоин
Гидроксилирование	Гексобарбитал, тестостерон
Эпоксидирование	Карбамазепин

Активность окислительных ферментов в гепатоцитах обнаруживают у плода уже в конце I триместра, хотя она и составляет 20–80 % таковой у взрослых. При этом окислительная способность ферментов в отношении ЛВ ниже таковой в отношении эндогенных веществ (гормоны, жирные кислоты и т. д.). Печень является центром метаболизма ЛС у взрослого человека, а у плода важную роль в их биотрансформации играют надпочечники. Концентрация цитохрома P450 в надпочечниках плода выше, чем в печени. Все же разные изоферменты цитохрома P450 созревают не одновременно, что является причиной неодинаковой окислительной способности в отношении различных препаратов, относящихся даже к одной группе. Например, теофиллин подвергается биотрансформации раньше и бы-

стрее, чем кофеин. Обнаружена уникальная способность тканей печени плода человека метилировать теофиллин, превращая его в кофеин. Окислительная способность плаценты также низкая, и она меняется в зависимости от срока беременности.

Активность дегидрогеназ (алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа) низкая и постепенно снижается в процессе беременности. Недостаточность глюкуронилтрансферазы частично компенсируется более ранним появлением сульфатазной активности, поэтому инактивация ЛВ частично происходит путем связывания с серной кислотой. Необходимо учитывать возможность ускорения созревания ферментов плода под влиянием некоторых фармакологических агентов.

Главный выделительный орган для большинства продуктов обмена плода, а следовательно, и ЛВ — плацента. Важным фактором, опреде-

Таблица 7.2

Содержание некоторых антибиотиков (в % от их концентрации в крови матери) в сыворотке крови пуповины и амниотической жидкости

Препарат	Сыворотка крови пуповины	Амниотическая жидкость
<i>Пенициллины</i>		
Бензилпенициллин	10–50	—
Ампициллин	89	22
Карбенициллин	48	7
Мезлоциллин	15–75	11–69
<i>Цефалоспорины</i>		
Цефалексин	25	13
Цефазолин	25–44	12–22
Цефоперазон	14–34	7–9
<i>Аминогликозиды</i>		
Стрептомицин	50	—
Канамицин	12–75	—
Гентамицин	5–100	—
Амикацин	90	—
<i>Другие антибиотики</i>		
Тетрациклины	10–75	20
Левомецетин	30–80	—
Линкомицин	65	—
Рифампицин	30	—

ляющим транспорт их через плаценту, является растворимость в жирах. Второй по значению выделительный орган плода — почки. К концу беременности скорость образования мочи составляет 15–20 мл/ч. Моча содержит в 2–5 раз больше мочевины, креатинина и мочевой кислоты, чем амниотическая жидкость. Экскреция ЛВ почками плода связана с созреванием и формированием в них процессов активного канальцевого транспорта.

ЛВ, попадающие в амниотическую жидкость (табл. 7.2), могут быть проглочены плодом и реабсорбированы в кишечнике. При этом количество проглоченного плодом ЛВ зависит от объема поглощаемой амниотической жидкости, который составляет в конце беременности 5–70 мл/ч. Некоторые препараты поэтому могут повторно циркулировать в организме плода, что удлиняет время воздействия на него и повышает риск токсического действия.

7.2. ВЛИЯНИЕ НА ПЛОД И НОВОРОЖДЕННОГО ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ВО ВРЕМЯ РОДОВ

В течение родов около $\frac{1}{3}$ плодов получают от матери более 6 лекарственных веществ. Скорость проникновения препарата к плоду зависит от физико-химических свойств самих ЛС (липофильность, молекулярная масса и т. д.), состояния маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, ферментативной активности плаценты, состояния кровообращения у матери и плода, сокращения или расслабления матки (в момент сокращения матки вещество в меньшем количестве попадает к плоду), уровня альбуминов и кислого α_1 -протеина, связывающих препараты в плазме крови матери и плода, и других факторов. Сами ЛС могут изменить гемодинамику у роженицы и повлиять на кинетику других веществ как у матери, так и у плода.

В нашей стране при родах из наркотических анальгетиков преимущественно применяют промедол (тримеперидин), за рубежом — сходный по структуре и фармакокинетики петидин (меперидин, лидол). Эти препараты оказывают как

анальгетическое, так и спазмолитическое действие, что способствует раскрытию шейки матки. Промедол и петидин безопасны для матери и плода, но при патологии беременности, асфиксии в родах, недоношенности могут вызвать угнетение дыхания у плода и новорожденного. Для устранения этого эффекта используют антагонист наркотических анальгетиков — налорфин. Его вводят по 0,1–0,25 мг (0,2–0,5 мл 0,05% раствора) в вену пуповины.

Попадание к плоду местных анестезирующих средств зависит от области введения. Степень его выше при парацервикальной анестезии и ниже при перидуральной и спинальной. В акушерстве чаще используются ксикаин, лидокаин и тримекаин, реже — новокаин.

Неингаляционные и ингаляционные средства общей анестезии легко проходят через плаценту, оказывая на ЦНС плода угнетающее действие. При использовании таких препаратов важны подбор дозы и соблюдение интервала между их введением и родоразрешением.

Влияние на плод и отдаленные последствия применения препаратов для сохранения беременности, а также противозачаточных средств. Эстрогены, применяемые для сохранения беременности, по-разному влияют на плод в зависимости от его возраста (табл. 7.3). Наиболее уязвимым оказался период от 8 до 17 нед. беременности. У молодых женщин и девушек, матери которых получали во время беременности эстрогены, через 20 лет развивались опухоли гениталий, а у мужчин обнаруживали кисты придатков яичка, нарушения полового развития (псевдогермафродитизм). В связи с этим не рекомендуется применять большие дозы эстрогенов при беременности. Добавление гестагенов к эстрогенам не приводит к исчезновению вредного действия. Исследования показали, что комбинация этих препаратов дает более высокий процент тератогенных осложнений, чем применение других препаратов, в частности сульфаниламидов, препаратов щитовидной железы, алкоголя, а также наличие инфекционных заболеваний и облучения.

В отношении применения гестагенов без эстрогенов при беременности мнения противоречивы. Прием прогестерона допускается, учи-

Таблица 7.3

Нежелательное влияние на плод и роженицу препаратов, применяемых во время родов

Препарат	Действие на плод	Действие на роженицу
<i>Наркотические анальгетики</i>		
Промедол (петидин)	Угнетение дыхания плода при патологии беременности, недоношенности	В обычно применяемых дозах не оказывает выраженного побочного действия
Дипидолор	Угнетение дыхания, усиливающееся при сочетании с фенотиазинами и бензодиазепинами	—
Пентазоцин (лексир)	Угнетение дыхания и адаптации сердечно-сосудистой системы к внеутробной жизни. Применение в акушерстве нецелесообразно	—
Фентанил (сентонил)	Угнетение дыхания плода и матери	—
<i>Местные анестезирующие средства</i>		
Новокаин	Применяется редко	Аллергические реакции, снижение АД вплоть до коллапса
Ксикаин Тримекаин	Гипоксия плода, ацидоз из-за снижения маточно-плацентарного кровотока, нарушение гемодинамики у плода (отрицательный инотропный эффект, снижение предсердно-желудочковой проводимости, брадикардия), вторичная гипоксия плода	—
<i>Неингаляционные и ингаляционные общие анестетики</i>		
Тиопентал натрий	Угнетение ЦНС	—
Пропанидид (сомбревин)	Гипоксия, ацидоз из-за нарушения фетоплацентарного кровотока	Снижение АД
Кетамин (кеталар)	Безопасен для плода в дозе 1 мг/кг массы тела роженицы. При дозе 3 мг/кг и более — депрессия ЦНС. Применяется редко	При внутривенном введении 7–100 мг увеличивает интенсивность 2–3 последующих сокращений матки
ГОМК (натрия оксибутират)	Снижение показателей по шкале Апгар, угнетение ЦНС, миорелаксация	При быстром внутривенном введении роженице — возбуждение, рвота, тонические судороги, остановка дыхания
Предион (виадрил)	В дозах 10–20 мг/кг массы тела роженицы не влияет на плод	Местно тромбозит
Закись азота	Снижение показателей по шкале Апгар, гипоксия, ацидоз	—
Метоксифлуран (пентрал, ингалан)	Угнетение ЦНС плода, не рекомендуется применять при преждевременных родах	Повышение чувствительности миокарда к катехоламинам
Трихлорэтилен (трилен, наркоген)	Угнетение ЦНС	Повышение АД. Не применять с катехоламинами, при преждевременных родах. При передозировке — угнетение дыхания и нарушения сердечного ритма
Фторотан (галотан)	Угнетение ЦНС	Повышение чувствительности сердца к катехоламинам. Гепатотоксичность, повышенная кровоточивость, снижение тонуса мускулатуры матки
<i>Средства для премедикации</i>		
Дроперидол	В дозах, применяемых в акушерстве (0,1–0,15 мг/кг массы тела роженицы), не оказывает влияния на плод. Используется в комбинации с другими анальгетиками и анестетиками	—

Окончание табл. 7.3

Препарат	Действие на плод	Действие на рожицу
<i>Противосудорожные</i>		
Дипразин (пипольфен)	При использовании во время родов не влияет на плод	Сухость во рту, снижение АД при внутривенном введении, инфильтраты при внутривенном введении
Диазепам (седуксен)	Однократная доза (10–20 мг) безвредна для плода. При больших дозах и повторном введении — угнетение ЦНС на несколько дней, дыхания, апноэ, риск аспирации, мышечная гипотония, гипотермия, усиление желтухи из-за ингибирования конъюгации билирубина	—
Фенобарбитал	Геморрагический синдром	—

тывая его медленную проходимость через плаценту. Что касается прегнина, то большинство авторов не рекомендуют применять его во время беременности.

Оральные контрацептивные средства, содержащие прогестерон, в настоящее время получили широкое распространение. Отсутствие кровотечения во время недельного перерыва между курсами может свидетельствовать о наступлении беременности. В случае продолжения приема препаратов они могут нарушить формирование половых органов плода и привести у новорожденных девочек к развитию псевдогермафродитизма, появлению акне, изменению голоса. Это состояние необходимо дифференцировать с адреногенитальным синдромом. Симптомы, вызванные ЛС, обычно постепенно исчезают. Уровень 17-кетостероидов в крови и моче нормальный. Нет диссоциации между фактическим и костным возрастом. Прием оральных гестагенов до 4-го месяца беременности увеличивает риск рождения детей с пороками развития. Если женщина принимала контрацептивные средства вплоть до наступления беременности, но не в период беременности, частота пороков развития составляет 4,3%.

Препараты, стимулирующие родовую деятельность, и их влияние на плод и новорожденного. Окситоцин применяют при слабости родовой деятельности, для стимуляции ее при преждевременном отхождении вод, гипотонических маточных кровотечениях. Препарат может вызвать резкие схватки, ведущие к нарушению фетоплацентарного кровообращения и гипоксии плода. Возможно также повышение

уровня билирубина в крови у новорожденных. Одновременно не следует назначать мочегонные средства из-за опасности развития судорог и снижения адаптации новорожденного к внеутробной жизни.

Питуитрин — препарат задней доли гипофиза, оказывающий стимулирующее действие на мускулатуру матки, сосудосуживающее и антидиуретическое действие. Применяется в акушерстве для возбуждения и усиления сократительной деятельности матки при первичной и вторичной ее слабости и при перенашивании беременности, при гипотонических кровотечениях в ранний послеродовой период, для ускорения инволюции матки. При повторном введении, особенно женщинам с поздними токсикозами беременных, препарат может вызывать снижение сердечной деятельности и АД, нарушение коронарного кровотока. Снижение фетоплацентарного кровотока ведет к гипоксии плода. Возможна его внутриутробная гибель.

В качестве родостимулирующего средства в последние годы используется простагландин F_{2α} (энзапрост). Обычно его назначают в минимальной дозе. Осложнения от применения простагландинов чаще встречаются у женщин, страдающих заболеваниями сердца, гипертонической болезнью, сахарным диабетом, эпилепсией, глаукомой. При внутриматочном введении препарата наступает гибель плода. При внутривенном введении и трансбуккальном применении заметного влияния простагландинов на плод не отмечено.

Влияние препаратов отдельных групп на плод и новорожденного. Возможность назна-

чения ЛС при беременности остается спорной. С одной стороны, обострение явных или проявление скрытых форм различных заболеваний могут отрицательно сказаться на развитии плода, с другой — ЛС могут оказать существенное влияние на его развитие. При решении этого вопроса следует руководствоваться следующими положениями:

- беременность — физиологическое состояние, сопровождающееся появлением различных симптомов, лишь часть из которых требует применения ЛС;
- профилактическое назначение препаратов во время беременности должно быть строго обосновано; так, добавление поливитаминов и препаратов железа в рацион всех женщин, считавшееся ранее обязательным, нецелесообразно;
- необходимо учитывать возможную продолжительность терапии, от которой зависит выбор препарата.

Наиболее частые проявления раннего токсикоза беременных — тошнота и рвота, которые встречаются у 80 % беременных в I триместре и иногда сохраняются во II и III триместрах. Эти симптомы не всегда требуют медикаментозной терапии. Рекомендуются в первую очередь диетические мероприятия. При необходимости назначают пиридоксин (10 мг) и дицикломин (10 мг) 2–3 раза в сутки внутрь. При отсутствии эффекта применяют препараты *фенотиазинового ряда*. Аминазин зарекомендовал себя как эффективное противорвотное средство. Однако, как и другие представители фенотиазинового ряда (меклозин, прометазин), аминазин может вызывать пороки развития плода. В то же время сама по себе неукротимая рвота вызывает водно-электролитные и гемодинамические нарушения, которые неблагоприятно сказываются на состоянии плода.

Поздний токсикоз беременных проявляется отеками, нефропатией, артериальной гипертензией и эклампсией. Для профилактики преэклампсии рекомендуют раннее применение *антиагрегантов* — дипиридамола (300 мг/сут) и ацетилсалициловой кислоты (150 мг/сут) начиная с 3 мес. беременности. Дипиридамол (курантил) способствует накоплению гликогена

в тканях плода, устраняет гипоксию. Использование малых доз ацетилсалициловой кислоты уменьшает опасность последствия ее применения для плода.

Артериальная гипертензия встречается у 1–2 % беременных женщин. Повышение АД у матери отрицательно влияет на плод, изменяя фетоплацентарное кровообращение. Нарушения кровотока в плаценте могут сопровождаться дистрофическими изменениями, приводящими к ее преждевременному старению, иногда инфарктам.

Миотропные гипотензивные средства (дибазол, сульфат магния) отрицательного действия на плод, как правило, не оказывают, за исключением магния сульфата, который может накапливаться у плода, вызывая угнетение ЦНС.

Гидралазин (апрессин) у рожениц может вызывать тахикардию, стенокардию, рвоту. На плод непосредственно отрицательного действия не оказывает.

Агонист α -адренорецепторов ЦНС метилдопа (допегит) признан безопасным для применения на протяжении всей беременности; остается препаратом первого выбора при эссенциальной АГ у беременных. Вызывает угнетение ЦНС у матери (сонливость, депрессия, постуральная гипотензия), сходные эффекты возможны у плода.

Клонидин (клофелин, гемитон, катапресан) оказывает аналогичное с метилдопой действие на плод.

β -адреноблокаторы вызывают снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации (за исключением надолола). Снимая тормозящее влияние адреномиметиков на мускулатуру матки, они могут привести к преждевременным сокращениям матки, преждевременным родам, выкидышам. β -адреноблокаторы снижают проницаемость плаценты, ухудшают маточно-плацентарный кровоток, что увеличивает риск задержки развития плода, гипотрофии, а также может привести к ослаблению родовой деятельности. Действие на плод проявляется также брадикардией, угнетением дыхания, гипогликемией, желтухой. Женщинам, получавшим β -адреноблокаторы, противопоказана местная анестезия в родах из-за опасности артериальной гипотензии.

β-блокаторы (атенолол, лабеталол) не тератогенны в I триместре беременности.

Из *антагонистов кальция* наиболее часто применялся нифедипин; не было показано наличие статистически значимых неблагоприятных эффектов и аномалий развития у плода.

Диуретики (гидрохлортиазид, фуросемид, спиронолактон) не относятся к тератогенным препаратам; могут вызывать нарушение электролитного баланса у плода, проявляют диабетогенное действие, вызывают задержку внутриутробного развития ввиду снижения объема плазмы.

Ингибиторы АПФ (возможно блокаторы рецепторов АТ II) противопоказаны при беременности ввиду повышения риска развития крупных врожденных пороков развития у плода при использовании в I триместре; применение во II и III триместрах приводит к гипотонии и нарушению функции почек (внутриутробной почечной недостаточности). При необходимости их использования во время беременности требуется тщательное наблюдение.

При острых воспалительных заболеваниях, головной боли женщины часто принимают ацетилсалициловую кислоту. Отмечено, что ее прием в ранние сроки беременности (даже 1 раз в неделю) может оказать вредное действие на плод. Побочные действия салицилатов следующие:

- эмбриотоксическое, резорбция плода;
- тератогенное, проявляющееся после рождения сердечно-сосудистыми аномалиями (гипоплазия левого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки, преждевременное закрытие артериального протока с развитием легочной гипертензии), диафрагмальными грыжами;
- влияние на скорость роста плода, ведущее к врожденной гипотрофии.

Такое действие оказывают и другие *НПВС*: индометацин, ибупрофен, флуфенамовая кислота, напроксен. Прием НПВС в поздние сроки беременности, в том числе ацетилсалициловой кислоты, может быть причиной кровотечения у плода из-за влияния на функцию тромбоцитов, а также приводит к перенашиванию беременности. По этой причине нежелательно принимать НПВС во время беременности.

Если женщина страдает диффузными болезнями соединительной ткани, бронхиальной астмой, при беременности может возникнуть необходимость в назначении *глюкокортикоидов*. В каждом случае следует учитывать срок беременности, дозы и длительность терапии. Иногда терапевтический эффект этих препаратов для матери больше принимается во внимание, чем риск дисморфогенеза плода. Длительный прием преднизолона и других глюкокортикоидов, помимо аномалии развития соединительной ткани, может вести к задержке внутриутробного развития плода (уже 10 мг преднизолона в сутки вызывает задержку развития плода). При длительном применении преднизолона матерью в последнем триместре беременности у новорожденного могут отмечаться гипогликемия, надпочечниковые кризы. Такие дети с рождения нуждаются в заместительной гормональной терапии. Описаны случаи мертворождения при приеме женщиной кортизона на протяжении всей беременности (на секции выявлена атрофия коркового вещества надпочечников).

В последнее время для профилактики болезни гиалиновых мембран глюкокортикоиды стали давать беременным женщинам незадолго до родов, особенно когда ожидаются преждевременные роды. Такое лечение приводит к уменьшению частоты респираторного дистресс-синдрома у новорожденных недоношенных детей. Однако клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о возможности отдаленных последствий терапии. В возрасте 6 лет у детей часто отмечали минимальные нарушения функции мозга, ослабление способности к концентрации внимания и выполнению тонких двигательных операций. В эксперименте на крысах выявлено снижение массы мозжечка и соотношения белок/ДНК в мозжечке и гиппокампе, свидетельствующее об уменьшении размера клеток. В гипоталамусе обнаружено уменьшение концентрации норадреналина и увеличение уровня серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (окисленный метаболит серотонина).

Антигистаминные препараты применяют в акушерстве, хотя в литературе имеются сообщения о тератогенном влиянии их на плод.

В эксперименте меклизин и циклизин вызывали у плода развитие стеноза привратника, синдактилии, атрезии анального отверстия, гипоплазии легких, мочевого пузыря, почек, гидроцефалии. В ранние сроки беременности они обуславливали резорбцию плода. Частота аномалий составляла 5% против 1,5–1,6% в контроле. Гистамин быстро проходит через плацентарный барьер, обеспечивает нормальные условия для имплантации и развития зародыша, способствуя превращению клеток стромы эндометрия в децидуальную ткань. Влияя на проницаемость мембраны, он регулирует процессы обмена между матерью и плодом, органогенез. Антигистаминные препараты могут нарушить эти процессы. Поэтому целесообразно относиться с осторожностью к их назначению во время беременности, особенно в I триместре, когда прием антигистаминных препаратов противопоказан. Прием матерью димедрола незадолго до родов может привести к возникновению у ребенка генерализованного тремора и поноса через несколько дней после рождения. Если мать до родов принимает димедрол длительно, у новорожденного может наблюдаться картина абстиненции (беспокойство, повышение возбудимости). Оценить вредное влияние на плод противодиабетических препаратов трудно, так как сам по себе сахарный диабет приводит к аномалиям развития плода. При применении производных сульфаниламочевин у беременных женщин, страдающих сахарным диабетом, перинатальная смертность была выше, чем при лечении инсулином. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эти препараты задерживают рост плода, способствуют формированию пороков развития (микрофтальм, анофтальмия, катаракта, анэнцефалия). Инсулин почти не проникает через плаценту человека, поэтому лечить сахарный диабет у беременных следует именно этим препаратом.

Сердечные гликозиды способны проникать через плаценту, однако концентрация их в органах зародыша ниже, чем в органах матери.

Из *антикоагулянтов* в период беременности без опасения можно применять только гепарин. Он плохо проникает через плаценту и легко нейтрализуется протамина сульфатом. Существует

мнение, что гепарин без последствий для плода можно назначать в I триместре беременности и в последние 3 нед.; с 13-й по 37-ю неделю с целью снижения свертываемости крови можно осторожно применять антикоагулянты непрямого действия. Допустимы лишь короткие курсы для профилактики и лечения тромбоэмболий. Нередко антикоагулянты приводят к выкидышам, внутриутробной смерти плода и геморрагическим проявлениям у новорожденных. Стрептокиназа не проникает через плаценту, в связи с чем допускается ее использование в обычных дозах во время беременности.

Большинство *антибактериальных препаратов* отрицательно влияет на плод, поэтому лишь некоторые из них используются в акушерстве. Наиболее безопасными для плода являются пенициллин, ампициллин, цефалоспорины. Пенициллин легко проходит через плаценту и быстро проникает в органы и ткани плода. Проницаемость плаценты для пенициллина в конце беременности выше, чем в ее начале. Это дает возможность применять пенициллин для лечения внутриутробной инфекции плода. Пенициллин практически не оказывает тератогенного действия. Ампициллин способен накапливаться в плаценте, амниотической жидкости в высоких концентрациях. Проникая к плоду, он накапливается в основном в его легких и почках. Не обладает ни тератогенным, ни эмбриотоксическим свойством. Назначать его беременным следует в средних терапевтических дозах. В случае применения в конце беременности ампициллин может вызывать усиление желтухи у новорожденного.

Оксациллин и диклоксациллин, а также новые полусинтетические антибиотики пенициллинового ряда плохо проникают через плаценту и малоэффективны при лечении инфекций плода и плаценты. Цефалоспорины имеют различные фармакокинетические характеристики. Цефалоридин (цепорин) и цефалотин быстро проходят через плаценту и обнаруживаются в крови плода и амниотической жидкости в тех же концентрациях, что и в крови матери. Цефалоспорины могут привести к гипопротромбинемии в результате снижения обмена витамина К в печени и повышению риска кровотечений.

Антибиотики других групп не рекомендуется использовать в акушерстве.

Сульфаниламиды не следует принимать во время беременности, так как они могут оказывать тератогенное действие, а в конце беременности усиливают желтуху, увеличивая опасность билирубиновой энцефалопатии. Особенно опасны пролонгированные сульфаниламиды (сульфадиметоксин, сульфален), а также комбинированные препараты (бактрим, бисептол).

Нитрофурановые препараты (фурадонин, фурагин, фуразолидон) легко проходят через плаценту и накапливаются в околоплодной жидкости. Могут вызвать гемолиз у плода. Применение их в конце беременности нежелательно.

Трихопол оказывает эмбриотоксическое действие в I триместре беременности.

Противотуберкулезные препараты вызывают значительное повреждение плода. При использовании в I триместре беременности тубазида, изониазида чаще возникают грубые аномалии развития плода (анэнцефалия, пороки сердца, гидроцефалия, эктопия мочевого пузыря, заращение анального отверстия, гипо-

спадия, спинномозговые грыжи, расщепление позвонков, косолапость). Эти препараты вызывают гемиплегию, замедление психомоторного развития, судорожный синдром. В отдаленные сроки могут развиваться опухоли. Часть перечисленных осложнений связана с развитием дефицита пиридоксина, который регулирует обмен триптофана.

Побочное действие *витаминов* на плод, а также состояния, развивающиеся на фоне их дефицита, отражены в табл. 7.4.

Разделение лекарств по степени тератогенности:

- Категория А — препараты с невыявленным тератогенным действием ни в клинике, ни в эксперименте. Полностью исключить риск тератогенности никакие исследования не позволяют.
- Категория В — препараты, у которых отсутствовала тератогенность в эксперименте, однако клинических данных нет.
- Категория С — препараты, оказывающие неблагоприятное действие на плод в эксперименте, но адекватного клинического контроля нет.

Таблица 7.4

Влияние на плод недостатка и избытка витаминов

Витамины	Гиповитаминоз	Гипервитаминоз
<i>Водорастворимые</i>		
С	Прерывание беременности	Прерывание беременности
В ₂	Деформация конечностей, расщепление твердого неба, гидронефроз, гидроцефалия, пороки сердца	—
В ₆	Токсикозы беременных, нефропатия, анемия, аллергия, глюкозурия, маловодие у матери со вторичным влиянием этих состояний на плод	—
В ₈ (фолиевая кислота)	Микрофтальмия, катаракта	—
РР (никотиновая кислота)	—	Эмбриотоксичность, тератогенное действие
В ₁₂	—	Аллергические реакции
<i>Жирорастворимые</i>		
А	Пороки развития органов зрения, мочеполовой системы, гибель плода	Пороки развития ЦНС (анэнцефалия), аурикуло-окуловертебральная дисплазия, расщепление твердого неба
Е	—	Эмбриотоксичность в постимплантационный период
Д	Рахит	Мембранотоксическое действие, кальциноз слуховой мембраны (глухота), нефрокальциноз, поражение роговицы глаза, сосудов

- Категория D — препараты, оказывающие тератогенное действие, но необходимость их применения превышает потенциальный риск поражения плода. Эти препараты назначают по жизненным показаниям. Женщина должна быть информирована о возможных последствиях для плода.
- Категория X — препараты с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике. Противопоказаны при беременности.

7.3. ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С ГРУДНЫМ МОЛОКОМ

Число рожениц, страдающих хроническими заболеваниями, растет, что определяет необходимость их лечения как во время беременности, так и в период вскармливания новорожденных грудью. Данных о влиянии ЛВ, поступающих к ребенку с грудным молоком, мало, так как определить содержание многих препаратов в биологических жидкостях достаточно трудно. Появление жидкостной хроматографии, электрохимического метода дает возможность более точного количественного и качественного анализа, что позволяет уточнить ранее полученные данные.

Секреция грудного молока контролируется пролактином, вспомогательную роль играют эстроген и прогестерон. Последний может подавлять дифференциацию тканей грудной железы и выделение молока. На секрецию пролактина оказывают влияние многие препараты. Она снижается под действием L-допы, бромкриптина и повышается под влиянием фенотиазина, амфетамина, метилдопы и теофиллина. Гормон роста, АКГГ, инсулин, гидрокортизон, тиреоидные гормоны и паратгормон также участвуют в регуляции секреции молока. Проникновение ЛВ в грудное молоко зависит от его способности связываться с белками плазмы крови и молока, степени ионизации, кислотности и растворимости в жирах. Транспорт веществ через эпителий грудной железы происходит путем простой диффузии его неионизированной части. Препараты с молекулярной массой менее 200 Да могут проходить через водные поры в мембране.

Дополнительным путем служит активный транспорт некоторых препаратов липофильными

ми белками. Процесс диффузии продолжается до установления определенного равновесия между концентрациями препарата в молоке и плазме крови. Концентрации многих неионизированных веществ в плазме крови и молоке одинаковы. Установлена возможность реабсорбции препаратов из женского молока. Препараты, имеющие выраженное сродство к белкам плазмы крови, обычно плохо проникают в грудное молоко, поэтому соотношение между концентрациями таких веществ в молоке и плазме меньше 1. Ионы не проходят липидный барьер между кровью и молоком. В норме величина рН молока (в среднем 7,0) несколько ниже, чем плазмы (7,4). Это приводит к тому, что ионизация оснований несколько выше в молоке, а кислот — в плазме крови. С ростом силы оснований растет проникновение их в молоко, но снижается его скорость, а с ростом силы кислот снижается и проницаемость, и скорость перехода. Жирорастворимые препараты быстрее проникают в молоко, чем водорастворимые, из-за большей проницаемости липидных мембран для таких веществ. Поскольку молоко представляет собой жировую эмульсию (женское молоко, как и коровье, содержит в среднем 3,5–5% жиров), то препараты концентрируются в липидной фракции молока и могут достигать там даже больших концентраций, чем в плазме.

Поступление препарата в организм ребенка можно оценить, если известны доза препарата, принятого матерью, и его концентрация в грудном молоке. В среднем новорожденные потребляют 165 мл молока на 1 кг массы тела в сутки, поэтому максимальная расчетная доза препарата, поступившая за сутки в организм ребенка с молоком матери, равна максимальной концентрации этого препарата в грудном молоке, умноженной на 165 мл/кг в сутки. Показано, что доля препарата, попавшего к ребенку с молоком матери, растет с увеличением $T_{1/2}$ и снижается с ростом объема распределения препарата в организме кормящей женщины.

Пенициллины и цефалоспорины выводятся с молоком матери в относительно малых количествах. Уровень их в грудном молоке невысокий — 5–20% от концентрации препарата в плазме крови. Напротив, содержание тетраци-

клина в грудном молоке приближается к такому в крови матери. Показано, что при приеме матерью 0,5 г тетрациклина внутрь каждые 6 ч в течение 3 дней препарат не обнаруживается в плазме крови ребенка (при чувствительности метода 0,05 мкг/мл) и не вызывает у него каких-либо побочных реакций. Возможно, это объясняется относительной ахлоргидрией новорожденных, в результате которой снижается растворимость тетрациклина, а следовательно, его абсорбция.

Концентрация линкомицина и клиндомицина в грудном молоке женщин незначительна. Аналогичные данные получены и для эритромицина.

Аминогликозиды, хотя и обнаруживаются в молоке кормящих матерей, но всасывание их в ЖКТ ребенка происходит настолько незначительно, что риск нежелательных реакций при попадании этих препаратов в желудок ребенка с молоком матери практически отсутствует.

Назначение левомецетина кормящим женщинам считается противопоказанным, несмотря на относительно низкий индекс проникновения. Это объясняется повреждающим влиянием даже небольших количеств препарата на развитие костного мозга. Концентрация сульфаниламидных препаратов в грудном молоке сопоставима с концентрацией их в плазме крови матери. Считается, что при приеме длительно действующих сульфаниламидов возможны их кумуляция в организме ребенка и повышение риска развития гипербилирубинемии и гемолитической анемии у детей с дефицитом Г-6-ФДГ.

Фенобарбитал (люминал) присутствует в грудном молоке в концентрациях, достаточных для увеличения активности метаболизирующих ферментов в организме ребенка. Предполагают, что препарат, поступающий с молоком матери, способен вызывать изменения метаболизма половых стероидов новорожденных. В молоке кормящих женщин препарат обнаруживали уже в первый день приема.

Некоторые производные бензодиазепинов, применяющихся в качестве транквилизаторов при невротических и неврозоподобных расстройствах, способны проникать в молоко кормящей женщины. Диазепам (седуксен, релани-

ум) и некоторые из его активных метаболитов были обнаружены в больших количествах в крови ребенка на 4–6-й день после рождения в случае, когда мать принимала препарат в течение 6 дней перед родами. Амитриптилин не определялся в пробе грудного молока, взятой через 4–12 ч после приема 50 мг препарата, что, однако, не исключает возможности выведения его с молоком при длительном применении. Литий не только свободно проходит через плаценту, но и выводится с грудным молоком. Концентрация лития в молоке составляет приблизительно 50% его уровня в плазме крови матери.

Дифенин (фенитоин) также был обнаружен в грудном молоке кормящих женщин. По некоторым расчетам, при приеме матерью по 100 мг фенитоина 3 раза в сутки ребенок может получать через грудное молоко терапевтическую дозу препарата. Тиазидные диуретики способны снижать продукцию грудного молока, поэтому эти препараты применяют для подавления лактации. Гидрохлортиазид и хлортиазид обнаруживают в молоке матери в минимальных количествах. При приеме кормящей матерью спиронолактона в грудном молоке выявляют лишь слабоактивный его метаболит (карненон) в небольшом количестве. Попадание в организм ребенка значительных количеств этого вещества маловероятно. Данные о выведении других мочегонных препаратов с молоком, в том числе фуросемида, отсутствуют. Однако, исходя из фармакохимических свойств, они вряд ли способны накапливаться в молоке в существенных количествах.

Несмотря на относительно высокое содержание в грудном молоке β -адреноблокаторов, этих количеств недостаточно для появления побочных реакций у ребенка. Степень выведения пропранолола зависит от исходной дозы. Прием препарата в дозе 40–160 мг/сут не вызывает никаких побочных явлений у ребенка.

Клонидин выводится с грудным молоком в небольшом количестве. Гидралазин широко применяется для лечения артериальной гипертензии, особенно в последний триместр беременности и во время родов. В настоящее время имеются лишь единичные сообщения о его выведении с грудным молоком.

Концентрация каптоприла в грудном молоке составляет лишь 0,6% от его уровня в плазме крови. Такой уровень экскреции считается безопасным для ребенка даже при относительно высокой суточной дозе препарата у матери.

Дигоксин не достигает терапевтических концентраций в плазме крови ребенка. Вместе с тем эффекты длительного приема дигоксина в малых дозах у детей неизвестны.

Концентрация теофиллина в грудном молоке может достигать значений, достаточных для появления симптомов возбуждения у ребенка — раздражительности, капризности, нарушений сна. Ребенок может получить с грудным молоком примерно 10% дозы теофиллина, принятой матерью. Применение препарата в больших дозах в качестве бронходилататора повышает риск накопления его в плазме крови ребенка благодаря замедленной биотрансформации. Кормящим женщинам рекомендуют принимать пролонгированные, медленно всасывающиеся препараты теофиллина. Следует избегать приема продуктов, потенцирующих эффекты теофиллина, например кофеина.

Слабительные препараты, содержащие соли магния, считают безопасными для кормящих матерей благодаря относительно низкому всасыванию их в ЖКТ. В частности, женщинам, кормящим грудью, можно назначать бисакодил. Учитывая повышенную чувствительность детей к холинолитическим агентам, целесообразно избегать применения атропина в период кормления грудью.

Данные о фармакокинетике глюкокортикоидов в грудном молоке недостаточны. В единичных исследованиях показано, что очень небольшие дозы преднизолона могут попадать в организм ребенка с молоком матери.

Антикоагулянты непрямого действия, имеющие сходную фармакокинетику с дикумарином и неодикумарином, считают безопасными для приема кормящими матерями. Гепарин не проникает через липидный барьер, поэтому его также можно применять в период кормления.

Этанол хорошо проходит через клеточные мембраны и свободно распределяется в водных средах организма. Это объясняет практически одновременное появление этанола в грудном мо-

локе и плазме почти в одинаковых количествах. Влияние этанола на ребенка при хроническом приеме его матерью не исследовано. В литературе описаны случаи алкогольной интоксикации у детей, вскармливаемых пьющими матерями.

Курение 20–30 сигарет в день вызывает появление в молоке никотина в низких концентрациях. Имеющиеся в настоящее время единичные исследования по выведению никотина с грудным молоком не позволяют окончательно судить о его безопасности. Считают, что повреждающее действие этого вещества может проявляться в подростковом возрасте неустойчивостью ЦНС при стрессовых ситуациях.

7.4. ДЕТСКИЙ ВОЗРАСТ

В жизни ребенка выделяют несколько периодов, во время которых фармакокинетика и фармакодинамика ЛС существенно отличаются: антенатальный, интранатальный периоды родов, неонатальный (до 4 нед.), до 1 года, от 1 года до 3 лет. После 5 лет основные клинико-фармакологические параметры у детей мало отличаются от таковых у взрослых.

Многие вопросы клинической фармакологии у детей мало изучены, поэтому педиатры нередко с излишней осторожностью подходят к назначению ЛС. Такой подход в определенной степени обоснован и снижает риск возможных осложнений, но он часто не приносит особой пользы и мешает развитию детской клинической фармакологии. Противовесом ему должен стать научный подход, основанный на изучении процессов всасывания ЛВ, их распределения, биотрансформации и выведения у детей.

Всасывание лекарственных веществ

Всасывание в ЖКТ. На всасывание ЛВ оказывают влияние многие факторы, в том числе физико-химические свойства препаратов и особенности организма больного ребенка (рН желудочного сока, длительность пребывания пищи в желудке, содержание желчных кислот, бактериальная флора ЖКТ, сопутствующие заболевания).

Растворимость и степень ионизации ЛВ определяются рН желудка и двенадцатиперстной кишки. При снижении рН лучше всасываются

слабые кислоты, так как в кислой среде они находятся в менее ионизированной, т. е. более жирорастворимой, форме. Напротив, повышение рН (как, например, при ахлоргидрии) облегчает всасывание слабых оснований и задерживает всасывание слабых кислот. В первые часы после рождения рН желудочного сока обычно колеблется от 6,0 до 8,0, т. е. близок к нейтральному, но через несколько часов падает до 1,5–3,0. Снижение рН желудочного сока очень вариабельно и зависит как от гестационного возраста, так и массы тела ребенка при рождении. После 6 нед. рН желудочного сока обычно не превышает 4,0. Гипохлоргидрия (рН > 4,0) отмечается у 19% новорожденных недельного возраста, 16% — двухнедельного и 8% — трехнедельного возраста.

ЛВ всасываются в основном в тонкой кишке, поэтому скорость опорожнения желудка в определенной мере влияет на этот процесс. Скорость опорожнения желудка у новорожденных ниже, чем у взрослых, однако в течение 1–8 мес. она повышается. Моторика желудка снижается у недоношенных детей, при наличии респираторного дистресс-синдрома, врожденных заболеваниях сердца. Эвакуация пищи из желудка зависит и от ее состава. Материнское молоко увеличивает скорость опорожнения желудка, в то время как при повышении калорийности пищи и содержания жирных кислот с длинными цепями она снижается. В целом у детей в первые 6 мес. жизни всасывание ЛВ происходит медленнее, чем у взрослых.

Скорость синтеза и общий объем солей желчных кислот у новорожденных снижены; в результате уменьшается скорость и степень всасывания жирорастворимых ЛВ, витаминов D и E. Содержание бактериальной флоры в ЖКТ зависит от гестационного возраста, типа родов, характера питания. Изменение бактериальной флоры в течение неонатального периода имеет значение для гидролиза конъюгатов ЛВ, которые выводятся с желчью. Клиническое значение этих физиологических изменений остается неопределенным.

Всасывание ЛВ может существенно изменяться при наличии у детей различных сопутствующих заболеваний, которые влияют на секрецию

соляной кислоты в желудке (проксимальная резекция кишечника), опорожнение желудка (пилоростеноз, застойная сердечная недостаточность), моторику кишечника (заболевания щитовидной железы), секрецию солей желчных кислот (холестаз), площадь всасывающей поверхности (синдром укорочения кишечника).

Всасывание при внутримышечном введении. Парентерально ЛВ целесообразно вводить при невозможности энтерального применения при резком нарушении кишечного всасывания. Внутривенное введение предпочтительнее внутримышечного. Липофильность лекарственного препарата способствует диффузии его в капилляры. Водорастворимость ЛВ может снижаться при физиологическом рН за счет преципитации в месте инъекции. Например, натриевая соль фенитоина всасывается в основном в кислой среде и становится нерастворимой в мышце, что объясняет низкую всасываемость фенитоина при внутримышечном введении. В то же время фенобарбитал и бензилпенициллин хорошо всасываются при внутримышечном введении. Оба препарата являются слабыми кислотами и не образуют преципитатов в месте инъекции.

На скорость и степень всасывания ЛВ при внутримышечном введении оказывает влияние кровоток в месте инъекции (он снижается при сердечной недостаточности и респираторном дистресс-синдроме), мышечная масса и активность (всасывание замедляется у недоношенных новорожденных и детей, находящихся в неподвижном состоянии). Лучше и полнее всасываются ЛС при введении их в бедро, чем в ягодичную мышцу.

Ниже перечислены препараты, которые новорожденным можно вводить внутримышечно (по Blumer, 1987).

Антибактериальные: амикацин, ампициллин, бензилпенициллин, карбенициллин, цефазолин, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, клиндамицин, латамоксеф (моксалактам), метициллин, оксациллин, нафциллин, пиперациллин, тикарциллин, томбрамицин.

Сердечно-сосудистые: гидралазин, прокаинамид, пиридостигмин.

Диуретики: ацетазоламид, фуросемид, буметанид.

Гормоны: АКТГ, гидрокортизон, дезоксикортикостерон, глюкагон, вазопрессин.

Витамины: витамин К, витамин D.

Противотуберкулезные: изониазид, стрептомицин.

Противосудорожные: диазепам, фенobarбитал.

Седативные: хлорпромазин, прометазин.

Наркотические: петидин (меперидин), морфин.

Чрескожное всасывание. Многие химические вещества легко проникают через кожу новорожденных и могут вызвать тяжелое отравление. В литературе имеются сообщения о токсическом действии некоторых ЛС (гидрокортизон) и химических веществ (пентахлорфенол, содержащийся в стиральном порошке; дезинфекционные растворы, содержащие анилин), попавших на кожу новорожденного. Чрескожное всасывание обратно пропорционально толщине зернистого слоя и прямо пропорционально гидрофильности кожи. Зернистый слой у новорожденных тоньше, чем у взрослых. Кожный покров доношенных детей к моменту рождения обладает барьерными свойствами, однако отношение площади поверхности тела к массе тела у доношенных новорожденных больше, чем у взрослых. Теоретически, если на кожу новорожденного ребенка и взрослого человека нанести лекарственный препарат в одинаковой дозе, рассчитанной на поверхность тела, то доза на 1 кг массы тела у новорожденного окажется в 2–3 раза больше, чем у взрослого. У недоношенных детей выявлено отсутствие врожденных барьерных функций, снижающих чрескожное всасывание.

Способность кожи новорожденных к всасыванию ЛВ может быть использована для проведения системной терапии. Например, при нанесении на кожу геля с теofilлином недоношенным новорожденным (гестационный возраст от 26 до 30 нед.) в возрасте от 1 до 20 дней концентрация теofilлина в сыворотке крови в пределах от 4 до 12 мг/л сохранялась более 72 ч. При увеличении постнатального возраста отмечается существенное снижение концентрации теofilлина в крови, что заставляет сомневаться в возможности использования данного пути его применения.

Ректальное всасывание. Ректально ЛС вводят, если ребенок не может принимать их через рот, внутривенное введение невыполнимо. Нижние и средние ректальные вены непосредственно впадают в нижнюю полую вену, поэтому кровь попадает в системный кровоток, минуя печень. Это особенно важно для некоторых препаратов, например лидокаина и пропранолола, которые при пероральном применении подвергаются пресистемному метаболизму. На ректальное всасывание влияют те же факторы, которые обсуждались выше в отношении всасывания препаратов при приеме их внутрь. Липофильные ЛС (барбитураты, бензодиазепин) являются идеальными средствами для ректального применения, так как они находятся в основном в неионизированной форме и легко проникают через клеточную мембрану. Ректальное введение тиопентала или бензодиазепаина может быть использовано для быстрой анестезии при невозможности внутривенных инфузий или при наличии судорожного приступа. После ректального введения диазепама (0,25–0,5 мг/кг) детям в возрасте от 2 нед. до 11 лет его концентрация в сыворотке крови сравнима с концентрацией при внутривенном введении. Пик сывороточной концентрации отмечается через 6 мин после введения. Потенциально эффективная противосудорожная концентрация в сыворотке крови может поддерживаться от 1 до 3 ч у большинства больных.

Связывание с белками и распределение лекарственных веществ. Связывающая способность белков у новорожденных и детей первого года жизни снижена в результате перегруженности белков эндогенными продуктами метаболизма (билирубин, свободные жирные кислоты), уменьшения содержания альбуминов в крови, качественных изменений структуры белка. После рождения содержание белка в крови и аффинность альбуминов к ЛС постепенно повышаются, хотя в возрасте 10–12 мес. не всегда достигают нормы для взрослых. Связывание некоторых ЛВ у новорожденных и взрослых существенно отличается (в табл. 7.5 обозначены звездочкой). Альбумин — не единственный белок плазмы, который связывает ЛВ. В этом процессе участвуют и другие белки, включая кислый α_1 -гликопротеид. Снижение его концентрации является

одной из основных причин низкой связывающей способности белков у новорожденных. В плазме здоровых доношенных новорожденных уровень кислого α_1 -гликопротеида в 3 раза ниже, чем в плазме матери.

Таблица 7.5

Связывание лекарственных веществ белками плазмы у новорожденных

Препарат	Связывание, %
Ампициллин	7–12*
Атропин	21
Буметанид	97
Кофеин	25
Цефалотин	72
Хлорамфеникол	46
Диазепам	84–98*
Дигоксин	14–26
Фуросемид	97
Гентамицин	45
Индометацин	98
Изониазид	0
Лидокаин	10–50*
Петидин	60
Метициллин	65
Морфин	31
Пенициллин	65*
Фенобарбитал	32–38
Фенитоин	74–90*
Пропранолол	55–70*
Салициловая кислота	91–97
Сульфаксазол	65–80
Теofilлин	36*

Многие эндогенные вещества, которые связываются с белками плазмы крови, могут вытеснять лекарственный препарат из комплекса с белком и, тем самым, повышать объем его распределения. Клиническое значение этот факт приобретает только в том случае, если ЛС связывается с белком на 80–90%, а клиренс его зависит от связывания с белком. За счет вытеснения препарата повышается количество свободного ЛВ в крови, что может привести к преходящему усилению фармакологического действия. Однако затем ЛС, находящееся в свободном состоянии, подвергается биотрансформации и выводится из организма.

Свободные жирные кислоты обратимо связываются с альбуминами и присутствуют в относительно высоких концентрациях в плазме крови новорожденных. Существенное нарушение связывания белками салициловой кислоты, фенилбутазона, дикумарола наблюдается при повышении уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови приблизительно до 200 мэкв/л или при повышении соотношения свободные жирные кислоты/альбумин до 3,5. Отмечено влияние свободных жирных кислот на уровень свободной фракции диазепама у новорожденных. Имеется линейная зависимость между содержанием несвязанного фенитоина и соотношением свободных жирных кислот и альбуминов у новорожденных.

Многие ЛВ, в частности сульфаниламиды, салицилаты, могут вытеснять билирубин из комплекса с альбумином, что создает риск развития желтухи у новорожденных.

В то же время и сам билирубин может вытеснять лекарственный препарат из комплекса с альбумином, вызывая повышение фармакологической активности ЛС и объема его распределения. Так, выявлена прямая корреляция между содержанием свободной фракции фенитоина и концентрацией билирубина у новорожденных.

На распределение ЛС влияют объемы водных камер организма, которые отличаются у детей и взрослых (табл. 7.6).

Таблица 7.6

Объемы водных камер организма в зависимости от возраста (в % от массы тела)

Возраст	Общий объем жидкости	Внеклеточная жидкость	Внутриклеточная жидкость
<i>Плод</i>			
3 мес.	92	65	25
9 мес.	75	35–44	33
<i>Дети</i>			
4–6 мес.	60	23	37
12 мес.	—	26–30	—
Пубертатный период	60	20	40
Взрослые	50–60	20	40

У новорожденных содержание жидкости в организме выше, чем у взрослых, однако с возрастом оно постепенно снижается и к пубертатному периоду достигает уровня взрослых.

Лекарственные средства, в основном распределяющиеся в жидкой среде (аминогликозиды, атропин), необходимо назначать новорожденным и детям в большей дозе на 1 кг массы тела по сравнению с таковой у взрослых.

Биотрансформация лекарственных веществ. Биотрансформация ЛС происходит преимущественно в печени, а также надпочечниках, почках, кишечнике, коже. В результате биотрансформации образуются более полярные молекулы, которые быстро выводятся из организма с мочой или желчью. Однако в процессе метаболизма некоторые препараты превращаются в фармакологически активные вещества (рис. 7.7).

Таблица 7.7

Активные метаболиты лекарственных веществ, используемых у новорожденных

Препарат	Активный метаболит
Диазепам	Дезметилдиазепам, оксазепам
Лидокаин	Моно- и дидезэтиллидокаин
Петидин	Норпетидин
Прокаинамид	N-ацетилпрокаинамид
Пропранолол	4-гидроксипропранолол
Теofilлин	Кофеин

В организме ребенка с ЛВ происходят те же биохимические изменения, что и у взрослых, однако интенсивность метаболических процессов может существенно отличаться. В частности, у новорожденных скорость окислительных реакций с участием цитохрома P450 и НАДФ-цитохром-с-редуктазы снижена вдвое, поэтому биотрансформация ЛВ, в основе которой лежат эти реакции, замедляется. Из-за относительно невысокой скорости и биотрансформации ЛВ увеличивается их выведение в неизменном виде.

Состояние других ферментных систем метаболизма (помимо окислительных) у детей менее изучено. Реакции конъюгации с сульфатами и глицином протекают так же, как у взрослых. В то же время активность глюкуронилтрансфе-

разы, алкогольдегидрогеназы, эстеразы у новорожденных снижена. Выведение препаратов, в биотрансформации которых участвуют перечисленные ферменты, у новорожденного замедляется, а период их полувыведения увеличивается. Подобные препараты могут подвергаться действию других ферментов, активность которых более высокая. Так, у 2–3-дневных доношенных детей снижена конъюгация парацетамола с глюкуроновой кислотой, однако препарат активно конъюгируется с сульфатами.

У детей в первые годы жизни нарушена также глюкуронидизация салициламида, хлорамфеникола. Фенобарбитал может индуцировать активность глюкуронилтрансферазы у новорожденных.

Биотрансформация некоторых ЛВ у новорожденных отличается от таковой у взрослых. Так, реакция метилирования у плода и новорожденного имеет важное функциональное значение, поэтому теofilлин не деметилируется как у взрослых, а метилируется в кофеин.

Выведение лекарственных средств. Большинство ЛВ и/или их метаболитов выводится почками. Функция почек у новорожденных снижена, поэтому выведение с мочой многих веществ происходит менее интенсивно, чем у взрослых.

Почечный кровоток с возрастом нарастает в результате увеличения минутного объема сердца и уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Почечный кровоток у новорожденных составляет 5–6% минутного объема сердца, тогда как у взрослых он достигает 15–25%. При рождении почечный кровоток равен 12 мл/мин (0,72 л/ч), а к первому году возрастает до 140 мл/мин (8,4 л/ч).

У животных повышение почечного кровотока сопровождается внутривисочечным его перераспределением в сторону коры. Клиническое значение перераспределения почечного кровотока не ясно, но заставляет предполагать, что наиболее важными являются наружные клубочки.

При рождении уровень клубочковой фильтрации прямо пропорционален гестационному возрасту. Скорость клубочковой фильтрации у всех доношенных новорожденных к моменту рождения составляет 2–4 мл/мин, у недоношен-

ных — 1 мл/мин. В первые 2–3 дня после рождения она повышается соответственно до 8–20 и 2–3 мл/мин. Уровня взрослых клубочковая фильтрация достигает к 2,5–5 мес. Повышение скорости клубочковой фильтрации после рождения обусловлено рядом причин: повышение минутного объема сердца и АД, уменьшение ОПСС, увеличение площади поверхности, способной к фильтрации, размера пор мембран.

Функция канальцев почек у новорожденных также снижена (малые размер канальцев и количество функционирующих клеток, низкий кровоток в наружной части коркового вещества, незрелость энергообеспечивающих процессов). Канальцевый аппарат созревает позднее клубочкового. Выведение парааминогиппурана, который секретрируется проксимальными канальцами в течение первого года жизни, увеличивается в 10 раз, достигая уровня взрослых к 8 мес. К ЛС, которые выводятся из организма путем канальцевой секреции, относятся аминогликозиды, цефалоспорины, пенициллин, дигоксин, фуросемид. Применять их следует особенно осторожно при наличии нарушения функции почек.

В табл. 7.8 суммированы изменения фармакокинетики ЛС у новорожденных по сравнению с таковой у взрослых.

Фармакокинетика лекарственных препаратов отдельных групп

Сердечные гликозиды. Дигоксин широко используется для лечения аритмий у детей. Всасывание, метаболизм и связывание его с белком у новорожденных мало отличаются от таковых у взрослых. В жидкой форме дигоксин всасывается на 72%, что эквивалентно внутривенному введению. Скорость, но не степень всасывания

дигоксина зависит от присутствия пищи в ЖКТ. Инактивация дигоксина и образование его метаболитов, вероятно, начинаются под действием кишечной флоры, угнетение которой может повысить биодоступность дигоксина. В кале некоторых новорожденных после 1 нед. жизни выявляли высокое содержание бактерий, метаболизирующих дигоксин. Однако редуцированные метаболиты дигоксина не обнаруживали в моче детей в возрасте до 8 мес. Эти данные заставляют предполагать, что кишечник новорожденных начиная с первых дней жизни заселяется бактериями, способными метаболизировать дигоксин. Процесс биотрансформации препаратов идет медленно, поэтому у новорожденных, получающих антибактериальную терапию, биодоступность дигоксина не изменяется.

Объем распределения дигоксина зависит от возраста. У новорожденных с низкой массой тела при рождении он колеблется от 4,3 до 5,7 л/кг. У доношенных новорожденных объем распределения приблизительно вдвое больше — 7,5–9,7 л/кг. Большой объем распределения у доношенных новорожденных, вероятно, обусловлен большим объемом тканей, связывающих дигоксин. Обнаружена значительно более высокая концентрация дигоксина в сердечной и скелетной мускулатуре у новорожденных по сравнению с таковой у детей старшего возраста и взрослых. При посмертном исследовании отмечена значительно более высокая концентрация дигоксина в миокарде, печени и ЖКТ у новорожденных по сравнению с таковой у детей старшего возраста. Большой процент содержания жидкости в организме новорожденных оказывает менее выраженное влияние на увеличение объема распределения дигоксина.

Таблица 7.8

Фармакокинетика ЛС у новорожденных и взрослых

Параметр распределения	Новорожденные по отношению к взрослым	Возможные фармакокинетические результаты	Лекарственное вещество
Всасывание	↓	↓ AUC	Пенициллины, сульфаниламиды
Объем распределения	↑	↓ максимум концентрации	Гентамицин, дигоксин
Связывание с белком	↓	↑ свободной фракции	Клиндамицин, теofilлин
Метаболизм	↓	↓ клиренс	Хлорамфеникол, теofilлин
Выведение	↓	↑ AUC ↑ T _{1/2}	Гентамицин, фуросемид

Дигоксин быстро распределяется в тканях. Период его полураспределения колеблется от 20 до 60 мин, а полное распределение достигается через 4–6 ч после приема препарата. Препарат связывается альбумином примерно на 20 %, причем в одинаковой степени у детей и взрослых.

Преобладающий путь выведения дигоксина у новорожденных — клубочковая фильтрация. У детей клиренс дигоксина может оказаться более высоким, чем у взрослых. Объяснить это можно значительным повышением почечного клиренса в возрасте от 3 до 4 мес. Предполагают, что в распределении дигоксина большую роль играет внепочечный путь выведения, однако в педиатрии нет данных для подтверждения этого предположения. $T_{1/2}$ дигоксина у недоношенных новорожденных составляет примерно 57 ч (колебания от 38 до 88 ч), а у доношенных — 37 ч (от 17 до 52 ч). В сыворотке новорожденных детей, не получавших сердечные гликозиды, как и их матери, обнаруживали дигоксиноподобные иммунореактивные вещества, наличие которых затрудняло определение концентрации дигоксина. Такие вещества выявляют также у больных с почечной недостаточностью, артериальной гипертензией, у беременных женщин. Возможное наличие дигоксиноподобных веществ в крови новорожденного заставляет искать новые более специфичные методы определения концентрации дигоксина, так как результаты обычного метода могут оказаться завышенными.

Передозировка сердечных гликозидов у новорожденных проявляется нарушениями ритма и изменениями на ЭКГ, которые включают предсердно-желудочковую блокаду, брадикардию.

Дигоксин может взаимодействовать с другими ЛВ. Спиринолактон снижает почечный клиренс и объем распределения дигоксина у взрослых больных, что может привести к интоксикации дигоксином при применении его в обычных дозах. Однако у детей не выявлено клинически значимого взаимодействия спинолактона с дигоксином. Хинидин также снижает почечный клиренс и объем распределения дигоксина. Отмечено двукратное повышение концентрации дигоксина в сыворотке крови у детей, получавших его в сочетании с хинидином. При применении двух препаратов следует снижать дозу

дигоксина на 50 % и регулярно определять его концентрацию в крови.

Индометацин обычно используется у новорожденных для консервативного закрытия артериального протока. Этот препарат вызывает повышение концентрации дигоксина в крови на 50 % у недоношенных новорожденных. Следовательно, дозу дигоксина необходимо уменьшить вдвое у таких пациентов.

В табл. 7.9 приведены ориентировочные дозы дигоксина у новорожденных.

Таблица 7.9

Ориентировочные дозы дигоксина у новорожденных

Новорожденные	Общая доза, мкг/кг		Поддерживающая доза, мкг/кг	
	в/в	внутри	в/в	внутри
Недоношенные	20	25–27	5	6–7
Доношенные	22–25	30	5,5–6,5	7,5–10

Метилксантины. Теофиллин у новорожденных используется в основном для лечения апноэ, так как при метилировании препарата образуется кофеин. При приеме натошак теофиллин быстро всасывается и через 2 ч достигает максимальной концентрации в крови. Прием пищи уменьшает скорость всасывания, но не влияет на степень его. Максимальная концентрация теофиллина в крови у недоношенных новорожденных при приеме его натошак создается через 1,7 ч, а после еды — через 4,7 ч, однако клиническая эффективность в обоих случаях одинаковая. Этот факт имеет значение для определения времени забора крови при терапевтическом мониторинге теофиллина, применяемого внутри.

Средний объем распределения теофиллина у детей равен 0,45 л/кг; у недоношенных новорожденных он выше — 0,69 л/кг, что объясняется повышенным содержанием внеклеточной жидкости и пониженным связыванием с белком.

Около 50 % теофиллина у недоношенных новорожденных выводится с мочой в неизменном виде (у взрослых — лишь 10 %). Почечный клиренс свободного теофиллина зависит от клубочковой фильтрации, поэтому при подборе дозы необходимо учитывать функцию почек.

$T_{1/2}$ и общий клиренс теофиллина у новорожденных составляют 19,9–35,5 и 17,6–39 мл/кг/ч соответственно; у детей в возрасте от 1 до 4 лет — 3,4 ч и 100 мл/кг/ч. У недоношенных новорожденных фармакокинетика теофиллина не зависит от дозы, в то время как такая зависимость проявляется у доношенных новорожденных в возрасте до 1 мес.

Теофиллин оказывает действие на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, ЖКТ, обмен веществ. Препарат вызывает сонливость, возбуждение, тремор, гиперрефлексию, эпилептиформные припадки. Последние обычно не наблюдаются, если сывороточная концентрация теофиллина не превышает 15–20 мг/л. Побочные реакции теофиллина у новорожденных включают также синусовую тахикардию, пароксизмальную наджелудочковую тахикардию, рвоту, некротический энтероколит, повышение уровня глюкозы.

Кофеин. Широко используется для лечения апноэ у недоношенных новорожденных. При приеме внутрь цитрат кофеина (содержит 50 % кофеина) полностью всасывается, пик сывороточной концентрации отмечается через 0,5–2 ч. Объем распределения кофеина у недоношенных новорожденных равен 0,78 л/кг (от 0,47 до 1,01 л/кг).

У взрослых кофеин деметилируется в 1,7-диметилксантин и 1,3-диметилксантин (теофиллин); менее 2 % его выводятся почками в неизменном виде. У недоношенных новорожденных кофеин превращается в теофиллин, при этом сывороточная концентрация теофиллина достигает 10–15 % от концентрации кофеина. Однако около 85 % введенного препарата могут выводиться с мочой в неизменном виде.

$T_{1/2}$ кофеина у недоношенных новорожденных составляет 65–103 ч, клиренс — 8,9 мл/кг/ч.

Переносимость кофеина у большинства недоношенных новорожденных хорошая. Побочные реакции обычно не встречаются при концентрации его в крови менее 50 мг/л. Симптомы интоксикации включают возбуждение, тахипноэ, тремор конечностей, опистотонус, тонико-клонические судороги, произвольные движения челюстей и губ. При повышении сывороточной концентрации более 100 мг/л развивается тахикардия и небольшая глюкозурия. При быстром внутривенном введении кофеин вызывает сни-

жение АД, поэтому его следует вводить медленно — в течение 15–20 мин.

Считают, что кофеин предотвращает апноэ у недоношенных новорожденных при сывороточной концентрации 5–20 мг/л.

Ежедневная поддерживающая доза кофеина 2,5 мг/кг внутривенно или внутрь позволяет поддерживать концентрацию препарата на требуемом уровне (табл. 7.10).

Таблица 7.10

Ориентировочные дозы теофиллина и кофеина у новорожденных

Препарат	Нагрузочная доза, мг/кг	Поддерживающая доза, мг/кг/сут	Интервал между введениями, ч
Теофиллин	5,5	3,3–4,0	8–12
Кофеин	10	2,5	24

Индометацин. Индометацин применяется преимущественно для фармакологического закрытия открытого артериального протока. Это действие связано со способностью индометацина подавлять циклооксигеназный путь и воздействовать на синтез простагландинов.

При применении внутрь индометацин всасывается в небольшом количестве и его действие непредсказуемо; объем всасывания колеблется от 10 до 20 % у новорожденных, получавших индометацин как перорально, так и внутривенно. Однако эти различия могут быть обусловлены нестабильностью индометацина во многих растворах. Так, например, наблюдается увеличение всасывания индометацина при растворении его в фосфатном буфере. В дополнение к низкой степени абсорбции индометацина при пероральном его применении отмечается также низкая скорость всасывания: пик концентрации достигается через 4 ч после приема препарата.

Индометацин у новорожденных связывается с белками на 98 %. В терапевтических дозах индометацин не вытесняет билирубин из точек связывания с белком.

Объем распределения для индометацина колеблется от 0,262 до 0,35 л/кг у недоношенных младенцев. Такой диапазон объема распределения не может быть объяснен различным состоянием гидратации.

К сожалению, данные о путях метаболизма и элиминации индометацина у новорожденных отсутствуют. У взрослых индометацин подвергается О-деметилованию и N-деацетилированию до неактивных метаболитов. Приблизительно 60 % дозы у взрослого экскретируются с мочой в виде свободных метаболитов или конъюгированными с глюкуронидами, 40 % дозы элиминируются путем билиарной экскреции как продукты печеночной биотрансформации. Только небольшой процент дозы выводится с мочой в неизменном виде. Незрелость этого метаболического пути у новорожденных является причиной низкого клиренса индометацина, обнаруживаемого у новорожденных по сравнению со взрослыми. Следовательно, $T_{1/2}$ у новорожденных со значительным повреждением печени увеличивается.

Имеется ограниченное количество данных по клиренсу индометацина у младенцев. Приводятся цифры от 5 до 25 мл/кг/ч. $T_{1/2}$ также широко варьирует, большинство исследователей приводят цифры 15–30 ч. Прямой взаимосвязи между $T_{1/2}$, клиренсом и гестационным возрастом не прослеживается.

Эффективность использования индометацина для закрытия артериального протока была продемонстрирована в различных клиниках. По свободным наблюдениям, у 79 % из 149 младенцев, которым вводился индометацин, проток закрылся через 48 ч по сравнению с 28 % из 270 младенцев, у которых закрытие протока произошло на фоне традиционной терапии. У 26 % всех леченных младенцев произошло повторное открытие протока, однако только 8 % леченных детей потребовалось оперативное вмешательство. В контрольной группе (только традиционная терапия) 65 % младенцев были прооперированы по сравнению с 21 % в группе леченных индометацином (у 13 % пациентов индометацин оказался первоначально неэффективен и у 8 % произошло повторное открытие артериального протока).

Эффективность лечения индометацином не зависела ни от массы при рождении, ни от гестационного возраста. Однако она была значительно выше, если лечение начиналось после 5-го дня жизни. Авторы не обнаружили различия сывороточной концентрации индометацина у младенцев с закрывшимся артериальным про-

током и у младенцев, у которых лечение индометацином оказалось неэффективным.

Описывают зависимость эффективности терапии индометацином от его концентрации в сыворотке крови. Обнаружена взаимозависимость между закрытием протока и площадью кривой концентрации индометацина и независимость от максимальной концентрации последнего в сыворотке крови.

Неясна эффективность применения индометацина в профилактических целях у младенцев с массой тела при рождении 700 и 1300 г. Применение индометацина привело к существенному снижению частоты развития массивного шунтирования, требующего хирургической коррекции порока. Только 21 % детей, не получавших препарат, в дальнейшем потребовалось оперативное лечение вследствие развития массивного шунтирования. Это обстоятельство не позволяет на настоящий момент рекомендовать индометацин в профилактических целях.

Побочные действия. Осложнения на введение индометацина у новорожденных включают патологию почек и ЖКТ (перфорации кишечника и, возможно, некротический язвенный энтероколит) и кровотечение в результате дисфункции тромбоцитов. На настоящий момент представляется вероятным, что между развитием побочных реакций на индометацин и его концентрацией в сыворотке нет взаимосвязи. Возможно, применение индометацина приводит к учащению случаев развития ретинопатий у недоношенных новорожденных. Описано снижение диуреза более чем на 50 % у младенцев с массой тела менее 1500 г, которых лечили индометацином, и отмечено повышение уровня сывороточного креатина более чем 15 мг/л. Выявлено снижение диуреза на 56 %, клубочковой фильтрации на 27 % и клиренса воды на 66 %. Фракционная экскреция натрия также снижалась, однако за счет нарушения клиренса свободной воды концентрация натрия и осмолярность снижались значительно. Все значения, включая уровень клубочковой фильтрации и концентрацию натрия, возвращаются к норме через 1–2 нед. после отмены индометацина.

Большинство исследователей описывают побочное действие индометацина на ЖКТ при

энтеральном приеме. Однако вычленив случаи действительно побочного действия достаточно трудно, так как описываемые тяжелые состояния могут быть сопутствующими, например некротический энтероколит.

Пока неясна действительная частота кровотечений у детей, получавших индометацин.

Ниже приведены ориентировочные дозы индометацина в зависимости от постнатального возраста младенцев, которые нередко требуют коррекции (табл. 7.11).

Таблица 7.11

Дозы индометацина для фармакологического закрытия открытого артериального протока

Постнатальный возраст младенца	Начальная доза, мг/кг	2-я и 3-я дозы, мкг/кг
0–48 ч	0,2	0,1
2–7 сут	0,2	0,2
Старше 8 сут	0,25	0,25

Есть рекомендации, что если закрытие протока не произошло после приема дозы, дополнительная доза может вводиться каждые 12 ч. При закрытии артериального протока и последующем его открытии более чем через 48 ч после начала лечения может быть проведен повторный курс индометацина. Если зияние протока сохраняется после 48 ч, пациент не реагирует на повторный курс индометацина, показано хирургическое лигирование протока.

Противопоказания к применению индометацина для лечения открытого артериального протока:

- Мочевина в крови более 30 мг/дл.
- Сывороточный креатинин более 1,8 мг/дл.
- Диурез менее 0,6 мл/кг/ч за предшествующие 8 ч.
- Содержание тромбоцитов менее 60 000 в 1 мм³.
- Содержание крови в стуле более 3+.
- Развитие геморрагического диатеза.
- Клинические или радиографические признаки некротического энтероколита.
- Признаки внутрижелудочковых кровоизлияний в течение последних 7 дней до лечения¹.

¹ Последние данные показали, что использование индометацина не приводит к распространению уже существовавших внутрижелудочковых кровоизлияний.

Фенитоин. Существуют противоречивые данные по всасыванию фенитоина при пероральном применении. При введении новорожденным фенитоина внутривенно в дозе 5 мг/кг/сут в крови поддерживается концентрация 26 мг/л. Наилучшее всасывание наблюдается при приеме суспензии, когда сывороточная концентрация фенитоина равна 11 мг/л у младенцев в возрасте до 8 сут, если давать препарат внутрь в дозе 8 мг/кг/сут. Так, в фекалиях новорожденных обнаруживается менее 3% принятой внутрь дозы фенитоина или в виде неизмененного лекарства, или в виде его метаболитов. Кроме того, подобный механизм и степень экскреции характерны и для внутривенного применения фенитоина. Эта модель экскреции аналогична той, которую описывают у взрослых. Таким образом, степень абсорбции фенитоина при пероральном применении зависит от лекарственной формы, почти полное всасывание отмечается при применении суспензии фенитоина.

Фенитоин связывается с белком на 74–90% у новорожденных (у взрослых — на 90%). Фракция свободного фенитоина в сыворотке крови может быть в пределах необходимого терапевтического уровня, в то время как общая концентрация фенитоина в сыворотке, которая обычно определяется лабораторными методами, может быть расценена как субтерапевтическая.

Фенитоин распределяется быстро и интенсивно. Средний объем распределения фенитоина у новорожденных составляет 0,73–1,2 л/кг по сравнению с 0,6 л/кг у взрослых. Повышение объема распределения у младенцев связано как с пониженным связыванием с белками, так и с увеличенным содержанием общей воды в организме. Фенитоин быстро проникает в головной мозг, причем создает там концентрации, в 1,3 раза превышающие таковые в плазме.

Фенитоин у новорожденных подвергается метаболизму по монооксигеназному пути печеночным цитохромом P450 в ограниченном объеме. Основным метаболитом, обнаруживаемым в моче взрослых и новорожденных, — 3-гидроксифенитоин. Более 90–95% этого неактивного метаболита экскретируются с мочой в виде конъюгатов с глюкуронидами.

Клиренс фенитоина повышен у детей от 2 нед. до 1 года по сравнению с детьми до 2 нед. и старше 1 года, это требует назначения более высоких доз в данной возрастной группе для поддержания эквивалентной сывороточной концентрации. $T_{1/2}$ фенитоина очень широко варьирует у новорожденных и младенцев. Описано значение периода полужизни, равного 104 ± 17 ч у новорожденных до 1 нед. при постоянной сывороточной концентрации, равной 26 мг/л. Существуют значительные различия клиренса у этой возрастной группы, так $T_{1/2}$ фенитоина у младенцев 1-й недели колебался от 6 до 140 ч, у младенцев в возрасте от 9 до 21 дня — от 5 до 80 ч и у младенцев 21–36 дней жизни — от 2 до 20 ч.

Существенные изменения, которые претерпевает клиренс фенитоина по мере роста ребенка в сочетании с резкими индивидуальными колебаниями $T_{1/2}$ и клиренса, создают трудности в дозировании.

Нагрузочная внутривенная доза 15 мг/кг у новорожденных вводится медленно, в течение 20–30 мин, что создает максимальную концентрацию в крови, равную 12–20 мг/л. Поддерживающая доза у младенцев до 1 нед. вводится через 24 ч и составляет 4–8 мг/кг/сут с интервалом между введениями 12–24 ч. Более старшим детям необходимо вводить значительно большие дозы с меньшим интервалом между введениями — приблизительно 8–12 мг/кг каждые 8–12 ч. Изменения в дозе или интервалах между введениями должны основываться на мониторинговании сывороточной концентрации.

Фенобарбитал, принимаемый перорально, абсорбируется в тонкой кишке. Хотя исследования по биодоступности не проводились у новорожденных, относительно понятен процесс абсорбции. Присутствие пищи удлиняет время всасывания, но не влияет на степень последнего.

Распределяется фенобарбитал у детей быстро и в большом объеме, что обусловлено, скорее всего, его липофильными свойствами. Описанный объем распределения составляет 0,6–1,2 л/кг, большинство авторов приводят значения 0,9–1,0 л/кг. Корреляции между гестационным возрастом и объемом распределения нет. Объем распределения, установившийся у младенцев к 4 мес., существенно не отличается от такового

у новорожденных, но объем распределения с 4 до 12 мес. составляет 0,57 л/кг, в то время как у детей старше 12 мес. — 0,67 л/кг (0,6–0,75 л/кг у взрослых).

Период полураспределения фенобарбитала у младенцев составляет приблизительно 1,3 ч после внутривенного введения. Концентрация в тканях мозга находится в линейной зависимости от концентрации в сыворотке: соотношение концентраций фенобарбитала в мозгу и плазме равно $0,71 \pm 0,21$, что примерно одинаково и у младенцев, и у взрослых. Соотношение несколько повышается с повышением гестационного возраста, но здесь возможны варианты. Описаны одинаковые концентрации фенобарбитала в сером и белом веществе мозга.

У младенцев в возрасте от 1 до 8 дней фенобарбитал связывается с белком на 10–30% (у взрослых — на 45–50%). Как результат в мозгу новорожденного оказываются более высокие концентрации свободного фенобарбитала по сравнению с мозгом взрослого. Соотношение концентраций общего фенобарбитала в тканях мозга и в плазме крови равно $0,67 \pm 0,2$, тогда как соотношение концентраций свободной фракции фенобарбитала в тех же средах составляет $0,82 \pm 0,002$, это показывает, что основная масса свободного фенобарбитала у младенцев проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Фенобарбитал гидроксيليруется микросомной системой P450 до неактивного метаболита р-гидроксифенобарбитала. У новорожденных и взрослых 16–17% дозы экскретируются в неизменном виде и 9–10% — в виде р-гидрокси метаболита. Однако существенные различия все же имеются. Так, у взрослых с мочой выводится 15% конъюгированного с глюкуронами метаболита, а у новорожденных отмечается недостаточная способность к гидрокселированию фенобарбитала. Экскреция с мочой неизменного фенобарбитала зависит от pH и может повышаться в щелочной моче, экскретируемой новорожденными.

У недоношенных новорожденных значение клиренса фенобарбитала и его $T_{1/2}$ равно соответственно 4,7 мл/кг/ч и 141 ч. Эти параметры не зависят от гестационного возраста. Отмечена обратная зависимость $T_{1/2}$ от постнатально-

го возраста. $T_{1/2}$ равен 115 ч у детей в возрасте 1 нед. и 67 ч у младенцев в возрасте 4 нед. Это соответствует данным Heimann, Gladtre (1977), которые приводят значение 188 ч у новорожденных по сравнению с 63 и 68 ч у 2–3-месячных младенцев и младенцев старше 12 мес.

У новорожденных с асфиксией $T_{1/2}$ может быть удлинен до 148 ± 55 ч.

Сывороточная концентрация фенobarбитала, эффективная для лечения приступа, колеблется в пределах 15–40 мг/л. Обычно сывороточная концентрация 12–30 мг/л достаточна для предотвращения приступа. Поскольку токсическое действие фенobarбитала редко проявляется при сывороточной концентрации менее 30 мг/л, вполне резонно поддерживать сывороточную концентрацию на уровне 15–30 мг/л. Однако, если дозы не позволяют достичь эффекта, перед тем как сменить препарат или ввести дополнительные антиконвульсанты, необходимо дать такую дозу фенobarбитала, которая создает сывороточную концентрацию более 30 мг/л. Эти рекомендации основываются на том, что высокие концентрации фенobarбитала могут давать хороший терапевтический эффект, не вызывая токсических явлений. Такой вариант возможен, если имеется постоянный мониторинг за сывороточной концентрацией, так как дозы, создающие сывороточные концентрации более 40 мг/л, могут вызывать глубокую летаргию. Нагрузочная доза 20 мг/кг безопасна для новорожденных. Учитывая объем распределения, равный примерно 1 л/кг, пик сывороточной концентрации после распределения достигает 20 мг/л. Поскольку аккумуляция фенobarбитала может наблюдаться в течение первой недели жизни при поддерживающей дозе 5 мг/кг/сут, но никогда не отмечается при поддерживающей дозе 2,5–4,0 мг/кг/сут, можно рекомендовать поддерживающую дозу 3–5 мг/кг/сут с первым приемом через 12–24 ч после нагрузочной дозы, введение может осуществляться внутривенно или внутримышечно.

Аминогликозиды являются высокополярными молекулами, которые плохо всасываются после перорального применения. Они быстро всасываются при внутримышечном введении, однако повторные введения могут привести

к рубцеванию тканей и неустойчивому всасыванию.

Аминогликозиды распределяются в основном во внеклеточной жидкости. Как обсуждалось выше, объем внеклеточной жидкости уменьшается с 65 % массы тела на ранних стадиях гестации до 44 % — на 40-й неделе. У новорожденных до 32 нед. гестационного возраста, родившихся с низкой массой тела, объем распределения гентамицина равен 0,5 л/кг. Аминогликозиды в небольшом проценте связываются с белком и не создают эффективных концентраций в спинномозговой жидкости (СМЖ).

Аминогликозиды элиминируются из организма путем клубочковой фильтрации. Как уже говорилось, гломерулярная фильтрация остается относительно постоянной на низком уровне до 34 нед. гестации соответственно до окончания формирования гломерул. Повышение клубочковой фильтрации после рождения больше зависит от постконцептуального, чем постнатального возраста. Имеется корреляция между почечным клиренсом гентамицина и гестационным возрастом, хотя есть сведения о наличии более четкой линейной зависимости между постконцептуальным возрастом и почечным клиренсом гентамицина.

$T_{1/2}$ аминогликозидов изменяется обратно пропорционально почечному клиренсу, гестационному и постконцептуальному возрасту. $T_{1/2}$ гентамицина равен 8,9 ч при постконцептуальном возрасте 30 нед. и менее, 6,6 ч при постконцептуальном возрасте 30–37 нед. и 5,1 ч при возрасте 37 нед. и более.

Установлены два наиболее известных осложнения от применения аминогликозидов: ототоксичность и повреждение функции проксимальных почечных канальцев. Ототоксичность может проявляться в поражении чувствительного нерва или в виде вестибулярных расстройств. Неомицин, стрептомицин и канамицин чаще повреждают чувствительный нерв, тогда как гентамицин и тобрамицин вызывают вестибулярные дисфункции. Вычленив случаи ототоксичности аминогликозидов у младенцев очень сложно, так как обычно имеется целый ряд причин, таких как асфиксия в родах, гипербилирубинемия, конкурентное использование других ототоксич-

ных агентов, например фуросемида. Более того, окончательно не решен вопрос, с чем больше связана потенциальная ототоксичность аминокликозидов: с максимальными концентрациями в сыворотке или с общей площадью под кривой концентрации в плазме. Преходящие протеинурия и цилиндрурия могут отмечаться при длительном применении аминокликозидов, это является вероятнее всего результатом повреждения проксимальных канальцев.

Исследования у взрослых показали, что нефротоксичность аминокликозидов связана с постоянной сывороточной концентрацией более 2 мг/л, поддерживаемой в течение длительного времени. Нефротоксичность гентамицина неодинакова у младенцев и не имеет прямой зависимости от превышения концентрации более 2 мг/л. Максимальной сывороточной концентрации 4–10 мг/л достаточно для лечения большинства граммотрицательных кишечных бактериальных инфекций. Был проведен анализ между сывороточной концентрацией гентамицина и интервалом между введениями у недоношенных младенцев. Дети с постконцептуальным возрастом $30,5 \pm 0,6$ нед. получали 2,4 мг/кг через каждые 12 ч, тогда как другая группа младенцев с постконцептуальным возрастом $29,2 \pm 0,7$ нед. получала 2,4 мг/кг через каждые 18 ч. При этом максимальные сывороточные концентрации были аналогичны (8,04 и 9,1 соответственно), однако постоянная концентрация препарата в крови отличалась существенно у младенцев, родившихся с массой тела более 1000 г (2,92 и 2,08 мг/л). Постоянная же концентрация у младенцев с массой тела менее 1000 г составляла 3,3 мг/л. Эти данные заставляют предполагать, что интервал 18 ч тоже слишком мал для новорожденных с массой тела при рождении менее 1000 г (гестационный возраст менее 28–30 нед.).

Таблица 7.12

Ориентировочные дозы гентамицина (тобрамицина) у новорожденных

Постконцептуальный возраст, нед.	Доза, мг/кг	Интервал между введениями, ч
Менее 30	2,5	24
30–34	2,5	18
Более 35	2,5	12

Сложность расчета доз гентамицина у новорожденных диктует настоятельную необходимость в динамическом контроле за его концентрацией в крови (табл. 7.12).

Фуросемид у новорожденных связывается с белками на 97% и конкурирует с билирубином за точки связывания с альбумином. По степени вытеснения билирубина из связи с альбумином фуросемид равен или превосходит сульфазол (сульфизоксазол). Однако в клинике никогда не применяют такие дозы фуросемида.

Объем распределения фуросемида у новорожденных колеблется в широких пределах и составляет 0,2 л/кг для недоношенных новорожденных (постконцептуальный возраст 32 нед.) и 0,52 л/кг для доношенных новорожденных (постконцептуальный возраст 39 нед.).

Хотя основная часть принятого фуросемида выводится с мочой в неизменном виде, часть его метаболизируется до кислых метаболитов (2-амино-4-хлоро-5-сульфамойлантраниловая кислота) или конъюгируется с глюкуронами. В течение 24 ч 84,4% введенной внутривенно разовой дозы фуросемида выводится с мочой. В процентном соотношении на неизмененный фуросемид приходится 55,4%, на конъюгат с глюкуронами — 23,3% и на кислый метаболит — 21,2%.

Фуросемид фильтруется и активно секреторируется в проксимальных канальцах по пути парааминогиппуровой кислоты. Доказательством канальцевой секреции может служить полученное у взрослых уменьшение плазменного клиренса и экскреции с мочой после конкурентной дачи пробенецида.

$T_{1/2}$ фуросемида у доношенных и недоношенных новорожденных удлинена по сравнению с более старшими детьми и взрослыми. $T_{1/2}$ и клиренс у недоношенных новорожденных в возрасте 20 дней равен соответственно 19,9 ч (от 8,6 до 46 ч) и 10,6 мл/кг/ч (от 2,4 до 29,4 мл/кг/ч), а у доношенных и недоношенных новорожденных — 7,7 ч и 82 мл/кг/ч соответственно. Эти параметры не коррелируют ни с гестационным, ни с постнатальным возрастом.

$T_{1/2}$ фуросемида значительно удлинена у новорожденных, что связано в первую очередь с незрелостью почечных функций, и, если повторные

дозы будут вводиться через короткий интервал времени, лекарство может накапливаться.

Основное побочное действие фуросемида заключается в нарушении электролитного и жидкостного равновесия и потере слуха. Потеря слуха обычно преходяща, но может потенцироваться одновременным приемом других ототоксичных препаратов. У взрослых обратимая потеря слуха обычно связана как с дозой фуросемида, так и со скоростью внутривенной инфузии. Другие побочные эффекты могут заключаться в подавлении костного мозга, дисфункции печени, интерстициальном гепатите, панкреатите и появлении высыпаний на коже. Нефрокальциноз, вторичный гиперпаратиреоз и болезни костей связаны с гиперкальциурическим эффектом фуросемида и были четко выявлены у недоношенных младенцев, получавших препарат в течение длительного времени. Описаны почечные кальцификаты у недоношенных новорожденных, в течение длительного времени получавших фуросемид в дозе 2 мг/кг/сут (как минимум, в течение 12 дней). Эти младенцы выделяли в день 15–30 мг/кг кальция по сравнению с новорожденными, не лечеными диуретиками, которые выделяли 0,6–3,7 мг/кг/сут. Описано, что хлортиазид эффективен для предотвращения нефролитиаза, вызываемого гиперкальциурией, если его применяют в дополнение к фуросемиду. Хлортиазид уменьшает почечную экскрецию кальция путем усиления его реабсорбции. Первоначальная доза гипотиазида для предотвращения или лечения нефролитиаза для внутривенного введения в дозе 5–10 мг/кг 1 раз в день или через 12 ч. Однако может понадобиться доза 20 мг/кг для получения выраженного снижения экскреции кальция. Для перорального применения хлортиазид обычно рекомендуют дозу 20–40 мг/кг 1 раз в день или через 12 ч. Экскреция кальция с мочой, или соотношение в моче кальция с креатинином, или оба этих показателя должны контролироваться для управления терапии тиазидами. Нормальная экскреция кальция у пациентов, не получающих диуретическую терапию, должна быть менее 4–6 мг/кг/сут и нормальное соотношение кальция и креатинина в моче менее 0,2.

Фуросемид за счет его стимуляции простагландинов E_2 может потенцировать открытие ар-

териального протока, так как простагландины E_2 являются вазодилататорами для артериального протока. Было обнаружено повышение частоты открытия артериального протока у недоношенных новорожденных, получавших фуросемид по поводу респираторного дистресс-синдрома, по сравнению с недоношенными новорожденными, получавшими хлортиазид — диуретик, не стимулирующий синтез простагландинов. Экскреция с мочой фуросемида утраивается от 1 до 5 дней в группе младенцев, получающих фуросемид.

Терапию фуросемидом можно начинать с 2 мг/кг внутрь или 1 мг/кг внутривенно. Максимальная разовая доза не должна превышать 6 мг/кг внутривенно или 12 мг/кг внутрь. Полностью доношенным младенцам можно повторять дозу каждые 6–8 ч, но недоношенным младенцам фуросемид нельзя вводить чаще чем через 12 ч, это обусловлено удлинением у них $T_{1/2}$. Проявление диуретического эффекта отмечается через 30 мин после внутривенного введения, максимальный эффект проявляется между 1 и 2 ч после введения. После перорального применения начало эффекта и максимальный эффект более отсрочены по времени.

Фармакодинамика лекарственных средств.

Механизм действия некоторых ЛВ у новорожденных (в том числе у недоношенных) и детей первых лет жизни имеет определенные особенности. У детей старше 3–5 лет фармакодинамика большинства препаратов не отличается от таковой у взрослых. Различия в фармакодинамике связаны с медленным созреванием рецепторных систем у детей в ранний период жизни. Примером может служить выраженная гиперкатехоламинемия, развивающаяся у новорожденных и не приводящая к нежелательным реакциям, что можно объяснить недоразвитием β -адренорецепторов, блокадой их аденозином или извращенной реакцией на простагландины. У детей с бронхиальной астмой отмечена меньшая эффективность β -адреномиметических средств, чем у взрослых больных.

Известно, что некоторые антагонисты кальция, которые широко используются у взрослых для купирования пароксизмальной тахикардии, у новорожденных могут вызывать тяжелые побочные реакции (шок, артериальная гипотензия, асистолия).

Дофамин мало влияет на сократительную функцию левого желудочка и АД у новорожденных, но может оказать парадоксальное действие.

В настоящее время настоятельно рекомендуется проведение тщательно организованного исследования фармакодинамики различных ЛС у детей. С этой целью следует в первую очередь использовать неинвазивные методы: эхокардиографию, пневмотахографию и т. д.

7.5. ПОЖИЛОЙ ВОЗРАСТ

У лиц пожилого и старческого возраста изменяется реакция организма на ЛС в результате физиологического старения органов и тканей и наличия различных сочетанных заболеваний. С возрастом увеличивается частота побочных реакций на ЛВ. Этот факт особенно важен, так как около 50 % потребляемых лекарственных препаратов приходится именно на старшие возрастные группы.

У лиц пожилого возраста изменяется секреторная и моторная функция ЖКТ, что приводит к повышению рН в желудке, замедлению скорости его опорожнения, активной абсорбции. В результате снижается биодоступность многих ЛВ (например, дигоксина). Уменьшение содержания в крови альбумина сопровождается нарушением связывания ЛС. Особое значение имеет снижение скорости биотрансформации веществ в печени в результате уменьшения активности ферментов. Следствием этого является замедление (или извращение) метаболизма ряда лекарственных препаратов, повышающее риск осложнений фармакотерапии. Изменяется также выведение ЛВ вследствие уменьшения почечного кровотока (атеросклероз и артериолосклероз), массы почек и числа функционирующих клубочков. К 65 годам их число снижается на 30 %. Кроме того, замедляется канальцевая экскреция. Снижение массы тела за счет мышечной ткани и подкожной жировой клетчатки приводит к изменению объема распределения ЛС. По-видимому, может нарушаться и функция рецепторного аппарата, однако особенности фармакодинамики ЛС у пожилых лиц изучены мало.

Наиболее часто в старшей возрастной группе используют препараты, оказывающие действие

на сердечно-сосудистую систему, в частности сердечные гликозиды. Признаки их передозировки обнаруживают по крайней мере в $1/3$ случаев. Это связано с уменьшением объема распределения и общего (в том числе и почечного) клиренса препаратов, повышением чувствительности больных к дигоксину. Возможность быстрого развития передозировки следует учитывать при назначении сердечных гликозидов пожилым пациентам, особенно при снижении функции почек. По данным ВОЗ (1984), для лечения лиц пожилого и старческого возраста лучше использовать дигоксин, объем распределения и $T_{1/2}$ которого не меняются при нарушении функции почек.

В настоящее время нет убедительных доказательств благоприятного влияния препаратов метаболического действия при так называемом старении сердца.

Крайне осторожно следует применять гипотензивные средства, так как резкое снижение АД у пожилых пациентов может быть причиной нарушений кровотока в склерозированных сосудах жизненно важных органов. При длительном течении артериальной гипертензии нецелесообразно во всех случаях стремиться к полной нормализации АД. Требуется дальнейшего изучения вопроса о лечении легкой и умеренной артериальной гипертензии, риск последствий которой в пожилом возрасте, по-видимому, не превышает риска лекарственных осложнений.

Всасывание пропранолола у лиц пожилого и старческого возраста снижается, хотя биодоступность его остается достаточно высокой за счет падения интенсивности метаболизма и клиренса. Выявлено также уменьшение клиренса новокаинамида, что связано с нарушением функции почек. Чувствительность к диуретикам у пожилых лиц повышена, поэтому может быстро развиваться гипокалиемия.

Сведения о фармакокинетике эуфиллина у пожилых пациентов разноречивы. Обнаружено замедление выведения его при увеличении концентрации в крови, хотя подобная зависимость в пожилом возрасте отсутствует. Следует соблюдать осторожность при назначении больших доз препарата и, по возможности, определять его концентрацию в крови во избежание побочных явлений.

Оснований для длительного применения гипополипидемических средств у лиц пожилого и старческого возраста нет, так как эффективность подобных препаратов при профилактике коронарного атеросклероза продемонстрирована лишь у больных среднего возраста.

Применять антикоагулянты и антиагреганты для предупреждения коронарного и церебрального тромбоза следует лишь под тщательным контролем, так как в пожилом и старческом возрасте изменяется фармакокинетика и фармакодинамика этих препаратов. Так, варфарин гораздо сильнее тормозит синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови у пожилых лиц, поэтому дозы непрямых антикоагулянтов необходимо уменьшить в 1,5–2 раза. Имеются данные о замедленном выведении ацетилсалициловой кислоты и фенилбутазона у больных пожилого и старческого возраста.

Широкое использование в гериатрической практике препаратов, улучшающих микроциркуляцию и церебральный кровоток, вряд ли оправдано, так как они не предотвращают развития старческого слабоумия.

У пожилых лиц меняется фармакокинетика антибиотиков. Полусинтетические пенициллины, цефалоспорины гораздо медленнее выводятся из организма, при этом концентрация их в крови оказывается повышенной. Эти изменения, по-видимому, связаны со снижением функции почек у престарелых. Установлена прямая зависимость между концентрацией в крови некоторых антибиотиков (дибекан, тобрамицин, нетилмицин, доксициклин, ампициллин), их распределением и выведением и функцией почек у лиц пожилого и старческого возраста. Дозы таких препаратов необходимо уменьшить при низкой клубочковой фильтрации.

В старости нередко развиваются нарушения психики и сна, для коррекции которых используют психотропные средства, в частности бензодиазепины. Последние вызывают побочные реакции у пожилых лиц в 40% случаев, если не учитываются возрастные особенности больного. Некоторые авторы рекомендуют уменьшать вдвое дозу бензодиазепинов у пациентов пожилого и старческого возраста. Фармакокинетика бензодиазепинов, которые связываются с глю-

куроновой кислотой (оксазепам, нитразепам, лоразепам, темазепам), у пожилых лиц не отличается от таковой у более молодых людей. В то же время выведение хлордиазоксида, диазепамы в пожилом возрасте замедляется в результате угнетения окислительного метилирования.

Из трициклических антидепрессантов только выведение имипрамина и дезипрамина нарушается у престарелых.

Распространено мнение, что организму престарелых свойствен дефицит различных витаминов и минералов. Однако в настоящее время нет данных, убедительно свидетельствующих о необходимости назначения витаминов пожилым людям, хотя и существует целый ряд специально созданных для них препаратов. Подобные препараты содержат витамины и другие вещества из расчета суточной потребности взрослого здорового человека. В настоящее время четко доказана необходимость назначения железа и кальция лицам пожилого и старческого возраста.

7.6. АЛКОГОЛЬ И КУРЕНИЕ

Алкоголь оказывает выраженное действие на биотрансформацию некоторых ЛС, причем влияние его отличается при однократном и длительном приеме. Однократный прием алкоголя вызывает снижение скорости разрушения различных ЛВ в печени и увеличение их эффекта. К таким препаратам прежде всего относят средства, угнетающие ЦНС (бензодиазепины, барбитураты, фенотиазины). При одновременном приеме алкоголя с amitриптилином могут развиваться экстрапирамидные расстройства. С другой стороны, сами препараты, влияющие на ЦНС, усиливают действие алкоголя (табл. 7.13). Алкоголь также повышает эффект пероральных противодиабетических средств и непрямых антикоагулянтов.

При длительном употреблении алкоголя в печени увеличивается активность окислительных ферментов, участвующих в биотрансформации ЛС. Эффективность их при этом снижается, что требует увеличения дозы, например барбитуратов, бензодиазепинов, парацетамола и др.

Некоторые ЛС (метронидазол, фуразолидон, хлорамфеникол, гризеофульвин) вшиваются

Таблица 7.13

Эффекты одновременного приема алкоголя и лекарственных препаратов

Препарат	Эффект
Анальгетики	Высокий риск желудочно-кишечных кровотечений, депрессия
Опиаты	Депрессия
Антикоагулянты	Снижение $T_{1/2}$ антикоагулянтов
Противосудорожные препараты	Снижение эффективности вследствие быстрого распада
Антидепрессанты	Потенцирование действия на ЦНС
Ингибиторы MAO	Гипертонический криз вследствие накопления тирамина, потенцирование действия на ЦНС
Антигистаминные препараты	Потенцирование угнетающего действия на ЦНС
Гипотензивные препараты (гуанетидин, гидралазин, метилдопа, раувольфия)	Потенцирование угнетающего действия на ЦНС
Противомикробные средства: левомецетин, фуразолидон, гризеофульвин, метронидазол изониазид хинокрин	Реакция, напоминающая действие антабуса Повышение метаболизма Реакция, напоминающая действие антабуса
Гипогликемические препараты	Потенцирование гипогликемического действия, реакция, напоминающая действие антабуса (хлорпропамид, толбутамид)
Этакриновая кислота	Повышение уровня алкоголя в крови и потенцирование его действия
β -адреноблокаторы	Реакция, напоминающая действие антабуса
Нитроглицерин	Артериальная гипотензия

в биотрансформацию алкоголя и оказывают антабусное действие. Прием таких препаратов сопровождается у алкоголиков головной болью, сердцебиением, тошнотой и может привести к тяжелым нарушениям ритма и снижению АД.

При наличии алкогольного поражения печени нарушается биотрансформация барбитуратов, бензодиазепинов, изониазида, фуросемида, пропранолола, ампициллина. В результате увеличивается их $T_{1/2}$ и клиническое действие. Такие препараты следует применять очень осторожно

или заменять их средствами, выведение которых осуществляется почками.

В ряде сообщений показано влияние курения табака на биотрансформацию ЛС. Никотин, бензопирен и их производные повышают или снижают активность ферментов метаболизма. Курение повышает скорость метаболизма фенацетина, пропранолола, теofilлина, имицина, ноксирона, аминазина и диазепам. Многие аспекты влияния табакокурения на биотрансформацию ЛВ нуждаются в дальнейшем изучении.

8

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

8.1. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственные препараты могут взаимодействовать друг с другом при всасывании, транспорте, в процессе биотрансформации и выведения. Результатом этого взаимодействия является изменение активной части препарата, воздействующей на специфические рецепторы в чувствительных органах и тканях.

Всасывание. Клиническое значение имеет изменение как скорости, так и полноты всасывания ЛС. Изменения скорости всасывания особенно важны в острых ситуациях, когда необходимо быстро добиться максимального действия препарата. При лечении хронических заболеваний скорость абсорбции не играет особой роли. Полнота всасывания ЛС всегда имеет большое значение, так как она влияет на соотношение между вводимой дозой препарата и его концентрацией в крови.

Всасывание ЛВ в ЖКТ меняется под влиянием других препаратов, если они взаимодействуют с ним химически, изменяют кислотность содержимого желудка и кишечника, влияют на время прохождения содержимого по пищевари-

тельному тракту или изменяют его флору. Существуют препараты, угнетающие и стимулирующие всасывание ЛС. Наиболее значительно нарушается всасывание ЛВ в тех случаях, когда препарат связывается или становится нерастворимым под влиянием другого препарата. Так, тетрациклины при взаимодействии с некоторыми двух- и трехвалентными ионами (Ca^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} , Mg^{2+}) образуют комплексы, которые практически не всасываются. Всасывание метациклина и доксициклина почти полностью подавляется сульфатом железа. Другие препараты железа также существенно нарушают всасывание антибиотиков тетрациклинового ряда. Следует учитывать, что многие больные принимают антацидные препараты, содержащие двухвалентные ионы, одновременно с антибиотиками, всасывание которых резко снижается. Холестирамин снижает всасывание триметоприма, клиндамицина, цефалексина, тетрациклина, тироксина. Антацидные средства уменьшают полноту всасывания H_2 -блокаторов, при этом снижается C_{max} и АУС, что требует изменения времени приема H_2 -блокаторов — через 2 ч после приема антацидов.

Повышение или снижение кислотности содержимого желудка и кишечника может приве-

сти к изменению ионизации молекул ЛВ и их растворимости в жирах, а следовательно, и к изменению всасывания этих веществ. Стенка кишечника является липидной мембраной, через которую наиболее легко проникают неионизированные хорошо растворимые в жирах вещества. Антацидные средства, повышая рН желудочного содержимого и тем самым увеличивая ионизацию кислых ЛВ, приводят к снижению их растворимости в жирах и замедлению всасывания. Антациды подавляют всасывание непрямых антикоагулянтов, некоторых сульфаниламидов, нитрофурантоина, салицилатов, фенилбутазона. Этот эффект антацидных средств достаточен, чтобы полностью предотвратить спонтанное действие пентабарбитала при использовании его в обычных терапевтических дозах. Известно, что бикарбонат натрия, изменяя рН желудочного сока, угнетает всасывание тетрациклина. К такому же результату приводит и ингибирование секреции желудочного сока под влиянием циметидина. По некоторым данным, циметидин уменьшает всасывание ампициллина, триметоприма и сульфаметоксазола.

Определенное влияние на всасывание ЛС, особенно медленно или не полностью абсорбирующихся (дигоксин, тетрациклин), могут оказывать препараты, действующие на перистальтику ЖКТ, — холинолитические, антихолинэстеразные и слабительные средства.

В некоторых случаях на действии препарата могут сказываться изменения кишечной флоры, вызванные другим ЛВ. Например, противомикробные средства могут значительно снизить синтез витамина К кишечными микроорганизмами и, тем самым, потенцировать действие оральных антикоагулянтов.

Механизм нарушения всасывания ЛВ при их совместном применении не всегда можно объяснить (например, снижение всасывания гризеофульвина под влиянием фенобарбитала, нарушение абсорбции индометацина и диклофенака при приеме ацетилсалициловой кислоты, угнетение абсорбции рифампицина под влиянием ПАСК и изониазида).

Иногда всасывание ЛС меняется при парентеральном применении других препаратов. В анестезиологии и хирургической практике широко ис-

пользуется комбинация местноанестезирующих средств и сосудосуживающих препаратов (адреналин, норадреналин). Последние, задерживая всасывание местных анестетиков, увеличивают продолжительность анестезии. Обезболивающие средства, применяющиеся при инфаркте миокарда, уменьшают полноту и скорость всасывания дигоксина и дизопирамида.

Распределение. Введенные парентерально или внутрь ЛС в основном поступают в кровь и разносятся по всему организму. На скорость и степень распределения в организме ЛВ большое влияние оказывает величина кровотока, которая зависит в основном от минутного объема сердца и тонуса кровеносных сосудов. Препараты, оказывающие действие на сердечно-сосудистую систему (сердечные гликозиды, гипотензивные, прессорные, антиаритмические препараты, диуретики), могут влиять на распределение других ЛС, а следовательно, на интенсивность и продолжительность их действия.

Связывание с белками плазмы крови и тканями. Некоторые ЛВ, попадая в кровь, обратимо связываются с белками. В связанном виде препараты неактивны и не оказывают фармакологического действия. Существуют ЛС, которые повышают или, наоборот, снижают взаимодействие с белками других веществ. Многие препараты связываются с белками плазмы на 90–98% (фенилбутазон, индометацин, варфарин, сульфадиметоксин). Если больной одновременно принимает другой препарат с высоким сродством к тем же белкам, то возможно вытеснение первого препарата из комплекса с белком и увеличение его содержания в крови в свободной фармакологически активной форме. В результате может повыситься не только его терапевтическая эффективность, но и токсичность. Уменьшение связывания с белками препарата с 98 до 96% ведет к двукратному увеличению концентрации в крови его свободной формы. Способность вещества вытеснять другие препараты из комплексов с белком увеличивается по мере возрастания его концентрации и сродства к альбуминам. Подобное действие оказывают клофибрат, салицилаты, фенилбутазон, оксифенилбутазон и индометацин, которые вытесняют из комплекса с белком варфарин и фенитоин. Сульфаниламиды, дику-

марол и салицилаты потенцируют действие толбуамида и метотрексата. Не только сами вещества, но и их метаболиты могут вытеснять другие препараты из комплексов с белками. Таким метаболитом, например, является трихлоруксусная кислота — продукт обмена хлоралгидрата.

ЛВ могут соединяться с различными белками плазмы, которые имеют много участков связывания. Например, альбумины имеют не менее 10 таких участков с различным аффинитетом к разным препаратам. При насыщении участков связывания избыток препарата связывается с другим белком. Так, преднизолон связывается с глобулином, но способность последнего вступать в комплексы с этим веществом снижается при длительном лечении. В этом случае избыток препарата связывается с альбумином.

В последние годы установлено, что различные препараты могут изменять связывание других ЛС тканями. Так, хинидин вытесняет дигоксин из мест его связывания в миокарде. В результате уровень дигоксина в крови возрастает.

Для неврологии важным является факт изменения проницаемости ГЭБ при сочетанном применении ЛС. Так, кофеин и эуфиллин повышают проникновение в СМЖ пенициллинов при менингококковом менингите. Аналогичный эффект наблюдается при сочетанном использовании пробенецида с амоксициллином.

Биотрансформация. Обычно биотрансформация ЛВ проходит два этапа. На первом этапе образуются метаболиты, которые могут иметь большую, равную или меньшую фармакологическую активность по сравнению с таковой исходного соединения, на втором они превращаются в водорастворимые конъюгаты, которые легко выводятся из организма. Биотрансформация ЛС осуществляется под влиянием микросомных ферментов печени, активность которых может изменяться. Многие лекарственные препараты способны ускорять синтез и увеличивать активность ферментов, катализирующих превращения других ЛВ. Механизм их действия связан со способностью связываться с соответствующим ферментом (например, цитохромом P450). В результате индукции ферментов уменьшается период полувыведения препарата.

Стимуляция метаболизма является обратимой. После отмены индуктора $T_{1/2}$ возрастает и уровень ЛВ в крови достигает исходного или даже превышает его.

Хорошо изучено индуцирующее действие фенобарбитала, рифампицина и фенитоина (дифенина), применение которых может сопровождаться снижением фармакологической активности других препаратов. Так, фенобарбитал снижает антикоагулянтное действие варфарина, что заставляет увеличивать дозу последнего. При отмене фенобарбитала метаболизм варфарина возвращается к исходному уровню; при этом антикоагулянт, который больной продолжает принимать в большой дозе, может вызывать кровотечение. Индукция ферментов под влиянием других препаратов является причиной кровотечений при приеме антикоагулянтов в 14% случаев.

К настоящему времени установлено, что индукцию ферментов могут вызывать барбитураты, глутетимид, дихлоралфеназон, гризеофульвин, фенитоин, клофибрат.

Индукторы ферментов микросомного окисления могут ускорять метаболизм эндогенных веществ. Так, фенобарбитал повышает биотрансформацию билирубина, витаминов К и D. Снижение уровня кальциферола витамина D может привести к нарушению кальциевого метаболизма и спонтанным переломам костей у лиц пожилого и старческого возраста, длительно получающих снотворные средства, в том числе ноксирон. Фенитоин ускоряет метаболизм глюкокортикоидов, тестостерона и тироксина. Предпринята попытка использовать препараты-индукторы, в частности зиксорин, при заболеваниях печени, желтухе новорожденных.

Некоторые ЛС способны подавлять синтез и активность ферментов, участвующих в метаболизме других ЛС. Непрямые антикоагулянты, изониазид, фенилбутазон, метилфенидат, дисульфирам, сульфифеназол угнетают биотрансформацию противосудорожного средства фенитоина и нередко вызывают проявление его токсического действия. При одновременном применении толбуамида и фенилбутазаона, непрямым антикоагулянтами или хлорамфеникола первый вызывает

гипогликемию даже в обычных терапевтических дозах. Известны случаи летального исхода при одновременном назначении больным азатиоприна или 6-меркаптопурина, которые метаболизируются ксантинооксидазой, и аллопуринола, который ингибирует этот фермент. Циметидин подавляет метаболизм варфарина и антипирина.

Способность ряда препаратов нарушать метаболизм других ЛВ иногда используется в медицинской практике. Примером тому является применение дисульфирама при лечении алкоголизма. Этот препарат блокирует разрушение ацетальдегида, накопление которого в крови вызывает у человека неприятные ощущения. Подобным образом действуют метронидазол и производные сульфаниламочевины.

Угнетение биотрансформации одного ЛВ другим возможно и в тех случаях, когда в метаболизме обоих веществ участвуют одни и те же ферменты. Однако клиническое значение такого рода конкурентных взаимоотношений препаратов пока окончательно неясно.

Выведение с мочой и желчью. Лекарственные средства могут взаимодействовать и на стадии их выведения из организма. Наибольшее значение имеют два пути выведения ЛВ — почками и с желчью. Другие пути (со слюной, потом, выведение легкими) несущественны.

Большинство ЛС является слабыми электролитами, а их растворимость зависит от степени ионизации. Поскольку на степень ионизации вещества большое влияние оказывает кислотность раствора, изменения рН, вызываемые другими препаратами, могут существенно изменить выведение ЛВ с мочой (табл. 8.1). рН мочи повышается при применении бикарбоната натрия и снижается при лечении аскорбиновой кислотой. Путем введения средств, вызывающих ощелачивание мочи, можно повысить выведение барбитуратов и салицилатов. Этот эффект используется на практике при лечении отравлений этими препаратами.

Многие ЛВ, особенно органические кислоты, проходят из крови в мочу через канальцевый эпителий путем активного транспорта и могут конкурировать за этот путь. Так, пробеницид значительно снижает выведение пенициллина и других препаратов этого ряда (амоксциллин,

тикарциллин, мезлоциллин), а также отдельных цефалоспоринов. Диуретики, в частности фуросемид, также подавляют канальцевую секрецию пенициллинов и цефалоридина, удлиняют $T_{1/2}$ и повышают их концентрацию в крови. Фуросемид снижает клиренс гентамицина и левомицетина, которые выводятся из организма путем фильтрации в клубочках.

Таблица 8.1

Препараты, почечный клиренс которых увеличивается при снижении и повышении рН мочи

Снижение рН	Повышение рН
Амфетамин	Аминокислоты
Имипрамин	Ацетазоламид
Кодеин	Барбитураты
Леворфанол	Налидиксовая кислота
Мекамиламин	Нитрофурантоин
Мепакрин	Пробеницид
Мепередин	Салицилаты
Морфин	Сульфаниламиды
Новокаин	Фенилбутазон
Хинин	Циноксацин
Хлорохин	
Цефалоридин	

Взаимодействие препаратов на стадии их выведения из организма может привести к побочным эффектам, как системным, так и в почках. Так, фенилбутазон, подавляя выведение оксиацетогексамидина, вызывает развитие гипогликемии. Аммония хлорид, снижая рН мочи больных, получающих сульфадиазин, приводит к образованию ацетилсульфадиазина, который осаждается в кислой среде и вызывает поражение почек.

Препараты, выводящиеся с желчью, попадают в кишечник, где они реабсорбируются или удаляются с калом в неизменном виде или в виде метаболитов, образующихся под влиянием ферментов кишечника, бактерий и т. д. С желчью частично выводятся пенициллины и цефалоспорины, что необходимо учитывать при фармакотерапии заболеваний печени и желчных путей. Эти препараты целесообразно использовать для лечения холецистита и холангита.

8.2. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственные вещества могут взаимодействовать на уровне рецепторов или медиаторов. В этом случае биодоступность препаратов не меняется. Такого рода взаимодействие называют фармакодинамическим.

Конкуренция за рецепторы. Конкурировать за специфические рецепторы могут как агонисты, так и антагонисты. Классическим примером конкурентного взаимодействия является применение атропина — блокатора холинергических рецепторов при передозировке холиномиметических средств или отравлении ими. Конкурентное взаимодействие этих же препаратов в другой ситуации может оказаться опасным. Так, у больного глаукомой, получающего пилокарпин, назначение атропина в качестве спазмолитического средства при каком-либо сопутствующем заболевании может привести к резкому повышению внутриглазного давления. Угнетение вызванной гистамином секреции желудочного сока блокаторами H_2 -рецепторов также является примером конкурентного антагонизма препаратов, как и взаимодействие адrenoблокаторов с адrenomиметиками.

Изменение кинетики препарата в месте действия. Лекарственные препараты могут изменять местный транспорт, биотрансформацию и связывание с неактивными участками ткани других веществ. Эти, в сущности кинетические, изменения, тем не менее, относят к фармакодинамическому взаимодействию препаратов, так как они происходят в области специфических рецепторов и тесно связаны с механизмом действия ЛВ. Примером такого взаимодействия является изменение активности гипотензивного препарата гуанетидина под влиянием трициклических антидепрессантов. Гуанетидин проникает в окончания адренергических нейронов и вызывает высвобождение норадреналина, который разрушается моноаминоксидазой (МАО). Истощение запасов норадреналина приводит к снижению синаптической иннервации сосудов и АД. Трициклические антидепрессанты, блокируя мембранно-транспортную систему, нару-

шают поглощение гуанетидина симпатическими нейронами и препятствуют его действию. Назначение дезипрамина больным, которых успешно лечили гуанетидином или бетанидином, также приводит к повышению АД и в некоторых случаях — к полному устранению гипотензивного действия препаратов.

Влияние на медиаторы. Терапевтическое действие некоторых ЛС связано не с непосредственным возбуждением или угнетением ими специфических рецепторов, а с влиянием на медиаторы проведения возбуждения. Эффективность таких препаратов существенно изменяется при одновременном приеме ЛВ, оказывающих действие на те же медиаторы. Примером может служить взаимодействие резерпина с ингибиторами МАО. Резерпин высвобождает катехоламины, которые разрушаются МАО, что приводит к истощению запасов медиаторов. Устранение эффекта резерпина ингибиторами МАО является результатом нарушения метаболизма медиаторов, высвобождающихся под влиянием резерпина. Ингибиторы МАО, замедляя разрушение медиаторов, усиливают и пролонгируют действие эфедрина и других адrenomиметических средств.

В анестезиологии широко используется антагонизм между курареподобными средствами, которые блокируют рецепторы, чувствительные к ацетилхолину, и антихолинэстеразными средствами, блокирующими фермент, катализирующий превращение ацетилхолина. При введении прозерина, галантамина и других препаратов из этой группы повышается концентрация ацетилхолина, что приводит к вытеснению миорелаксантов из рецепторов скелетных мышц и восстановлению нервно-мышечной передачи возбуждения.

Изменение чувствительности рецепторов. Некоторые препараты изменяют чувствительность тканей к другим лекарственным средствам. Механизм сенсбилизации рецепторов не всегда вполне ясен. Повышение чувствительности миокарда к адреналину во время циклопропанового или фторотанового наркоза является причиной нарушений ритма сердца. Истощение запасов калия под влиянием диуретических средств по-

вышает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам.

8.3. ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственные препараты могут оказывать независимое действие на различные органы и ткани, образующие часть одной и той же физиологической системы. Примером может служить применение сердечных гликозидов и диуретиков при сердечной недостаточности или эстрогенов

и прогестерона в качестве противозачаточных средств. Взаимодействие таких препаратов называют физиологическим.

Следует отдельно упомянуть о взаимодействии ЛС, оказывающих действие на различные органы или клетки, но применяемых обычно совместно с целью повышения эффективности терапии или предупреждения побочных реакций. Пример — применение анальгетиков, транквилизаторов и антиаритмических средств при инфаркте миокарда или назначение противогрибковых средств при длительном лечении антибиотиками.

9

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Бурное развитие фармакологии в последние десятилетия и появление большого количества новых эффективных лекарств значительно расширили возможности лечения, но при этом повысился риск неблагоприятных лекарственных эффектов, которые могут причинить существенный вред больному. Считается, что нежелательные лекарственные реакции (НЛР) отмечаются у 2–3% жителей в популяции. По данным статистики в США, за 1997 г. от 770 тыс. до 2 млн госпитализированных пациентов пострадали в связи с развитием побочных действий лекарств. Лекарственные осложнения занимают 4 место в США по частоте летальных исходов после смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей и инсультов, и уносят более 100 000 жизней в год.

Дети и пожилые пациенты являются теми группами населения, которые наиболее часто страдают от лекарственных осложнений. Проведенные эпидемиологические исследования в Шотландии и США среди госпитализированных пациентов установили, что частота встречаемости лекарственных осложнений среди геронтологических больных составляет 14,2%, а среди детей — около 23%. Исследования в Нидерландах подтвердили повышенный риск их развития у пациентов старших возрастных групп.

В дополнение к боли и страданиям развитие побочных реакций приводит и к существенным финансовым затратам. Стоимость лечения осложнений лекарственной терапии в США оценивается в 4,2 млрд долларов ежегодно, а все экономические затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют 76,6 млрд долларов в год; в Швейцарии — 70–100 млн швейцарских франков. Ежегодно в Швейцарии осложнения лекарственной терапии, требующие дополнительной медикаментозной коррекции, развиваются у 12–16 тыс. человек. Доказано, что затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют 5,5–17% общих затрат на здравоохранение.

Официальный процесс наблюдения за фармакологической безопасностью начался после трагедии с талидомидом в 1960-х гг. одновременно с разработкой системы спонтанных сообщений о побочных лекарственных реакциях. С того времени было сделано многое в плане выявления риска, связанного с применением лекарственных средств, и проведения мероприятий для его минимизации. Так, за последние 40 лет с фармацевтического рынка всего мира по причинам, связанным с недостаточной безопасностью, было изъято более 130 лекарственных препаратов. Треть этих изъятий происходила в пределах

2 лет, а половина — в пределах 5 лет маркетинга. Следовательно, необходимость глобального внедрения надежных и правильных систем наблюдения за фармакологической безопасностью сейчас столь же важна, как и раньше.

В соответствие с определением ВОЗ, фармаконадзор — это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с препаратом.

9.1. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ПОНЯТИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ

В настоящее время наиболее часто используется определение ВОЗ, сформулированное более 30 лет назад: **нежелательная лекарственная реакция** (adverse drug reaction; ADR) — любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникающая в ответ на прием лекарственного средства в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций

В отечественной литературе нередко как синонимы используются термины — неблагоприятная(ый) реакция/эффект, побочный эффект. Следует помнить, что первоначально «побочный эффект» определял все фармакологические эффекты препарата, которые не являлись главной целью лечения конкретного больного (т.е. терапевтическими) и соответственно могли быть как вредными, так и полезными. В связи с этим сегодня не рекомендуется применять термин «побочный эффект» как синоним нежелательной реакции.

Термин нежелательная реакция необходимо отличать от термина нежелательное явление. **Нежелательное явление** (НЯ) (adverse event; AE) — любое неблагоприятное с точки зрения медицины событие, выявленное у пациента после применения лекарственного продукта, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. Нежелательное явление более широкое понятие: любая НЛР является

одновременно НЯ, но не любое НЯ является одновременно НЛР. Наиболее часто термин нежелательное явление используется в клинических исследованиях при мониторинге безопасности новых лекарственных средств.

Непредвиденная НЛР — нежелательная реакция, характер или тяжесть которой не согласуется с имеющейся информацией о препарате. Для зарегистрированного лекарственного препарата основными источниками информации являются инструкция по его применению и типовая клиничко-фармакологическая статья в государственном реестре лекарственных средств. Любая НЛР, которая не указана в этих источниках или существенно отличается по своим проявлениям, частоте, тяжести должна рассматриваться как непредвиденная. Непредвиденные НЛР — это часто еще не известные медицине реакции, в связи с чем они вызывают к себе особый интерес, и должны регистрироваться и сообщаться всегда.

Серьезная нежелательная реакция/явление — это любое неблагоприятное медицинское событие, повлекшее за собой:

- Смерть пациента.
- Угрожающее жизни состояние.
- Необходимость экстренной госпитализации или продления ее сроков. Госпитализация для планового лечения, наблюдения или по социальным показаниям не является критерием серьезной реакции.
- Стойкую или значительную потерю трудоспособности, инвалидизацию.
- Врожденную аномалию или порок развития.
- Злокачественное или доброкачественное новообразование.
- Развитие состояния, которое может подвергать здоровье пациента опасности и требовать медицинского вмешательства для предотвращения перечисленных исходов, в том числе интенсивного лечения службой скорой помощи на дому или в приёмном отделении больницы, которые не обязательно закончились госпитализацией; или развитие синдрома зависимости от препарата.
- Невынашивание плода; досрочное прерывание беременности в том числе по медицинским показаниям, которые возникли в ходе проведения терапии.

Понятие «серьезная» нежелательная реакция не равнозначна понятию «тяжелая». Может быть тяжелая НЛР, не являющаяся серьезной и наоборот. При решении вопроса о необходимости сообщения о НЛР в государственные административные органы руководствуются серьезностью случая, а не его тяжестью.

Серьезная непредвиденная НЛР — реакция, которая одновременно является и серьезной, и непредвиденной.

Все остальные НЛР относят к несерьезным неблагоприятным реакциям.

Непереносимость — нежелательные реакции лекарственных средств, связанные с фармакологическими свойствами биологически активных веществ, входящих в их состав, и возникающие при использовании терапевтических и субтерапевтических доз.

Токсический эффект при применении лекарственного средства — развивающийся при использовании высоких доз лекарственных средств и не развивающийся при применении терапевтических дозировок. К токсическим эффектам относится также использование обычных дозировок лекарственных средств у тех пациентов, у которых следует применять меньшие дозы (почечная, печеночная недостаточность, гипоальбуминемия и др.)

Вторичные НЛР лекарственных средств — возникающие из-за действия лекарственных средств не только в области развития заболевания, но и во всем организме.

Синдром отмены (синдром рикошета), — сложный комплекс явлений, возникающих после резкого прекращения приема лекарственного средства.

Толерантность — ослабление эффекта лекарственного средства при его повторном назначении или приеме. Быстро развивающуюся толерантность называют **тахифилаксией**.

Идиосинкразия — нехарактерные реакции лекарственных средств, которые не могут быть объяснены фармакологическими свойствами биологически активных веществ, входящими в их состав.

Реакции гиперчувствительности или аллергические реакции — реакции, связанные с вовлечением иммунологических механизмов в от-

вет на введение лекарственных средств и протекающие с повреждением тканей организма.

Псевдоаллергические реакции — реакции на лекарственные средства, протекающие клинически также как и аллергические, но отличающиеся механизмом развития, отсутствием предшествующей сенсибилизации и иммунологической фазы.

Лекарственная зависимость — состояние, сопровождающееся непреодолимой потребностью в повторном приеме лекарственного вещества для купирования симптомов отмены препарата (**абстинентный синдром**).

Мутагенные НЛР — вызывающие изменение генетического набора пациента.

Канцерогенные НЛР — вызывающие или ускоряющие развитие доброкачественных или злокачественных новообразований

Тератогенные НЛР — приводящие к развитию аномалий и уродств плода.

В мировой и российской практике наиболее часто используется классификация нежелательных реакций M.D. Rawlins и J.W. Thomson (1997), модифицированная J. Rene Royer. Согласно этой классификации выделяют четыре группы НЛР.

Реакции типа А (англ. augmented — увеличенный, фр. attendu — ожидаемый) — дозозависимые и обусловленные фармакологическими свойствами препарата НЛР. При применении лекарственных средств в высоких дозах они развиваются у большинства больных и составляют около 80% всех нежелательных реакций. Реакции этого типа могут быть следствием основного (терапевтического) или вторичного фармакологического эффекта препарата. Риск развития реакций типа А наиболее высок у лиц пожилого возраста и/или с почечной недостаточностью, а также у пациентов, получающих одновременно несколько лекарственных средств. С реакциями типа А связаны основные экономические затраты, ассоциирующиеся с НЛР. Большинство реакций этого типа относятся к числу предотвращаемых, т.е. их можно избежать при правильном использовании лекарственных средств и их комбинаций.

Реакции типа В (англ. bizarre — странный) Реакции типа В не зависят от дозы и, как правило, не связаны с фармакологической активно-

стью ЛС. В основе их развитии лежат индивидуальные особенности организма — аллергия или генетически обусловленные нарушения в ферментных системах. Особенностью реакций этого типа является то, что их трудно предвидеть, а значит и предотвратить. Они возникают редко, обычно эти реакции не описаны до регистрации ЛС и выявляются при их обращении на рынке. Реакции типа В часто приводят к тяжелым последствиям, включая смертельные исходы.

Реакции типа С (англ. complicated — осложненный) проявляются увеличением частоты ожидаемого события в группе населения или увеличением частоты «спонтанного» заболевания, в том числе у второго поколения лиц, получавших лекарственные препараты. Реакции этого типа, как правило, возникают при длительной терапии, часто расцениваются как серьезные, способные существенно влиять на здоровье человека, и по своей природе зачастую необратимы к моменту их возникновения. Они особенно трудны для выявления. К реакциям типа С относятся лекарственная зависимость, синдром отмены, эффекты кумуляции, толерантность и др.

Реакции типа D (или отсроченные реакции) — реакции, которые включают в себя канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и другие, они могут возникать через месяцы или годы после прекращения лечения. Диагностика этих реакций еще более затруднительна.

В последние годы, особенно в системе Фармаконадзора, выделяют дополнительную группу НЛР — непредвиденная неудача лечения, т.е. отсутствие ожидаемого эффекта от применения одного или нескольких лекарственных средств.

Важно определиться с терминологией, характеризующей частоту нежелательных реакций.

Частыми называются нежелательные реакции, которые возникают у 1–10% пациентов, принимавших подозреваемое лекарственное средство.

Нечастые — это реакции, возникают у 0,1–1% пациентов, принимавших подозреваемое лекарственное средство.

Редкие НЛР — возникают у 0,01–0,1% пациентов, принимавших подозреваемое лекарственное средство.

Очень редкие НЛР — возникают менее чем у 0,01% пациентов, принимавших подозреваемое лекарственное средство.

С клинической точки зрения важно подразделять НЛР на предотвратимые и предотвратимые.

Предотвратимые НЛР — клинические проявления, развивающиеся в условиях несоблюдения предписаний, а предотвратимые, соответственно, — в условиях соблюдения всех предписаний, содержащихся в инструкции по применению лекарственного средства. Предотвратимые НЛР, как правило, являются результатом нерационального использования ЛП врачами (врачебные ошибки) или пациентами (ошибки пациентов в процессе самолечения).

Наиболее частыми причинами врачебных ошибок являются:

- назначение ЛП, не показанного больному;
- назначение ЛП, показанного при имеющейся болезни, но противопоказанного конкретному больному (вследствие генетических или этнических особенностей, возраста, сопутствующих заболеваний, аллергии);
- ошибки режима дозирования (разовой дозы, кратности приема, индивидуальной схемы и продолжительности приема);
- нерациональные комбинации, когда пациентам назначают по 2–3 и более препаратов одновременно, не учитывая возможности их отрицательного взаимодействия между собой;
- полипрагмазия (необоснованное назначение большого количества ЛП).

9.2. ПАТОГЕНЕЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ

9.2.1. Нежелательные реакции, связанные с фармакологической активностью лекарственного препарата

Среди НЛР наиболее часто встречаются неблагоприятные эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами препарата при его использовании в терапевтической дозе. Например, покраснение кожи при применении никотиновой кислоты — обычная и нормальная реакция, хотя

и является нежелательной. Трициклические антидепрессанты и хлорпромазин в лечебных дозах не только оказывают действие на ЦНС, но и вызывают сухость во рту и двоение в глазах.

Для некоторых лекарственных средств вообще невозможно избежать неблагоприятных реакций. Так, цитостатики не только подавляют рост опухолевых клеток, но и повреждают все быстро делящиеся здоровые клетки, в том числе клетки костного мозга, поэтому их применение закономерно приводит к лейкопении.

При увеличении дозы лекарственных средств риск появления НЛР повышается (например, развивается резко выраженная лейкопения вплоть до агранулоцитоза при приеме цитостатиков, повышается седативный эффект антигистаминных препаратов).

Токсические проявления лекарственных средств могут быть обусловлены использованием препарата в дозах, превышающих среднетерапевтические. Для оценки потенциальной токсичности лекарственного средства может быть использован т.н. терапевтический индекс, который определяется как отношение средней летальной дозы к дозе, вызывающей терапевтический эффект у 50% экспериментальных животных. Лекарственные препараты, имеющие большую широту терапевтического действия, редко вызывают токсические осложнения при использовании их в терапевтических дозах, и наоборот. Препараты узкого терапевтического индекса имеют высокие риски развития токсических реакций, в связи с чем в процессе лечения требуют более тщательной оценки безопасности. В ряде случаев рекомендовано проводить лекарственный мониторинг, т.е. назначение этих препаратов контролируется их концентрацией в сыворотке крови. Наиболее известные препараты с узким терапевтическим индексом — это сердечные гликозиды, метилксантины, противосудорожные средства, аминогликозидные антибиотики, антикоагулянты, антиаритмические препараты IA класса, инсулин, цитостатики.

Токсические эффекты от терапевтических доз могут быть связаны с генетически обусловленным замедленным метаболизмом лекарств.

Нередко токсические реакции обусловлены функциональной недостаточностью печени

и почек. При заболеваниях печени изменяется метаболизм лекарственных препаратов, что может приводить к образованию более токсичных, чем сам препарат, радикалов. Так, в нормальных условиях парацетамол метаболизируется в печени с образованием нетоксичных глюкуроновых и сульфатных конъюгатов, которые выводятся почками. При передозировке препарата, при его назначении в высоких терапевтических дозах и одновременном приеме индукторов микросомальной ферментной системы печени (H_1 -блокаторов, глюкокортикостероидов, фенобарбитала) усиливается образование реактивного метаболита *N*-ацетил-*p*-бензохинонимина с участием цитохрома P-450 (CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4). Активность образовавшегося метаболита может быть угнетена глутатионом. Однако, в случае истощения запасов глутатиона в печени, образующийся *N*-ацетил-*p*-бензохинонимин обуславливает развивающуюся гепатотоксичность вследствие его способности ковалентно связываться с печеночными макромолекулами.

Токсические эффекты лекарственных средств нередко связаны с взаимодействием препаратов между собой, что неизбежно при полипрагмазии.

9.2.2. Лекарственная аллергия

В патогенезе медикаментозных осложнений важную роль играет лекарственная аллергия. По данным ВОЗ, аллергические заболевания входят в число 3–6 ведущих болезней, а такие из них, как анафилактический шок, острый отек гортани, бронхиальная астма, нередко являются причиной смерти.

Аллергия — это измененная форма иммунного ответа, которая проявляется в развитии специфической повышенной чувствительности организма к чужеродным веществам различного состава и происхождения (аллергены) в результате предшествующего контакта с этим веществом.

Иммунный ответ на аллерген — аллергическая реакция — имеет фазовое течение.

1. Сенсibilизация, т.е. переход от нормальной реактивности к какому-либо веществу к повышенной. Она длится от момента первичного попадания аллергена в организм до формирования иммунной реакции на этот ал-

аллерген. Сенсibilизация формируется около 2 недель, может сохраняться месяцы, годы, и даже всю жизнь. Формирование и длительность сохранения сенсibilизации зависят от пути проникновения (чаще при парентеральном или ингаляционном), дозы (чаще на небольшие или сверхбольшие количества — сенсibilизирующая доза), природы аллергена, длительности воздействия, от состояния иммунной реактивности.

2. Разрешение. Возникает в основном на повторное попадание аллергена или на тот аллерген, который сохраняется в организме более 2 недель. Эта стадия клинических проявлений в одних случаях развивается быстро, от нескольких секунд до 6 часов (гиперчувствительность немедленного типа — ГНТ), или медленно, в течение 24–48 часов (гиперчувствительность замедленного типа — ГЗТ).
3. Десенсibilизация. Характеризует возврат к нормальной реактивности. Она может происходить спонтанно или искусственно, после курса введения аллергена в микродозах.

Условиями развития лекарственной аллергии являются контакт с лекарственными средствами (сенсibilизация к лекарственным средствам часто встречается у медицинских работников и работников аптек), а также длительное и частое применение медикаментов и полипрагмазия.

Такие препараты, как вакцины, сыворотки, чужеродные иммуноглобулины, декстраны, т.е. вещества белковой природы, являются полноценными антигенами и вызывают в организме образование антител, а затем вступают с ними в реакцию. Но большая часть лекарственных препаратов является гаптенами — веществами, приобретающими антигенные свойства только после соединения с белками сыворотки крови или тканей, в результате чего появляются антитела, составляющие основу лекарственной аллергии и при повторном поступлении антигена образуется комплекс антиген–антитело, запускающий каскад реакций. Аллергическую реакцию могут вызвать любые препараты, в том числе антиаллергические средства и глюкокортикостероиды.

Риск развития аллергических реакций для большинства медицинских препаратов составляет от 1 до 3%. Среди всех неблагоприятных

эффектов аллергические и другие иммунологические реакции составляют 6–10%. Выделены факторы риска развития лекарственной аллергии:

- больные с наличием атопии в анамнезе;
- возраст (у детей реже, чем у взрослых);
- пол (у женщин аллергические поражения кожи развиваются на 35% чаще, анафилактические реакции на рентгеноконтрастные средства в 20 раз чаще);
- отягощенный семейный анамнез;
- переходный возраст;
- беременность;
- менструации;
- климат;
- воздействие солнечной радиации;
- эмоциональные стрессы.

Достаточно часто при применении лекарственных средств может формироваться перекрестная аллергия (табл. 9.1).

Таблица 9.1

Лекарственные вещества, вызывающие перекрестную сенсibilизацию

Препарат	Возможность перекрестной сенсibilизации
Пенициллин	Все природные, полусинтетические, синтетические пенициллины, цефалоспорины, монобактамы
Левомецетин	Синтомицин
Стрептомицин	Гентамицин, мономицин, неомицин, канамицин и другие аминогликозиды
Тетрациклин	Доксициклин и другие тетрациклины
Эритромицин	Азитромицин и другие макролиды
Полижинакс	Гарамицин, пимафукорт, гентамицин и другие аминогликозиды
Нитроксолин	Ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, налидиксовая кислота
Клотримазол	Леворин, флуконазол, кетоконазол, метронидазол, миконазол
Метронидазол	Тинидазол, клотримазол, миконазол, кетоконазол, нафтизин
Сульфаниламиды	Ко-тримоксазол, альмагель А, солутан, гипотиазид, фуросемид, глибенкламид, глипизид, новокаиномид, новокаин, анестезин
Дипразин	Аминазин, этмозин, нонахлазин, метиленовый синий
Барбитал	Корвалол, беллатаминал, пирантел

Окончание табл. 9.1

Препарат	Возможность перекрестной сенсibilизации
Йод	Солутан, энтеросептол, раствор Люголя, кардиотраст
Эуфиллин	Супрастин, этамбутол
Витамин В ₁	Кокарбоксилаза
Димедрол	Тавегил

Исходом лекарственной аллергии в большинстве случаев (80%) является полное выздоровление, но в 12–13% случаев возникает хроническое течение, наиболее часто в виде бронхиальной астмы, рецидивирующего агранулоцитоза, хронического лекарственного гепатита, хронического интерстициального нефрита. После перенесенной лекарственной аллергии остаточными явлениями могут быть миокардитический кардиосклероз, пневмосклероз и др. Примерно в 6% случаев при развитии лекарственной аллергии больного спасти не удастся, чаще всего причиной смерти являются анафилактический шок, гипопластические анемии, агранулоцитоз, геморрагический энцефалит, миокардит, васкулиты.

9.2.3. Идиосинкразия

Идиосинкразия — это генетически обусловленная патологическая реакция на определенный лекарственный препарат. Такая реакция характеризуется резко повышенной чувствительностью больного к соответствующему препарату с необычайно сильным и/или продолжительным эффектом. Идиосинкразия в своей основе имеет преимущественно наследственные дефекты ферментных систем. Встречается идиосинкразия реже, чем аллергия.

Примером идиосинкразии является реакция, возникающая при лечении сульфаниламидами или примахином у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, при которой у больных развивается гемолитическая анемия.

9.2.4. Лекарственные нарушения иммунобиологических свойств организма

К реакциям, связанным с биологическим действием лекарственных препаратов, относятся:

- возникновение лекарственно-устойчивых штаммов возбудителей;
- суперинфекция;
- дисбиоз кишечника (качественное и количественное изменение микрофлоры желудочно-кишечного тракта под действием antimicrobных препаратов, формируется при приеме многих антибиотиков, сульфаниламидов и нитрофуранов, нарушенное экологическое равновесие восстанавливается после прекращения лечения и даже в период его, однако в редких случаях наблюдают стойкое качественное изменение микрофлоры, приводящее к нарушениям функции желудочно-кишечного тракта);
- реакция бактериолиза Яриша—Герксгеймера (быстрое ухудшение состояния больного или временная интенсификация типичных для данной болезни тканевых поражений, связанная с введением больших доз бактерицидных препаратов и обусловленная освобождением большого количества эндотоксинов);
- иммуносупрессивное действие (β -лактамы, аминогликозиды, цитостатики, глюкокортикоиды);
- нарушения витаминного обмена.

9.3. МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ

К нежелательному(ой) явлению/реакции на фоне проводимой лекарственной терапии относятся: новый симптом, новое заболевание, обострение или клиническое ухудшение хронического заболевания, увеличение частоты или интенсивности его симптомов, клинически значимые изменения лабораторных показателей.

Ответ на прием лекарственного средства или его отмену считается вредным, если он ухудшает состояние пациента, или приводит к развитию осложнения основного заболевания, или снижает приверженность пациента к проводимой терапии; или требует проведения дополнительных мероприятий, связанных с устранением эффектов, вызванных приемом или отменой лекарственного средства, или доставляет какое-либо иное неудобство пациенту.

Еще в 1976 г. D.W. Vere указал 5 основных причин, по которым так много НЛР остаются незамеченными:

- 1) нарушения, вызванные лекарством, могут в точности имитировать обычное заболевание;
- 2) лекарство провоцирует обострение обычных заболеваний или выявляет генетически предрасположенные нарушения;
- 3) существуют значительно отсроченные проявления НЛР;
- 4) реакция может быть настолько странной или причудливой, что часто используемый и явно безобидный препарат не вызывает подозрения;
- 5) клиническая ситуация может быть настолько сложной, что ее составляющие, связанные с препаратом, остаются незамеченными.

Сегодня существуют разные методы выявления НЛР. Наиболее известными являются клинические исследования, метод спонтанных сообщений, мониторинг явлений, активное наблюдение, исследование типа «случай-контроль», мета-анализ исследований. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки.

9.3.1. Метод спонтанных сообщений

Метод спонтанных сообщений является основным в работе служб фармаконадзора во всех странах мира. Хорошо отлажена система контроля безопасности лекарств с помощью данного метода в Австралии, Новой Зеландии, Великобритании, Швеции, Канаде (более 100 сообщений на 1000 врачей). Ежегодно центры по мониторингу безопасности лекарств в этих странах получают десятки тысяч сообщений, в нашей стране таких сообщений на несколько порядков ниже.

Основным принципом данного метода является добровольное или в соответствии с законодательными требованиями информирование врачом, провизором (а в ряде стран, и пациентом) соответствующих регуляторных органов о выявляемых НЛР.

Согласно требованиям служб фармаконадзора следует сообщать:

- обо всех нежелательных реакциях новых препаратов (в большинстве стран новыми считаются препараты в течение 5 лет после их регистрации);

- о непредвиденных эффектах «старых препаратов»;
- о серьезных НЛР на все препараты.

Помимо информирования о клинических проявлениях НЛР учету подлежат и нарушения в лабораторных показателях, осложнения, связанные с качеством препарата, а также отсутствие терапевтического эффекта, случаи развития резистентности, выявления и последствия применения фальсифицированных лекарственных средств.

Для регистрации НЛР в рамках метода спонтанных сообщений необходимо заполнить специальную карту-извещение, которая разрабатывается и соответствующим образом утверждается в каждой стране.

9.3.2. Мониторинг явлений

Одним из недостатков системы спонтанных сообщений является отсутствие данных о точном числе лиц, принимающих препарат, поэтому достаточно большое значение имеет проведение постмаркетинговых когортных исследований.

Целью мониторинга является идентификация всех пациентов, получающих определенный препарат. Преимуществом данного метода является то, что сообщаящий может и не подозревать о связи между клиническим явлением и препаратом. Также можно оценить общее число лиц, получающих препарат, что позволяет установить частоту НЛР. Основным ограничением данной системы является недостаточность данных по выполнению назначений (сведений о том, принимался ли в действительности назначенный препарат).

9.3.3. Активное наблюдение

Регистры, охватывающие систематическое динамическое наблюдение групп лиц, получающих конкретный препарат, или имеющих конкретный диагноз, помогают получить данные по очень большим популяциям и тем самым представляют собой более активный подход к динамическому наблюдению, чем пассивный вариант мониторинга с помощью спонтанных сообщений. Регистры, которые годятся, в основном, для выдвижения гипотез, могут также в некоторых случаях облегчить оценку сигналов о проблемах без-

опасности, если с их помощью можно подобрать подходящие контрольные группы. Ситуации, в которых могут пригодиться регистры, включают новые биологические препараты, внутриутробное воздействие препарата, лекарственные средства, применяющиеся при редко встречающихся заболеваниях, или другие случаи, когда одних спонтанных сообщений недостаточно.

9.3.4. Клинические исследования

Клинические исследования (КИ) подразделяются на дорегистрационные (I–III фазы) и пострегистрационные (IV фаза).

Дорегистрационные КИ — это первые исследования безопасности лекарственных препаратов у людей. В настоящее время они отличаются хорошим планированием и высоким качеством. В процессе КИ регистрируются все выявленные НЯ, хорошо налажена система регистрации и информирования регулятивных органов. Неблагоприятные эффекты оцениваются в соответствии с требованиями GCP, возможно определить частоту встречаемости НЛР. Однако в дорегистрационных КИ принимает участие относительно небольшое количество пациентов в течение, как правило, относительно короткого периода времени, кроме того выборка больных имеет определенные ограничения.

Пострегистрационные КИ, особенно фармакоэпидемиологические, имеют большие возможности по изучению НЛР. Они позволяют выявлять редкие и очень редкие нежелательные реакции, изучать безопасность препаратов у разных категорий больных (например, у пожилых, детей, беременных женщин) в реальной клинической практике. Недостатки: дорогие, их трудно координировать, качество информации может быть низким.

Для улучшения оценки клинических данных в ходе КИ разработаны стандарты экспресс-отчетности и периодической отчетности по безопасности лекарственных средств.

Согласно требованиям служб фармаконадзора предметом экспресс-отчетности являются:

- все НЛР, являющиеся одновременно серьезными и непредвиденными:
 - приведшие к смерти или представлявшие угрозу для жизни требуют информирова-

ние уполномоченных органов в кратчайшие сроки (не позднее 7 дней);

- не приведшие к смерти и не представляющие угрозу для жизни требуют информирование уполномоченных органов в короткие сроки (не позднее 15 дней);
- все случаи летальных исходов в российских центрах;
- другие случаи, например:
 - клинически значимое увеличение частоты развития «предвиденных» серьезных нежелательных реакций;
 - при угрожающем жизни заболевании — отсутствие эффекта от применения лекарственного препарата.

Информация о других НЛР, выявленных в ходе КИ, является предметом периодической отчетности и представляется в уполномоченные органы в форме промежуточного, годового и/или заключительного отчетов по безопасности.

9.3.5. Терминология при описании НЯ/НЛР

Для повышения эффективности сбора, накопления и последующего анализа информации по безопасности лекарственной терапии требуется разработка единой терминологии для описания НЯ/НЛР. В настоящее время в качестве международной принята терминология ВОЗ (терминология нежелательных реакций, WHO-ART). Именно согласованные термины, а не многословные описания, рекомендуют сегодня использовать для сообщения о неблагоприятном действии лекарств. Международная система терминов имеет иерархическую структуру, выделяют термины «высокого уровня», «предпочтительные» и «включенные»; предусмотрено разделение терминов по системно-органным классам. Терминология нежелательных реакций нацелена на максимальное соответствие с общей терминологией заболеваний (Международной классификацией болезней — МКБ-10), возможно, со временем WHO-ART станет частью МКБ.

9.4. ОЦЕНКА ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ

Формальное установление причинной связи между подозреваемым препаратом и реакцией

является основной областью действий опытного клинического фармаколога. Система спонтанных сообщений разработана для сбора информации о подозреваемых НЛР, сообщающий не должен решать, точно ли данный подозреваемый препарат вызвал данную НЛР. Однако симптомы НЛР могут напоминать симптомы заболевания, поэтому для возникновения подозрения необходима клиническая подготовка сообщющего.

В настоящее время не существует «золотого стандарта» для определения причинно-следственной связи между приемом лекарственного препарата и НЛР. Наиболее часто с этой целью используют критерии причинно-следственной связи ВОЗ и таблицу Наранжо.

Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи лекарство–НЛР, предложенная ВОЗ

Критериями установления **достоверной** (определенной) связи являются:

Клинические проявления, включающие нарушение лабораторных показателей, которые:

- связаны по времени с приемом подозреваемого препарата;
- не могут быть объяснены сопутствующими заболеваниями или другими лекарственными и химическими веществами;
- уменьшаются или исчезают в ответ на отмену препарата;
- вновь возникают при повторном назначении по клиническим показаниям.

Критериями установления **вероятной** причинно-следственной связи являются:

Клинические проявления, включающие нарушение лабораторных показателей, которые:

- связаны по времени с приемом подозреваемого препарата;
- вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другими лекарственными и химическими веществами;
- уменьшаются или исчезают в ответ на отмену препарата;
- повторного назначения препарата не проводится.

Критериями установления **возможной** причинно-следственной связи являются:

Клинические проявления, включающие нарушение лабораторных показателей, которые:

- связаны по времени с приемом подозреваемого препарата;
- могут быть объяснены сопутствующими заболеваниями или другими лекарственными и химическими веществами;
- информация о реакции на отмену препарата недостаточна или не ясна.

Критериями установления **сомнительной** причинно-следственной связи являются:

Клинические проявления, включающие нарушение лабораторных показателей, которые:

- возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства;
- могут быть объяснены сопутствующими заболеваниями или другими лекарственными и химическими веществами.

Критериями установления **условной** причинно-следственной связи являются:

Клинические проявления, включающие нарушение лабораторных показателей, которые:

- трудно оценивать;
- необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются.

Не подлежащая классификации:

- Сообщение о подозреваемом НЛР нельзя оценить, так как нет достаточной информации или она противоречива.

При работе с таблицей Наранжо сообщющий отвечает на предлагаемые вопросы (да, нет, не знаю). Каждому ответу присваивается известное количество баллов, а их сумма соответствует определенной категории причинно-следственной связи.

При оценке причинно-следственной связи следует уточнить относится ли данная НЛР к числу известных реакций на подозреваемый препарат и возникла ли подобная реакция у больного ранее. При развитии нежелательных реакций со стороны ЖКТ полезно расспросить больного об изменениях в диете, при жалобах на повышение веса — об изменении образа жизни, привычек (например, курении). Целесообразно провести необходимое лабораторное и инструментальное обследование больного с целью исключить другие причины НЛР, не связанные с приемом препарата (например, гипокалиемию, клапанные пороки сердца, как причину эпизодов

фибрилляции предсердий; хронические вирусные гепатиты, как причину повышения печеночных трансаминаз).

При установлении причинно-следственной связи «НЛР-лекарственный препарат» большое значение играет накопление серии случаев НЛР, формирование «сигнала» и последующая статистическая обработка информации.

9.5. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ

Лечение НЛР производится в установленном порядке с обязательным участием врача — клинического фармаколога. Врач решает вопрос о снижении дозы подозреваемого лекарственного препарата, приостановке или прекращении его приема, при необходимости назначает соответствующее лечение. Больной наблюдается до тех пор, пока НЛР не пройдет, лабораторные показатели не вернуться к норме и не будет достигнуто стабильное состояние.

Профилактическими мероприятиями при НЛР типа А являются:

- выявление пациентов с факторами высокого риска развития НЛР;
- повышение образовательного уровня врачей в области безопасности лекарственной терапии;
- внесение дополнительных предостережений в инструкцию лекарственных средств;
- проведение лекарственного мониторинга при назначении препаратов с узким терапевтическим индексом;
- отказ от полипрагмазии.

Профилактическими мероприятиями при НЛР типов В, С, D являются:

- тщательный сбор информации о лекарственном анамнезе, в том числе аллергологическом;
- проведение теста на беременность у женщин репродуктивного возраста перед назначением лекарственных препаратов с известными нежелательными эффектами на плод;
- постепенная отмена препаратов с высоким риском развития синдрома отмены;
- систематизация данных центрами по изучению НЛР о возникновении НЛР на основе сведений из карт-извещений;

- проведение пострегистрационных ретроспективных фармакоэпидемиологических исследований в установленном порядке;
- на основе полученных данных внесение регуляторными органами в области обращения лекарственных средств предостережений в инструкцию лекарственного средства, введение ограничений на применение или аннуляция государственной регистрации лекарственного средства.

9.6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Возможны самые разнообразные клинические проявления побочного действия ЛВ. Чаще всего встречаются зуд, лихорадка, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, нейропсихические расстройства, включая галлюцинации, сонливость, депрессию и т. д. Нередко возникают кожные сыпи.

Зависимость патологических изменений от приема лекарственного препарата может быть заподозрена, если препарат был назначен незадолго до их появления. Связь становится очевидной, если отмена препарата сопровождается исчезновением побочных реакций, а повторное его назначение приводит к их рецидиву.

В ряде случаев установить лекарственную этиологию патологического процесса нелегко, например при лекарственном гепатите и нефрите. После отмены препарата симптомы этих заболеваний сохраняются долгое время. Пробы *in vitro* и кожные пробы не получили широкого распространения для распознавания повышенной чувствительности к лекарственным препаратам.

Поражение кожи и ее придатков. Поражение кожи может развиваться как при прямом внешнем контакте, так и системном применении лекарств. Возможны различные механизмы воздействия, включая токсические, аллергические реакции, изменения кожной микрофлоры.

Высыпания на коже могут носить разнообразный характер. Эритематозные сыпи, чаще макулезного типа, иногда напоминают изменения при краснухе, скарлатине. Возможны сыпи

типа крапивницы, пурпуры, узловой эритемы, везикулезные, буллезные, пустулезные. Большинство из них аллергического происхождения и возникают на 8–10-й день лечения и в последующем бесследно исчезают.

Высыпания типа акне (пустулы) связаны с функциональными нарушениями потовых желез с последующей инфекцией фолликулов. Узелковые высыпания, преимущественно на ногах, возникают вследствие васкулита кожи, как и узловая эритема, чаще всего при применении бромидов, йодидов, сульфаниламидов, препаратов золота.

Бляшки и инфильтраты кожи в результате ксантогранулематоза развиваются нередко при применении препаратов-депо.

Высыпания типа плоского лишая могут появиться спустя месяцы после начала лечения фенотиазидами, тиазидами, метилдопой, β -адреноблокаторы, соединениями золота и др. Механизм их неясен.

Везикулезные высыпания при значительном распространении проявляются эритродермией. Буллезные высыпания, если они охватывают большие участки кожи и сопровождаются накоплением жидкости, могут привести к расстройствам гемодинамики с гипотонией (вследствие гиповолемии, а возможно и гипопротейнемии).

Тяжелая форма мультиформной экссудативной эритемы (синдром Стивенса—Джонсона) с распространением на слизистые оболочки приводит к летальному исходу у $1/3$ больных. При токсическом буллезном некролизе эпидермиса (синдром Лайелла) летальность достигает 50 %.

Высыпания типа псориаза обычно возникают в области коленных и локтевых суставов и могут быть связаны с аллергической реакцией на β -адреноблокаторы.

Крапивница, как и отек Квинке, относится к анафилактическим реакциям и возникает в ответ на применение множества лекарств и пищевых добавок. Контактная крапивница наблюдается при ланолиналкогольных аппликациях.

Гиперпигментация кожи бывает связана с непосредственным отложением в коже, например, серебра (аргироз), каротина или увеличенным накоплением меланина (меланоз) под влиянием

фенотиазинов, цитостатиков, АКТГ. Коричневое прокрашивание кожи лица меланином наблюдалось при многолетнем приеме гормональных контрацептивов.

Депигментация может быть при витилиго, например, после местного применения кортикостероидов и связана с атрофией эпидермиса.

Фотодерматозы с изменениями, близкими загару, на открытых участках кожи наблюдались при лечении фенотиазидами, тетрациклинами, сульфаниламидами, амиодароном. Они могут быть обусловлены фототоксическим и фотоаллергическим эффектами. В первом случае лекарство под влиянием УФ-лучей превращается в токсичное соединение, во втором случае трансформируется в гаптен с последующим образованием полного антигена. Фототоксические реакции являются дозозависимыми и при определенной дозировке возникают почти у всех больных через 8–18 ч после начала лечения. Фотоаллергические реакции носят индивидуальный характер, не зависят от дозы. Повторно возникающие фотодерматозы могут в ряде случаев приводить к необратимым изменениям кожи. Амиодарон может вызывать дозозависимую фототоксичность с прокрашиванием кожи в голубой цвет. Фотоаллергический эффект наблюдался при лечении гормональными контрацептивами, барбитуратами, хлорохином, хлортиазидом, хлорпропамидом, сульфаниламидами и др.

Лекарственная пурпура является следствием аллергического васкулита или тромбоцитопении (прямого токсического повреждения тромбоцитов). При васкулитах могут развиваться геморрагические некрозы кожи. Последние возникают иногда при лечении цитостатиками и веществами, влияющими на кровоток в коже, — β -адреноблокаторы.

Подкожные липоатрофии могут быть при многократных инъекциях инсулина.

Панникулит характеризуется очаговыми воспалительными изменениями подкожной жировой клетчатки и может наблюдаться при быстрой отмене глюкокортикостероидов.

Себорея с акнеподобными пустулезными высыпаниями наблюдалась под влиянием андрогенов, кортикостероидов, противосудорожных препаратов, туберкулостатиков. Иногда это

явление связано с одновременным поражением печени (лекарственным или алкогольным).

При непосредственном влиянии цитостатиков через 1–2 нед. после начала лечения отмечается уменьшение роста волос или их потеря (алопеция). Это повреждение необратимо.

Обратимое выпадение волос наблюдалось на фоне приема андрогенов, тиреостатиков, гипополипидемических средств, ретиноидов.

Гипертрихоз на лице, конечностях возникает под влиянием глюкокортикостероидов, миноксидила, а также пенициллина. Гирсутизм характеризуется избыточным ростом волос по мужскому типу у женщин и детей под влиянием избытка андрогенов. Обратимые изменения цвета волос могут быть вследствие нарушения образования пигмента при лечении хлорохином.

Изменения ногтей могут быть прежде всего в виде наружной пигментации различного цвета: черного (нитрата серебра), темно-коричневого (дитранол), коричневого (перманганат калия), желтого (клиокинол). Прием некоторых лекарств внутрь также приводит к изменению цвета ногтей на желтый (тетрациклин), красный (фенолфталеин), темно-коричневый (золото).

Нарушение роста ногтей бывает обусловлено прямым токсическим действием цитостатиков или ретиноидов, а иногда основаны на фотоактивировании такими препаратами, как тетрациклин, псорален, беноксапрофен и др.

Поражение соединительной ткани и мускулатуры. Атрофические изменения соединительной ткани происходят под влиянием глюкокортикостероидов вследствие угнетения активности фибробластов, уменьшения образования соединительнотканых волокон, эластики и основного вещества соединительной ткани. При этом образуются стрии, чаще на туловище, ухудшается заживление ран. Аналогичный эффект на раны оказывают цитостатики и, в меньшей степени, НПВС.

Фиброз в результате пролиферации соединительной ткани может развиваться в различных органах и частях тела, например в брюшинном пространстве (ретроперитонеальный фиброз), средостении, легких, эндо- и перикарде, с нарушением их функций. Чаще всего фиброз

развивается под влиянием метисергида, реже — ганглиоблокаторов, β -адреноблокаторов.

Лекарственная системная красная волчанка (СКВ) вызывается особым типом аллергической реакции с обнаружением в крови антиядерных антител. Клинически выявляют поражение кожи, синовиты, серозиты, васкулиты с функциональными нарушениями суставов, почек, сердца, легких, нервной системы, мышц. Волчанка может быть спровоцирована гидралазином, изониазидом, новокаиномидом, противосудорожными средствами, хлорпромазином. В отношении указанных средств известна дозозависимость возникновения СКВ, но в отдельных случаях волчанка была спровоцирована D-пенициллинамином, метилтиоурацилом, метилдопой и др. При отмене указанных препаратов возможно обратное развитие по крайней мере части проявлений.

Артралгии и артриты являются побочным действием многочисленных препаратов, скорее всего, в результате аллергических реакций. Возможен подагрический артрит у предрасположенных лиц, вследствие задержки мочевой кислоты под влиянием салуретиков, этамбутола или усиленного ее образования при лечении цитостатиками с массивным разрушением клеток и их ядер.

Альгодистрофия — это болезненные трофические изменения костей, мышц, суставов, кожи как следствие фиброзирования, в частности, тканей капсул суставов (например, верхних конечностей в виде болезненного синдрома плечо–рука при лечении изониазидом, фенобарбиталом).

Кости поражаются чаще всего в виде остеопороза, остеомалации и рахита. Остеомалация и рахит связаны с нарушением обмена кальция с уменьшением минерализации костей под влиянием противосудорожных средств (фенитоин, фенобарбитал), которые, вероятно, вызывают распад витамина D с гипокальциемией, и глюкокортикостероидов, которые тормозят всасывание витамина D. Изредка при хронической интоксикации алюминием, возможно в результате приема антацидов, развивается гипофосфатемия.

Остеопороз характеризуется уменьшением костной ткани в целом, что выявляется рентгенологически, иногда сопровождается болью и может приводить к спонтанным переломам. Он

развивается при длительном применении кортикостероидов, изредка при лечении гепарином.

Асептический некроз костей — редкое осложнение, которое может возникать вследствие локальных нарушений кровотока при артериографии с введением рентгеноконтрастного вещества. При этом возможны спонтанные переломы, асептические некрозы головок бедренных костей возникают при длительной кортикостероидной терапии.

Остеосклероз с усилением минерализации костей развивается при передозировке фторидов, которые активируют остеобласты. К аналогичному эффекту приводит передозировка витамина D, особенно у детей, и антацидов.

Миалгия, иногда в сочетании с мышечными судорогами и полинейропатией и даже ретроперитонеальным фиброзом, возникает при лечении метисергидом. Миалгия может быть связана с задержкой жидкости после приема гормональных контрацептивов, с потерей калия и магния.

Мышечная слабость может быть обусловлена миопатией (повреждение мышечных клеток) или миастенией (нарушение передачи возбуждения в нервно-мышечных синапсах), а также нейропатией.

Миастения может быть вызвана не только периферическими миорелаксантами, но и антибиотиками (аминогликозиды, тетрациклины, макролиды), пеницилламином, хлорохином, хинидином, литием, β -адреноблокаторами. Аминогликозиды могут оказывать курареподобное действие. Усиление проявлений миастении возможно под влиянием мембраностабилизирующих веществ, тормозящих трансмембранный ток кальция, например местных анестетиков, β -адреноблокаторов.

Миотония с повышением тонуса мускулатуры, сохраняющимся после завершения произвольного движения, наблюдалась при лечении хлорохином, аминокaproновой кислотой.

Нарушение координации мышечных усилий в виде атаксии бывает связано с передозировкой нейролептиков. Тремор как проявление паркинсонизма наблюдали при стимуляции β_2 -адренергических рецепторов.

Миопатии могут быть связаны с перечисленными выше повреждениями мембран и проведе-

нием нервного возбуждения. Помимо этого возможны различные варианты поражения самих мышечных клеток. Так, рабдомиолиз — редкое поражение (иногда смертельное), характеризуется болезненным набуханием крупных проксимальных мышц с переходом в вялый паралич, развитием фиброза, уплотнения с контрактурой. В острый период возможны гиперкалиемия и нарушения ритма, миоглобинурия с острой почечной недостаточностью, расстройства дыхания. Это поражение может быть вызвано цитостатиками, амфотерицином, карбеноксолоном, длительным применением опиатов и амфетаминов. Ряд других форм характеризуется болезненным поражением скелетной мускулатуры, мышечной слабостью, иногда с судорожными подергиваниями. Среди них выделяют некротизирующую миопатию, которая по своему характеру почти неотличима от описанного рабдомиолиза и может рассматриваться как легкая его форма, будучи вызвана теми же лекарствами. Но, кроме того, эту миопатию могут спровоцировать клофибрат, винкристин, литий, β -блокаторы, симпатомиметические средства. При биопсии кроме некрозов находят явления фагоцитоза и регенерацию мышц. Помимо указанных выше проявлений, в особенно тяжелых случаях возможны миоглобинурия, повышение содержания в крови креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы.

Полимиозит (или дерматомиозит) очень сходен с описанным выше поражением, имеет, видимо, аллергическое происхождение, иногда является одним из проявлений лекарственной красной волчанки. Вызывался полимиозит D-пеницилламином, леводопой, гидралазином, новокаиномидом, фенитоином. Иногда это поражение трудно отличить от идиопатического, требующего длительного применения больших доз кортикостероидов.

Вакуолизирующая, или гипокалиемическая, форма миопатии возникает вследствие интенсивного лечения мочегонными и слабительными ЛС. Ведущее проявление — мышечная слабость.

Известны подострые и хронические миопатии, протекающие без боли. Наиболее типична и широко известна кортикостероидная миопатия. Характерное проявление — мышечная слабость,

но в легких случаях возможны лишь изменения электромиограммы. Гистологически в тяжелых случаях находят атрофию мышечных волокон.

Хлорохиновая миопатия изредка наблюдается при многомесячном лечении этим препаратом и практически не отличается от стероидной. При отмене препарата проходит очень медленно.

Очаговые миопатии с нерезкой воспалительной реакцией и фиброзом могут возникать после внутримышечных инъекций различных препаратов и иногда характеризуются выраженной болезненностью и повышением уровня креатинфосфокиназы.

Злокачественная гиперпирексия может быть следствием миопатий, вызванных различными наркотиками и миорелаксантами, реже антидепрессивными средствами. Проявления: быстро возникающая мышечная ригидность, тахикардия, гипертензия, тахипноэ с повышением температуры до 42 °С. Одновременно находят гипергликемию, метаболический ацидоз, гиперкалиемию, повышение ферментов. Летальность достигает 60–70%. В основе лежит аутосомнодоминантное наследственное поражение с нарушением связывания кальция в саркоплазматическом ретикулуме.

Гематологические нарушения. Изменения крови относят к числу наиболее распространенных побочных реакций ЛВ. Развитие их описано при применении более тысячи препаратов.

Гемолитическая анемия. Лекарственные вещества могут вызывать образование антител, реагирующих с антигенами эритроцитов. Гемолитическая анемия встречается при использовании пенициллина, цефалоспоринов, инсулина, хлорпропамида и некоторых других препаратов. Возможно развитие гемолиза при дефиците Г-6-ФДГ. При недостаточности этого фермента эритроциты не защищены от действия оксидантов и быстро разрушаются. Иногда гемолиз наблюдается только при одновременном наличии инфекции. При недостаточности Г-6-ФДГ гемолиз вызывают ацетилсалициловая кислота, хлорохин и другие препараты.

Мегалобластная анемия развивается при лечении метотрексатом, фенитоином; сидеробластная — при использовании препаратов, влияющих на синтез гема — изониазида, циклосерина,

левомицетина. Апластическую анемию вызывают бутадиион и некоторые другие НПВС, левомицетин, цитостатики, а также тяжелые металлы, соединения бензола, хлорпропамид, колхицин, стрептомицин, сульфаниламиды, толбутамид. В связи с возможностью тяжелой реакции на амидопирин в ряде стран, например Великобритании, его применение в качестве анальгезирующего средства запрещено. Для лечения апластической анемии, в том числе лекарственного происхождения, применяют анаболический андроген оксиметолон, который назначают внутрь в дозе 2–5 мг/кг.

Агранулоцитоз. Чаще всего развивается при использовании НПВС, в частности амидопирин. Кроме того, агранулоцитоз вызывают каптоприл, цепорин, левомицетин, хлортиазид, хлорпропамид, фуросемид, толбутамид и др.

Причинами агранулоцитоза могут быть образование антител или нарушение деления клеток в результате изменения синтеза ДНК.

Тромбоцитопения чаще всего вызывается цитостатиками, а также многими другими препаратами: ацетазоламидом, амидопирином, ампициллином, цефалоспорином, левомицетином, хлорпромазином, хлорпропамидом, фуросемидом, метилдопой, эстрогенами, пенициллином, хинидином, стрептомицином. Развитие тромбоцитопении может быть связано с токсическим действием препаратов на мегакариоциты в костном мозге или образованием антител.

Тромбоз. Развивается при приеме контрацептивных средств, содержащих эстрогены и гестагены.

Желудочно-кишечные расстройства. Очень многие препараты вызывают тошноту, рвоту, диарею и запор. Нередко их облегчает прием препарата вместе с пищей. Серьезное повреждение слизистой оболочки тонкой кишки возможно под влиянием антагонистов фолиевой кислоты, в частности метотрексата. Многие противовоспалительные средства вызывают гастрит, обострение язвы желудка, изъязвление слизистой оболочки тонкой кишки и желудочно-кишечные кровотечения; хлорид калия — перфорацию тонкой кишки; диуретики, глюкокортикоиды, рифампицин, контрацептивные средства — обострение панкреатита.

Поражение печени. Лекарственные поражения печени являются причиной 2% печеночных желтух, но характеризуются большой вероятностью неблагоприятных исходов. Спектр препаратов, вызывающих поражение печени, в 1992 г. насчитывал более 800 наименований.

Термин «галотановая печень» стал нарицательным. Лекарственные поражения печени чаще возникают при энтеральном применении ЛВ, что связано с особенностями кровоснабжения печеночной ткани и метаболизма лекарственных препаратов в ней.

Механизмы повреждения печеночной ткани различны: прямое токсическое действие самих ЛВ (парацетамол, галотан) или их метаболитов на гепатоциты с последующим некрозом последних, нарушение обмена билирубина на всех этапах его продукции из гема до экскреции в желчные протоки (сульфаниламиды, фенацетин, хинин), дилатация синусоидов под влиянием анаболических стероидов или веноокклюзия вследствие цитостатической терапии и некоторые другие. Кроме того, выделяют поражения печени, обусловленные идиосинক্রазией к ЛС, которые возникают спорадически под воздействием любых препаратов у очень небольшого числа пациентов. В основе идиосинক্রазии — токсическое воздействие на печень метаболитов ЛВ, образующихся вследствие какой-либо метаболической поломки.

Существует большое разнообразие клинических и морфологических вариантов лекарственного повреждения печени — от незначительного повышения активности аминотрансфераз до фульминантного гепатита и цирроза. Описываются следующие формы лекарственных поражений печени (табл. 9.2).

Один препарат способен вызвать несколько видов лекарственных поражений печени. Под влиянием дофамина возможно развитие фульминантного и хронического активного гепатита.

Диагностика лекарственного поражения печени может представлять определенные трудности. Это связано с отсутствием специфических клинических и морфологических признаков, указывающих на лекарственную этиологию поражения печени, а также четкой зависимости доза/ответ (за исключением отдельных ЛС, на-

пример парацетамола). Кроме того, под влиянием одного ЛС могут возникать различные клинические и морфологические варианты поражения печени.

Таблица 9.2

Формы лекарственных поражений печени

Поражение	Лекарственные средства
Острый гепатит	Дофамин, изониазид, галотан, кетоконазол, фенитоин
Жировая дистрофия печени	Амиодарон, вальпроат, тетрациклины
Фиброз	Метотрексат, витамин А, винилхлорид
Хронический активный гепатит	Нитрофураны, метилдопа
Некроз гепатоцитов	Парацетамол, галотан, тетрахлорид углерода
Сосудистые повреждения	Азатиоприн, половые гормоны, цитостатики, анаболические стероиды, 6-тиогуанин
Холестаз	Половые гормоны, хлорпромазин, эритромицин, нитрофураны, азатиоприн
Опухоли	Эстрогены, винилхлорид

Поражение почек. Большинство препаратов и их метаболитов выводится из организма почками, поэтому вероятность почечных осложнений лекарственной терапии достаточно высока.

Гломерулонефрит бывает обусловлен гидралазином, бутадиином, сульфаниламидами, особенно при длительном их применении. Острый канальцевый некроз развивается под действием гентамицина, стрептомицина и других аминогликозидов. Одновременно нередко возникает глухота. Аналогичные изменения почечной ткани вызывают цефалоспорины, особенно при одновременном применении фуросемида. Острый интерстициальный нефрит, сопровождающийся кожной сыпью, лихорадкой, артралгией, может быть следствием лечения сульфаниламидами, рифампицином, бруфеном, бутадиином, тиазидными диуретиками и др. При морфологическом исследовании интерстициальной ткани почек находят мононуклеарные и эозинофильные инфильтраты. Выраженные изменения интерстициальной ткани обнаруживают при анальгетической нефропатии, которая протекает обычно с артериальной гипертензией. Нефротический

синдром развивается при лечении препаратами золота, D-пеницилламином, толбутамидом, препаратами лития.

Камни в почках и мочевых путях образуются при длительном приеме препаратов, содержащих кальций, в частности при лечении дуоденальной язвы. Кристаллурия с выделением большого количества уратов может быть спровоцирована химиотерапевтическими препаратами, приводящими к быстрому распаду нуклеопротеидов, а также сульфаниламидами.

Поражение легких. Выделяют несколько вариантов лекарственных поражений легких: бронхиальная астма, альвеолит, легочная эозинофилия, респираторный дистресс-синдром. Бронхоспазм является одной из наиболее распространенных аллергических реакций на ЛВ (антибиотики, сульфаниламиды и т. д.). Бронхиальная астма может быть также обусловлена непереносимостью НПВС, которые нарушают метаболизм арахидоновой кислоты и повышают образование лейкотриенов. Бронхоспастическое действие оказывают β -адреноблокаторы, холиномиметики, симпатолитики.

Причиной альвеолита может быть как повышенная чувствительность к ЛС (инсулин, АКТГ, химотрипсин и др.), так и токсическое действие некоторых из них на легочную ткань (цитостатики, производные нитрофурана, хлорпропамид, ганглиоблокаторы).

Фиброзирующий альвеолит чаще встречается при использовании препаратов, которые оказывают цитотоксическое действие (блеомицин, метотрексат, азатиоприн, мелфалан); патогенетически он не отличается от идиопатического фиброзирующего альвеолита. Для диагностики помимо рентгенографии имеют значение изменения клеточного состава бронхоальвеолярного смыва (нейтрофильный альвеолит) и морфологическая картина. Заболевание может начинаться остро и медленно прогрессирует. Лечение включает длительное применение глюкокортикоидов (иногда пульс-терапия), реже цитостатиков. Особый вариант поражения легких развивается при лечении амиодароном (кордароном). В патогенезе фосфолипидоза легких лежит способность метаболитов амиодарона связывать липиды лизосом альвеолярных макрофагов, вы-

зывать нарушение катаболизма фосфолипидов, которые откладываются в альвеолах. Исследования последних лет доказывают возможность развития фиброза при «амиодароновом» легком.

Эозинофильные инфильтраты в легких образуются при приеме антибиотиков, сульфаниламидов, ПАСК и др. Число эозинофилов в крови при этом достигает 50–70%. Редким вариантом поражения легких является респираторный дистресс-синдром, который вызывают морфин, нитрофуран, ацетилсалициловая кислота.

Поражения средостения включает лимфаденопатию (псевдолимфоматозная трансформация при использовании дифенилгидантомина или метотрексата) и липоматоз медиастинальной клетчатки в рамках лекарственного синдрома Иценко—Кушинга. Нарушения иннервации легких развиваются на двух уровнях: центральном (блокада дыхательного центра при применении наркотических, седативных средств и транквилизаторов) и периферическом (блокада нервно-мышечных синапсов, которую вызывают аминогликозиды и некоторые полимиксины, курареподобные средства). Нередко подобные изменения требуют специальной терапии, например назначения налоксона для стимуляции дыхательного центра. Поражение плевры чаще сочетается с изменениями в паренхиме легких (серозит при реакциях гиперчувствительности, волчаночном синдроме). Фиброз плевры развивается при проведении лучевой терапии или лечении пропранололом. Алкалоиды спорыньи (метисергид, эрготамин) вызывают склероз плевры, ретроперитонеальный фиброз и фиброзное утолщение створок клапанов сердца. Препараты различных групп могут быть причиной повреждения сосудов легких с развитием респираторного дистресс-синдрома, реже тромбоэмболий, тромбозов, легочной гипертензии. Легочный васкулит встречается при лечении нитрофуранами, сульфаниламидами, пенициллином, гидралазином и прокаинамидом. Для него характерно наличие системных проявлений — поражения кожи, суставов, мышц и т. д. При применении D-пеницилламина описано развитие синдрома Гудпасчера.

Поражение сердечно-сосудистой системы. Многие ЛС оказывают побочное действие на сер-

дечно-сосудистую систему, вызывая тахикардию или брадикардию, нарушения ритма и проводимости, снижение или повышение АД, нарушение сократимости миокарда. Побочные реакции бывают особенно выраженными при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Риск их возникновения может повышаться при комбинированном применении ЛС. Так, тиазидные диуретики и резерпин способствуют развитию интоксикации сердечными гликозидами. Симпатомиметики даже в небольших дозах оказывают аритмогенное действие, если их назначают в сочетании с некоторыми анестезирующими средствами.

Реакции гиперчувствительности к ЛВ сравнительно редко бывают причиной поражения сердца, хотя описаны случаи аллергического миокардита, развившегося в ответ на применение пенициллина, фенилбутазона, метилдопы и др. Противоопухолевые антибиотики, например доксорубин, вызывают тяжелое поражение миокарда, течение которого сходно с таковым при дилатационной кардиомиопатии.

Поражение нервной системы. Побочные действия лекарств на нервную систему могут быть связаны с их непосредственным токсическим действием или возникать в результате других расстройств, например гипогликемии при лечении противодиабетическими средствами или кровоизлияния в мозг при применении антикоагулянтов.

Поражение периферической нервной системы может проявляться сенсорными, сенсомоторными и преимущественно двигательными нейропатиями, а также в виде парестезий.

Сенсомоторные нейропатии чаще всего связаны с токсическим воздействием. Поражение начинается постепенно и протекает длительно. Вовлекаются преимущественно нервы конечностей с двух сторон симметрично, но могут участвовать также и черепно-мозговые нервы. Возможны болевые ощущения, нередко жжение, особенно в стопах, ощущение парестезии. Констатируют снижение рефлексов и нарастающую слабость в конечностях. При длительном существовании нейропатии развиваются трофические нарушения с атрофией мышц. В ряде случаев такая нейропатия реагирует на введение витамина В₆ (пиридоксин), что позволяет пред-

полагать, что имеет место интерференция действия препаратов с обменом пиридоксальфосфата (например, таких препаратов, как изониазид). Амидарон и пергиксиллин приводят к сегментарной демиелинизации, по-видимому, в результате нарушения обмена гликолипидов. Колхицин и винкристин тормозят распространение возбуждения по аксонам. Различия в механизме действия определяют и различия в течении и обратимости этих поражений.

Полиневрит типа Гийена—Барре характеризуется двигательными расстройствами, преимущественно, в области верхней половины туловища с опасностью периферических расстройств дыхания. Он связан с аллергическими реакциями, близкими к сывороточной болезни, возникает иногда при применении инсулина, а также таких препаратов, как пеницилламин, золото, стрептокиназа, интерферон.

Моторные периферические нейропатии дистального типа характерны при длительном лечении хлорохином и соединениями золота.

Возможно изолированное поражение отдельных нервов. Так, хорошо известно ретробульбарное поражение зрительного нерва при действии этамбутола, что приводит к ограничению полей зрения. Демиелинизирующее повреждение зрительного нерва может быть связано с йодированными дериватами гидроксихинолина (клиокинол).

Нарушения слуха при лечении аминогликозидами связаны с повреждением вестибулярного нерва. Повреждение срединного нерва может приводить к так называемому синдрому карпального туннеля при лечении оральными контрацептивами в результате отека и набухания соединительной ткани в этой области.

Парестезии могут быть вызваны такими препаратами, как стрептомицин, цитарабин, хлорпропамид. Сенсорные нейропатии наблюдались при лечении хлорамфениколом, этионамидом, пропилиурацилом.

Нарушения вегетативной нервной системы могут быть связаны с воздействием различных лекарств на разные ее отделы, начиная с ЦНС, первого и второго нейронов, ганглиев и периферического отдела, т. е. рецепторов. В результате этих воздействий возникают симпатомиметические или парасимпатомиметические эффекты,

а также эффекты, которые могут быть связаны соответственно с симпатолитическим и парасимпатолитическим действием. При этом следует иметь в виду существование различных рецепторов симпатической нервной системы (α_1 , α_2 , β_1 , β_2), а также участие в функционировании так называемых модулирующих факторов, например ионов кальция, простагландинов. Симпатикотония может проявляться учащением сердечного ритма (β_1 -рецепторы), усилением сократимости миокарда (β_1), улучшением проводимости (β_1), сужением артериол (α_1) и их расширением (β_2), уменьшением моторики желудка, кишечника, желчного пузыря (α - и β -рецепторы), усилением секреции ренина почками (β_1) и рядом других эффектов. Возбуждение парасимпатической нервной системы сопровождается уменьшением частоты сердечных сокращений, улучшением проводимости, снижением сократительной способности миокарда, усилением явлений бронхоспазма и секреции бронхиальных желез, повышением тонуса моторики желудка, кишечника, желчного пузыря.

Парасимпатомиметическое действие оказывает физостигмин (центральный эффект), карбахол (периферический эффект). Парасимпатолитическое действие оказывают атропин (центральный эффект), мекамиламин (ганглий), бутилскопаламин (рецепторы).

Симпатолитический эффект дают клонидин (центральное действие), мекамиламин (гангиоблокатор), гуанитидин, резерпин (уровень нейронов), пропранолол, празозин (периферические рецепторы). Симпатомиметическое действие оказывают аналептики, медиаторы, например адреналин.

Симпатомиметическое действие может выражаться в расширении зрачка, изменении зрения, тахикардии, учащении приступов стенокардии, повышении АД, запоре.

Парасимпатомиметическое действие характеризуется миозом, усилением секреции слизистых желез, брадикардией, улучшением проведения в АВ-узле, диареей, спазмом сфинктера гладкой мускулатуры кишечника, желчного пузыря, коликоподобной болью.

Поражение ЦНС может быть обусловлено разнообразными лекарствами и часто носит ха-

рактер функциональных нарушений. Угнетение ЦНС с синкопой и даже развитием комы может наблюдаться под влиянием существенных доз различных нейротропных и психотропных препаратов, а также гипотензивных и противодиабетических средств, приводящих к снижению содержания сахара в крови.

Возбуждающее действие на ЦНС иногда с развитием судорог возможно под влиянием различных препаратов, например аналептиков, некоторых антибиотиков, производных пиразолона.

Экстрапирамидные моторные нарушения в различном виде могут быть связаны с ЛС, например тремор может быть обусловлен метилксантинами, нейролептиками, антидепрессивными средствами, антагонистами кальция. Гиперкинетический синдром возникает у 20 % больных при лечении нейролептиками. Известен злокачественный нейролептический синдром как редкое осложнение этой терапии, проявляющийся сильным паркинсонизмом с ригидностью мышц, гипертермией, тахикардией, лабильной гипертензией, причем в 25 % случаев развивается ступор, кома и даже смерть.

Токсические энцефалопатии бывают связаны с различными препаратами и обстоятельствами. При передозировке салицилатов возникают симптомы общей слабости, усталости, головная боль, расстройства зрения, дыхания. Интоксикация бромом сопровождается головной болью, усталостью вплоть до развития летаргии, расстройствами речи, атаксией, птозом. Хорошо известна печеночная энцефалопатия, которая может быть при тяжелом лекарственном поражении печени. Синдром Рейе — тяжелая энцефалопатия в сочетании с повреждением печени (жировая дистрофия). Этот синдром развивается чаще всего у детей в период вирусной инфекции и лечения салицилатами. Он проявляется рвотой в результате повышенного внутричерепного давления, расстройствами сознания, судорогами, нарушением свертываемости крови, гипераммонемией. Летальность достигает более 50 %.

Лекарственное воздействие на продолговатый мозг и находящийся в нем рвотный центр может вызвать повторную рвоту центрального происхождения. Это связано с раздражением

гистаминовых H_1 -рецепторов, а также дофаминовых рецепторов при приеме, в частности, опиатов. Головная боль часто возникает при приеме различных лекарств, в результате сосудистых нарушений и изменения внутричерепного давления. Возможны различные изменения психики под влиянием ЛС в виде раздражительности, беспокойства, психомоторного возбуждения, сонливости, чувства усталости, апатии. Так, эмоциональные нарушения могут быть связаны с лечением метилксантинами, нейролептиками, снотворными, бромидами, салицилатами, индометацином, глюкокортикоидами, изониазидом. Лекарственная зависимость возможна как под влиянием опиатов, кокаина, так и некоторых седативных и снотворных средств. Резкие колебания церебрального кровотока при применении некоторых препаратов (например, гипотензивных средств) могут привести к инсульту или кровоизлиянию в головной мозг.

Поражение глаз под влиянием лекарств может касаться изменений кожи век, конъюнктивы, радужной оболочки, хрусталика, сетчатки, зрительного нерва, внутриглазного давления, глазодвигательных мышц.

Изменение моторики глаза может выражаться в виде птоза под влиянием снотворных и седативных средств, нейролептиков, цитостатиков, симпатолитиков. Нистагм был связан с противоэpileптическими, нейролептическими, снотворными средствами, препаратами золота, антималярийными препаратами, салицилатами. Нарушение конвергенции с диплопией, страбизмом наблюдали при лечении нейролептиками, амфетамином, седативными средствами, стрепто-

мицином, глюкокортикоидами, салицилатами. Изменение цвета век было связано с лечением препаратами серебра (аргироз), золота, ртути. В отдельных случаях они становились пурпурно-красными при лечении фенотиазинами.

Конъюнктивит и кератоконъюнктивит в результате аллергических реакций возникают под влиянием очень многих ЛС, чаще носят легкий и обратимый характер. Наиболее тяжелое поражение конъюнктивы наблюдают при синдроме Стивенса—Джонсона и при синдроме Лайелла. При этом иногда требуется местное применение глюкокортикоидов. Нарушения зрения, связанные с катарактой, отмечались при лечении глюкокортикоидами и АКТГ, бусульфаном, аллопуринолом. Расширение зрачка с изменением внутриглазного давления могут вызвать парасимпатомиметические средства, индометацин, хлорпропамид, противосудорожные ЛС.

Токсическое повреждение сетчатки с нарушением зрения возникало при лечении сульфаниламидами, салуретиками, сердечными гликозидами. Неврит зрительного нерва с уменьшением ночного зрения, ухудшением различения цветов в результате демиелинизирующего поражения был связан с этамбутолом, изониазидом, хлорамфениколом, хлорохином, сердечными гликозидами. Тромбоэмболические поражения сосудов сетчатки с ишемией и атрофией сосочка возникали при применении гормональных контрацептивов. Глаукома в результате повышения внутриглазного давления помимо вызывающих мириады веществ (парасимпатолитики, нейролептики, симпатомиметики) также может быть связана с глюкокортикостероидами.

ЧАСТЬ

II

**ЧАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ**

10.1. СТЕНОКАРДИЯ

Стенокардия, классически описанная Геберденом в 1768 г., проявляется приступообразной кратковременной болью, локализующейся чаще за грудиной (обычно за верхней ее половиной), реже слева от грудины, за нижней ее частью или в подложечной области. Боль чаще интенсивна, имеет давящий, сжимающий характер. Для стенокардии характерна иррадиация боли, чаще в левую руку, левое плечо, под левую лопатку, в нижнюю челюсть. Болевой приступ длится 1–10 мин и быстро купируется приемом нитроглицерина или при прекращении физической нагрузки.

В большинстве случаев стенокардия является одной из форм ишемической (коронарной) болезни сердца, в основе которой лежит атеросклероз венечных артерий сердца. Однако она наблюдается и при других заболеваниях (сифилитическое поражение аорты, стеноз устья аорты, воспалительные поражения коронарных артерий).

Лечение больных со стенокардией зависит в первую очередь от тяжести ее проявления, характера течения болезни и особенностей патофизиологических механизмов возникновения приступов.

Выделяют две формы стенокардии: стабильная стенокардия напряжения и стенокардия покоя. По характеру течения различают стенокардию стабильную и нестабильную. Отличительным признаком стабильной стенокардии является стереотипный для конкретного больного характер болевых приступов. Стабильной можно считать стенокардию с давностью возникновения приступов (или нового стереотипа боли) не менее 1–3 мес. (по мнению разных авторов). Стенокардия может быть стабильной на протяжении многих лет. Канадская классификация стабильной стенокардии основана на оценке толерантности больного к физическим нагрузкам и включает четыре функциональных класса — от редких приступов при высоких нагрузках до тяжелой стенокардии напряжения и покоя.

Нестабильная стенокардия характеризуется внезапным изменением клинических проявлений: нарастание частоты, интенсивности, длительности ангинозных приступов, появление приступов в состоянии покоя и ночных приступов.

Термин «нестабильная стенокардия» — собирательное понятие, включающее впервые возникшую стенокардию, прогрессирующую

стенокардию напряжения, а также стенокардию, появившуюся впервые или участвовавшие приступы спонтанной стенокардии. Нестабильная стенокардия чревата опасностью возникновения в ближайшее время инфаркта миокарда. Стабильная и нестабильная стенокардия имеют разное клиническое течение, различный прогноз и патофизиологические особенности, что и определяет выбор медикаментозного лечения.

Основой болевого приступа является ишемия миокарда из-за несоответствия (дисбаланса) между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой коронарным кровотоком. Потребности миокарда в кислороде возрастают при усилении работы сердца, в частности при физических нагрузках. Вследствие атеросклеротического стенозирования одной или нескольких коронарных артерий кровоток по ним не может увеличиться для удовлетворения возросших потребностей. Потребность миокарда в кислороде определяется также величиной систолического напряжения стенки миокарда, частотой сердечных сокращений (ЧСС) и сократительной способностью миокарда. Напряжение миокарда в свою очередь зависит от внутрижелудочкового давления и от объема желудочка (рис. 10.1).

Считают, что несоответствие поступления кислорода к миокарду при усилении работы сердца — основной механизм приступа стенокардии. К возникновению нестабильной стенокардии может приводить как увеличение работы сердца у больных с существенным стенозом коронарных артерий, так и первичное уменьшение

коронарного кровотока за счет разрыва атеросклеротической бляшки с присоединившимся тромбозом и/или спазма коронарной артерии (динамический стеноз). Факторы, регулирующие тонус коронарных сосудов, пока недостаточно изучены.

Эффективность медикаментозного лечения больных со стенокардией зависит от того, насколько удастся изменить в благоприятную сторону баланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Это может быть достигнуто либо путем повышения способности коронарной системы доставлять кровь в подверженные ишемии зоны миокарда, либо путем уменьшения потребности миокарда в кислороде.

Антиангинальные средства (от *angina pectoris* — грудная жаба) — это группа препаратов различного механизма действия. К ним относятся нитросодержащие препараты, блокаторы β -адренергических рецепторов, антагонисты кальция (или блокаторы кальциевых каналов), производные пурина, изохинолина, хромена и некоторые другие лекарственные средства. Однако в настоящее время только три группы препаратов завоевали признание специалистов: нитросодержащие препараты, блокаторы β -адренорецепторов и антагонисты кальция.

Выбор лекарственных средств зависит от тяжести заболевания (функционального класса стенокардии), особенностей его клинического течения, характера стенокардии (стабильная, нестабильная), переносимости больным тех или иных препаратов, сопутствующих заболеваний,

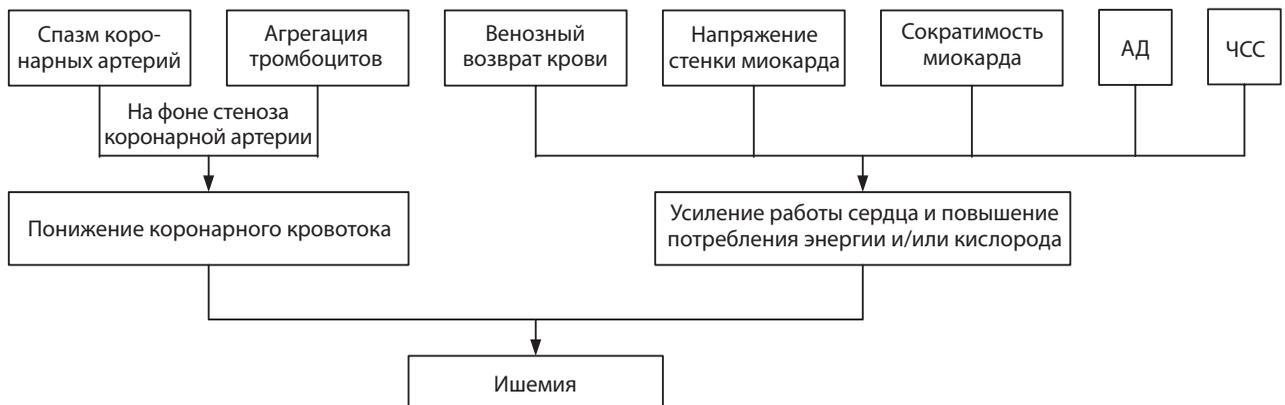


Рис. 10.1. Патогенез ишемии миокарда

осложнений, особенностей механизма действия с учетом возможных побочных эффектов.

Основными при лечении больных со стенокардией являются блокаторы β -адренорецепторов. Нередко в зависимости от тяжести заболевания и особенностей его течения приходится прибегать к сочетанному применению препаратов различного механизма действия. Для срочного устранения ишемии миокарда используются органические нитраты.

Поскольку механизм действия, скорость всасывания и выведения у различных нитросодержащих препаратов разные, для купирования приступов стенокардии используются одни, а для их профилактики другие лекарственные препараты.

Медикаментозное лечение стенокардии должно сочетаться с мероприятиями по профилактике прогрессирования атеросклероза и возникновения тромботических осложнений: соблюдение необходимой диеты, исключение курения, устранение гиподинамии, нормализация массы тела, АД и уровня липидов в крови, регулярный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг 1 раз в сутки.

10.1.1. Нитросодержащие препараты

Из нитросодержащих препаратов применяют нитроглицерин (глицерил тринитрат), изосорбида динитрат и изосорбида 5-мононитрат.

Антиангинальная эффективность органических нитратов определяется их влиянием на центральную и периферическую гемодинамику и местным специфическим антиспастическим действием на коронарные артерии. Изменения центральной гемодинамики под влиянием нитратов следующие: уменьшение конечного диастолического и конечного систолического давления в левом желудочке сердца, его объема и напряжения стенки миокарда, что приводит к снижению работы сердца и восстановлению равновесия между потребностью в кислороде и его доставкой (непрямое действие); действие на периферическую гемодинамику заключается в дилатации венозных и в меньшей степени артериальных сосудов и уменьшении венозного возврата крови. Вследствие этого стойко уменьшается нагрузка на сердце. Прямое расширяющее

действие нитратов на коронарные коллатерали (с увеличением числа функционирующих коллатералей) и устранение спазма венечных артерий способствуют улучшению перфузии миокарда. Синдром обкрадывания, зависящий только от небольшого уменьшения сопротивления коронарных сосудов, не появляется. Кроме того, под влиянием нитратов происходит перераспределение кровотока и улучшение кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда. В целом благодаря этим эффектам восстанавливается равновесие между притоком кислорода к миокарду и потребностью в нем и устраняется ишемия миокарда (рис. 10.2).

Нитроглицерин — самый известный препарат данной группы лекарственных средств. Различные лекарственные формы нитроглицерина могут применяться сублингвально, внутрь, внутривенно, трансдермально, путем аппликации за щеку, ректально, путем ингаляции и введения в коронарное русло.

Фармакокинетика. Несмотря на применение нитроглицерина в течение почти 100 лет, фармакокинетические исследования проведены лишь в последние 20 лет. При приеме 0,5 мг под язык препарат определяется в крови через 15 с, концентрация пика достигается через 5 мин и составляет 2–3 нг/мл, а через 7,5 мин равна $1,4 \pm 0,6$ нг/мл. Наблюдается хорошая корреляция между концентрацией препарата в крови, ЧСС, систолическим АД, функцией левого желудочка. Нитроглицерин имеет очень большой объем распределения, быстро метаболизируется в печени путем денитрации глутатионредуктазой, находящейся не только в печени, но и в эритроцитах. В результате образуется глицерилдинитрат, обладающий вазодилаторной активностью, и мононитрат, которые в дальнейшем деградируют до глицерола и в виде глюкуронидов элиминируются с мочой. Общий клиренс нитроглицерина составляет 25–30 л/мин, а $T_{1/2}$ 4–5 мин.

Фармакокинетика препаратов нитроглицерина, принимаемых внутрь или путем ингаляций, мало отличается от таковой при сублингвальном приеме. В отличие от нитроглицерина, принимаемого под язык, препарат, принятый внутрь (сустак, нитронг, нитромак и др.), подвергается

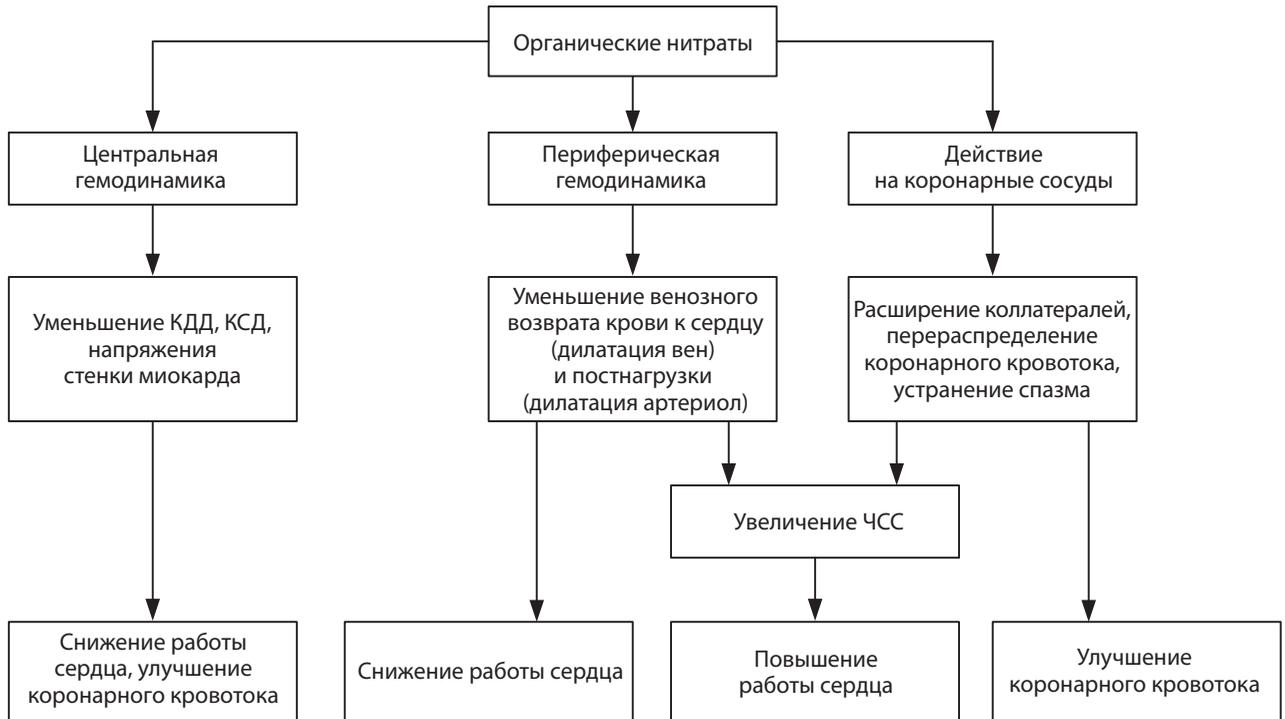


Рис. 10.2. Механизм действия органических нитратов на сердечно-сосудистую систему:

КДД — конечное диастолическое давление; *КСД* — конечное систолическое давление в левом желудочке

интенсивному эффекту первичного прохождения через печень с быстрым метаболизмом и элиминацией. Биодоступность препаратов, применяемых внутрь, составляет не более 10% по сравнению с нитроглицерином под язык. Благодаря медленному всасыванию из ЖКТ нитроглицерин поступает в портальную систему и быстро разрушается глутатионредуктазой и лишь метаболиты (примерно 40% у сустака) попадают в системный кровоток. Доза препаратов, равная 2,6 мг, вряд ли приводит к достижению терапевтической концентрации в крови. Можно предполагать, что прием сустака (или нитронга) в дозе 6,4 (6,5 мг) или 12,8 мг (13 мг) может привести к концентрации в крови не менее 0,5 нг/мл.

Существует два метода поддержания достаточно устойчивой и высокой концентрации нитроглицерина в крови: внутривенная инфузия и применение трансдермальных форм, в частности дисков. В амбулаторной практике поддерживать постоянный уровень препарата в крови можно лишь с помощью трансдермальных форм — дисков и, в меньшей степени, при ис-

пользовании мази. Системная биоусвояемость трансдермальных форм достигает 75%.

Водный 1% раствор нитроглицерина для внутривенного введения имеет фармакодинамику, несколько отличающуюся от других форм. При нормальной функции левого желудочка после внутривенного введения препарата отчетливо уменьшается преднагрузка за счет значительной дилатации вен. При умеренном ухудшении функции левого желудочка наблюдается снижение преднагрузки и постнагрузки, увеличение ударного объема сердца. У более тяжелых больных в одинаковой мере падает пост- и преднагрузка, увеличивается индекс ударной работы сердца, а давление наполнения левого желудочка понижается до нормальных величин. Давление заклинивания легочной артерии уменьшается на 30–35%. При применении больших доз отмечается также снижение среднего АД за счет дилатации артерий и вен, степень которого зависит от скорости инфузии препарата. ЧСС возрастает у 1% больных, а брадикардия отмечается у 4%. Данные о влиянии

на коронарный кровоток противоречивы, хотя потребность миокарда в кислороде снижается параллельно падению коронарного кровотока. Отмечается увеличение содержания кислорода в коронарном синусе, в то время как pO_2 в артериальном русле не меняется. При снижении системного АД незначительно уменьшается почечный кровоток.

Фармакокинетика нитроглицерина при внутривенном введении также отличается от других лекарственных форм. $T_{1/2}$ значительно короче — от 1 до 3 мин, а при сердечной недостаточности — от 12 с до 1,9 мин, общий клиренс препарата у здоровых колеблется от 30 до 78 л/мин, у больных с острым инфарктом миокарда — от 14 до 146 л/мин, а при сердечной недостаточности — 3,6–13,8 л/мин. При скорости инфузии от 15 до 94 мкг/мин у больных с сердечной недостаточностью при клиническом эффекте концентрация в крови составляет 1,2–11,1 нг/мл, однако большие дозы препарата и, соответственно, концентрации в крови не приводят к благоприятному эффекту.

С 1980 г. появились *буккальные (защечные)* формы нитроглицерина, наклеивающиеся на слизистую оболочку полости рта, в том числе десны. Буккальные формы (тринитролонг и др.) представляют нитроглицерин, нанесенный на специальный носитель (пленку), инертный к слизистой оболочке рта и хорошо удерживаемый при наклеивании.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. После помещения таблетки на слизистую оболочку верхней губы или щеки начинается медленная диффузия нитроглицерина в системный кровоток, минуя пе-

чень, чем обусловлена высокая биодоступность. Через 5–10 мин концентрация нитроглицерина в крови превышает 0,5 нг/мл почти у всех больных. Сравнительная фармакокинетика некоторых лекарственных форм нитроглицерина подробно изучена В. И. Метелицей и соавт. и представлена в табл. 10.1.

Гемодинамическое и антиангинальное действие препарата выявляется через 3 мин, максимум наблюдается в течение 1–1,5 ч и продолжается эффект до 3–5 ч, а у некоторых больных еще дольше.

Начинать лечение больных со стенокардией следует с разовой дозы 1 мг и при отсутствии артериальной гипотензии постепенно увеличивать дозу. Использовать препарат для купирования приступа не следует, так как по скорости наступления эффекта он уступает нитроглицерину, принятому под язык. Препарат дает положительный клинический и гемодинамический эффект у больных с сердечной недостаточностью, хотя и в больших дозах, чем применяемые для профилактики приступов стенокардии. Стабилизация состояния больных наступает не сразу, а из-за средней продолжительности эффекта, трудности дозирования, особенностей, связанных с аппликацией препарата, применение их в клинике ограничено.

Тринитролонг — отечественная лекарственная форма нитроглицерина, помещенного на поливинилпирролидоновую пленку, предназначенную для аппликации на десну. Содержит 1, 2, 3 и 4 мг нитроглицерина. Основные показатели фармакокинетики тринитролонга представлены в табл. 10.1. Через 2 мин после аппликации 3 мг

Таблица 10.1

Фармакокинетические параметры некоторых лекарственных форм нитроглицерина

Препарат, доза, лекарственная форма	Время растворения во рту	C_{\max} , нг/мл	T_{\max}	Относительная биодоступность (%) по сравнению с нитроглицерином под язык
Нитроглицерин (0,5 мг, сублингвально)	51 ± 6 с	$3,37 \pm 0,48$	$4,4 \pm 0,2$ мин	100
Тринитролонг (3 мг, пластинки)	$3,8 \pm 0,3$ ч	$1,76 \pm 0,35$	$1,5 \pm 0,3$ ч	217 ± 58
Нитродерм (50 мг, пластырь)	Накожное применение	$1,18 \pm 0,22$	$3,5 \pm 1,3$ ч	31 ± 7
Сустак (6,4 мг, таблетки)	Внутрь	$0,21 \pm 0,13$	$2,5 + 1,5$ ч	10

Примечание: C_{\max} — концентрация нитроглицерина; T_{\max} — время наступления максимального эффекта.

на десну концентрация в крови составляет в среднем $0,9 \pm 0,5$ нг/мл, через 10 мин — $0,9 \pm 15$ нг/мл, оставаясь на этом уровне в течение 3 ч.

Достоверный антиишемический и антиангинальный эффект тринитролонга продолжается в среднем $4,6 \pm 0,6$ ч, т. е. менее длительно, чем у пластырей. Обнаружен положительный гемодинамический эффект.

Для профилактики приступов стенокардии тринитролонг чаще назначают по 2 мг 1–2 раза в сутки. Его можно использовать и для купирования приступа стенокардии, так как по скорости наступления эффекта он сравним с нитроглицерином.

Аэрозоль с нитроглицерином позволяет во время аппликации выделять 0,2 мг нитроглицерина в 50 мкл объема; 2–4 дозы соответствуют 0,4 мг нитроглицерина, принятого под язык. Быстрота наступления антиангинального и гемодинамического эффекта такая же, как и при сублингвальном приеме. Полагают, что эта лекарственная форма более приемлема для лечения пожилых лиц со стенокардией, испытывающих затруднения при открытии пузырька с таблетками нитроглицерина, а также при наличии сухости во рту.

Трансдермальные формы нитроглицерина (мази, кремы, пластыри) представляют собой систему, через которую, как предполагают, с постоянной скоростью происходит диффузия нитроглицерина или изосорбида динитрата через кожу и попадание их в кровоток.

При применении 2% мази с нитроглицерином на основе вазелина-ланолина нитроглицерин абсорбируется через кожу со скоростью $13 \text{ мкг/см}^2/\text{ч}$. Используют мазь в дозе 7,5–30 мг (от 2,5 до 50 мм ленты из тюбика), нанося ее на кожу грудной клетки площадью около 10 см^2 .

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Однократное применение мази обеспечивает через 1 ч концентрацию нитроглицерина в крови, равную в среднем $0,75$ нг/мл и редко достигающую верхней терапевтической границы $2,5$ нг/мл.

Начало действия мази через 15–60 мин, а продолжительность 3–4 ч, реже 6–8 ч. Это определяет кратность применения мази. Антиангинальный эффект длится до 3 ч, а гемодинамический — до 4–6 ч. Мази более показаны больным со стенокардией покоя в ночное время.

Пластыри с нитроглицерином представляют собой сложные по технологии и конструкции лекарственные формы в виде пластырей или дисков, обеспечивающих поступление нитроглицерина через кожу в течение суток. Наиболее распространены трансдермальные системы нитро-дюр, нитродиск и трансдерм-нитро. В связи с хорошей растворимостью нитроглицерина в коже, попаданием его в системную циркуляцию, минуя печеночный кровоток, его кинетика похожа на поведение препарата при внутривенном введении.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. В экспериментальных условиях показано, что у нитродиска скорость проникновения через кожу составляет $18,15 \text{ мкг/см}^2/\text{ч}$, у трансдерм-нитро — $14,55 \text{ мкг/см}^2/\text{ч}$, у нитро-дюр — $13,62 \text{ мкг/см}^2/\text{ч}$. При аппликации трансдермальных терапевтических систем через 30 мин можно определить нитроглицерин в крови и обычно через 2 ч устанавливается постоянная концентрация, которая держится до 24 ч. В большинстве случаев при применении дозы 10 и 20 мг нижняя граница терапевтической концентрации ($0,5$ нг/мл) не достигается: для нитро-дюра она составляет $0,2$ нг/мл, для нитродиска — $0,28$ нг/мл и трансдерм-нитро — $0,2$ нг/мл.

Антиангинальное действие пластырей и дисков начинается через 30–60 мин, максимум действия наблюдается через 2–3 ч, его продолжительность менее 24 ч. Следует подчеркнуть, что использование пластырей и дисков в дозах, меньших, чем необходимые для обеспечения антиангинального эффекта, вызывает продолжительный гемодинамический эффект. Пластыри и диски используют в виде аппликации одной, реже двух, форм на ночь или с утра 1 раз в сутки для лечения больных с тяжелой стенокардией напряжения и покоя, в том числе с ночными приступами.

Для купирования приступов стенокардии обычно применяют таблетки, содержащие $0,4$ – $0,5$ мг нитроглицерина. При их эпизодическом использовании привыкание к нитроглицерину наступает редко. Снижение эффективности нитроглицерина должно насторожить врача (при правильном хранении препарата — в темноте, укупоренном виде), так как это может свидетельствовать о наличии обострения ИБС (неста-

бильная стенокардия, развивающийся инфаркт миокарда). Неэффективность препарата часто требует пересмотра диагноза.

Для купирования приступов стенокардии можно использовать также 1% спиртовой раствор нитроглицерина. 3–4 каплям 1% раствора соответствует 1 таблетка, содержащая 0,5 мг нитроглицерина. Для уменьшения головной боли как побочного эффекта лечения нитроглицерином пользуются комбинацией его с ментолом.

Водный 1% раствор нитроглицерина для внутривенного введения применяют в период обострения ИБС, при острой сердечной недостаточности, необходимости быстро снизить АД. Инфузию начинают со скоростью 5–20 мкг/мин, затем увеличивают примерно на 10–20 мкг/мин через каждые 5–10 мин, ориентируясь на реакцию АД: снижение среднего АД на 10–15 мм рт. ст. у нормотоников и вплоть до 30 мм рт. ст. при артериальной гипертензии (при этом систолическое АД не должно быть менее 95–100 мм рт. ст.). При продолжающейся ишемии миокарда, если позволяет уровень АД, скорость введения препарата можно увеличить до 400 мкг/мин и более. Отсутствие реакции АД на введение препарата в дозе 200 мкг/мин — свидетельство резистентности к нитратам и показание к прекращению инфузии нитроглицерина. При необходимости инфузия может продолжаться несколько суток, однако в этом случае, как правило, к действию нитратов развивается толерантность.

Препараты пролонгированного действия для приема внутрь, содержащие нитроглицерин, применяются для предупреждения приступов стенокардии, но из-за медленного начала действия не подходят для их срочного устранения.

Сустак — препарат нитроглицерина пролонгированного действия. Выпускается в двух вариантах, содержащих разную дозу нитроглицерина: сустак-мите — 2,6 мг, сустак-форте — 6,4 мг в виде таблеток, содержащих микрокапсулы. Используют для профилактики приступов стенокардии. Назначают его или «по потребности», т. е. минимум за 1 ч до предполагаемой нагрузки, или регулярно через каждые 4–5 ч. Таблетки следует проглатывать целиком, не ломая и не разжевывая. Эффективная доза — 6,4–12,8 мг на прием, так как доза 2,6 мг не приводит к дости-

жению терапевтической концентрации в крови. Действие начинается через 30–60 мин после приема препарата и продолжается в течение 4–5 ч. При регулярном приеме в течение 2 нед., а иногда и меньше, у некоторых больных развивается толерантность к препарату (выраженное снижение эффективности), которая исчезает через 3–5 дней после его отмены.

Нитронг — микрокапсулированный препарат нитроглицерина пролонгированного действия; в капсуле содержится 2,6 мг нитронг-мите и 6,5 мг нитронг-форте. По фармакокинетики и фармакодинамике подобен сустаку. Эффективная доза — 6,5–13 мг на прием. Длительность действия на 2–3 ч больше, чем у сустака. Возможно развитие толерантности к препарату.

Нитро-мак является микрокапсулированным препаратом нитроглицерина. Выпускается в капсулах, содержащих 2,5 и 5,4 мг нитроглицерина. По своим фармакологическим свойствам близок к сустаку.

Изосорбида динитрат — пролекарство, его действие проявляется после превращения в изосорбида моонитрат, которое осуществляется в печени.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Препарат быстро всасывается после приема под язык. Максимальная концентрация в крови достигается через 2 мин после ингаляции и через 2–5 мин после приема под язык. Он достаточно быстро абсорбируется в ЖКТ после приема внутрь и определяется в крови через 15–20 мин, достигая максимальной концентрации через 1 ч. Имеются различия в концентрации препарата в крови при однократном и постоянном приеме препарата: разовый прием препарата в дозе 15, 30, 60 и 120 мг внутрь обеспечивает концентрацию в крови, равную 6,7, 11,1, 16,5 и 23,5 нг/мл, а при длительном приеме тех же доз — 9, 20,4, 67,9 и 85 нг/мл соответственно. Выявляется и большая АУС при постоянном приеме препарата. Объем распределения при внутривенном введении равен 80–470 л с быстрым распределением в органах и тканях (сердце, сосудистая стенка, легкие, почки и печень, частично жировая ткань). После перорального применения объем распределения равен 600 л. Около 30% изосорбида динитрата связаны в крови с бел-

ком. При приеме внутрь изосорбида динитрат подвергается быстрому и интенсивному метаболизму при первичном прохождении через печень и метаболизируется с помощью глутатион-S-трансферазы; лишь небольшая его часть попадает в системную циркуляцию.

Системная биодоступность препарата колеблется в широких пределах: при приеме внутрь — от 1 до 75% (в среднем 43%), после сублингвального применения — от 19 до 93% и при использовании в виде пластырей, мазей и ингаляций — до 93%.

Метаболиты изосорбида динитрата элиминируются из организма гораздо медленнее, чем исходное вещество: $T_{1/2\beta}$ для изосорбида-5-мононитрата — 5 ч, а для изосорбида-2-мононитрата — 2,5 ч. Изосорбида динитрат и его метаболиты экскретируются почками.

Выделенный активный метаболит изосорбида динитрата (изосорбида-5-мононитрат) нашел самостоятельное применение для лечения больных со стенокардией.

Биодоступность таблеток пролонгированного действия (изо-мак, изо-мак ретард, изо-кет, изо-кет ретард) может достигать 90%. $T_{1/2}$ колеблется в широких пределах — от 30 мин до 10 ч и зависит от путей введения препарата и его лекарственной формы. В большинстве исследований $T_{1/2}$ после сублингвального и орального однократного приема обычных таблеток равен 30–60 мин. При постоянном применении $T_{1/2}$ удлиняется за счет продуктов метаболизма 2- и 5-мононитратов изосорбида. При этом кривая концентрации в крови носит биэкспотенциальный характер: $T_{1/2\alpha}$, равный 1,5 ч, и $T_{1/2\beta}$ 4 ч. $T_{1/2}$ после длительной, 2-часовой внутривенной инфузии составляет в β -фазе 10 мин и в α -фазе 80 мин, а после более быстрого введения в течение 5 мин — соответственно 5 и 55 мин, что сравнимо с этими же показателями после сублингвального приема.

При исследовании фармакокинетики изосорбида динитрата у больных со стенокардией и сердечной недостаточностью различий не выявлено. У больных с гепатоцеллюлярной недостаточностью наблюдается высокая концентрация препарата в крови при приеме обычных доз, что обусловлено высокой системной недоста-

точностью и низким общим клиренсом за счет шунтирования крови и дисфункции печеночной клетки.

Препараты изосорбида динитрата можно применять сублингвально, внутрь, трансдермально, в виде ингаляций, внутривенно или путем инфузии в коронарное русло.

Эффективные терапевтические дозы нитросорбида для приема внутрь 10, 20 и 50 мг на прием, для сублингвального приема — 5–10 мг. При разжевывании таблетки эффект наступает раньше — через 5 мин и выражен сильнее (это касается и коллаптоидной реакции), что позволяет использовать сублингвальный прием препарата в дозе 10 мг для купирования приступов стенокардии. Но эффект наступает позже, чем после сублингвального приема нитроглицерина.

Мазь 10% или крем с изосорбидом динитратом (например, мазь изо-кет), содержащие в 1 г 100 мг изосорбида динитрата, относятся к трансдермальным системам с медленным высвобождением. Обычно накладывают 1 г мази на ночь на грудь, живот или внутреннюю поверхность предплечья. Антиангинальный эффект развивается через 1–2 ч и длится около 8 ч. Можно использовать мазь утром и вечером, а также комбинировать ее с другими лекарственными формами изосорбида динитрата.

Изосорбид-5-мононитрат является фармакологически активным метаболитом изосорбида динитрата.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Коммерческие препараты изосорбид-5-мононитрата (мономак и др.) в таблетках по 10, 20, 40 и 50 мг при приеме внутрь имеют биодоступность около 100%, так как нет эффекта первичного прохождения через печень. $T_{1/2}$ при приеме внутрь равен 4,1 ч. После приема внутрь через 3,5 мин в крови можно определить препарат; максимум концентрации наблюдается через 30 мин. Выявлена прямая зависимость концентрации в крови, АУС и дозой принятого препарата. Минимальная терапевтическая концентрация в крови равна 100 нг/мл. Препарат метаболизируется не в печени, а в почках, где образуются изосорбид и два глюкуронида изосорбид-5-мононитрата. $T_{1/2}$ этих соединений равен соответственно 8 и 6 ч; в фармакологическом отношении они неактив-

ны. Почечный клиренс препарата высокий и составляет 1,8 л/мин. Гепатоцеллюлярная и почечная недостаточность существенно не меняют кинетику препарата.

Пролонгированные формы изосорбид-5-моонитрата для приема внутрь (оликард ретард и др.) используют в дозе 50 и 100 мг 1 раз в сутки. Имеется прямая связь между дозой препарата и его концентрацией в крови: при приеме 25, 50 и 100 мг препарата концентрация в крови составляет 235, 492 и 993 нг/мл соответственно. Длительный прием обычных и пролонгированных таблеток изосорбид-5-моонитрата показал, что биодоступность пролонгированных форм ниже (84%), чем у обычных таблеток (100%). У препарата с замедленным высвобождением действующего вещества максимальная концентрация в крови достигается через 5 ч, а среднее время поддержания терапевтической концентрации (не менее 100 нг/мл) составляет 17 ч.

По сравнению с изосорбида динитратом изосорбид-5-моонитрат имеет преимущества: однократный прием в сутки, возможность применения у больных с заболеваниями печени и почек. У больных с сердечной недостаточностью $T_{1/2\beta}$ составляет $5,6 \pm 2,8$ ч (у изосорбида динитрата — $2,3 \pm 1,3$ ч), а концентрация в крови в 10 раз выше, чем при применении изосорбида динитрата.

Антиангинальный эффект наступает в то же время, что и при приеме изосорбида динитрата в обычной лекарственной форме. Объем велоэргометрической нагрузки увеличивается с повышением дозы препарата, хотя закономерность носит нелинейный характер. Прием препарата по 20 мг 2–3 раза в сутки в течение 1–2 мес. не приводит к развитию толерантности, в то время как при применении более высоких доз — по 50 мг 3 раза в день — она развивается довольно быстро. Доза 20 мг обычных таблеток изосорбида-5-моонитрата эквивалентна 20 мг пролонгированной формы изосорбида динитрата.

Антиангинальный эффект после приема пролонгированных форм изосорбид-5-моонитрата в дозе 50 и 100 мг однократно в сутки наступает через 4 ч, но через 20–24 ч эффект уже не выражен, что объясняют быстрым развитием тахифилаксии (ранняя толерантность) к препарату. Аналогичная ситуация наблюдается и при про-

ведении проб с физической нагрузкой, несмотря на достаточно высокие концентрации препарата в крови. Имеются и другие данные, свидетельствующие о том, что однократный прием изосорбид-5-моонитрата в дозе 50 мг в течение года приводит к уменьшению числа случаев депрессии сегмента *ST* во время пробы с физической нагрузкой на 26,6% через 6 ч после первого приема, на 46,7% через 3 ч, 52,2% через 6 мес. и на 66% через 12 мес. приема препарата, а также к снижению потребности в нитроглицерине (на 90%) и числа приступов стенокардии (на 94%). Ни одного случая толерантности к пролонгированным формам препарата выявлено не было.

Таким образом, совершенно очевидна высокая эффективность обычных таблеток изосорбид-5-моонитрата и требуется дальнейшее уточнение сравнительной эффективности пролонгированных форм препарата.

Динитросорбилонг — оригинальный отечественный препарат изосорбида динитрата, фиксированный на сополимерных пластинах для буккального применения. Аппликация препарата на слизистую оболочку десны вызывает фармакодинамическую реакцию через 15 мин. Антиангинальный эффект при использовании препарата в дозе 20 мг продолжается около 6 ч, а в дозе 40 мг — до 10 ч.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Биодоступность динитросорбилонга около 100% и в 5 раз превышает биодоступность изосорбида динитрата для приема внутрь.

По остальным фармакокинетическим характеристикам динитросорбилонг имеет существенные преимущества перед изосорбида динитратом. Так, максимальная концентрация препарата в крови в 5 раз выше (40 нг/мл), АUC составляет 20 нг/мл/ч. Среднее время удержания препарата в крови (МАТ) около 10 ч. Показания к применению те же, что и для изосорбида динитрата.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я н и т р а т о в. Головная боль является наиболее частым побочным эффектом и наблюдается, как правило, в начале лечения. При продолжении лечения она обычно прекращается. Уменьшение дозы, изменение пути введения препарата или применение анальгетиков уменьшают выражен-

ность головной боли. Постуральная гипотензия проявляется головокружением, слабостью и даже кратковременной потерей сознания. Прием алкоголя усиливает эти явления. Метгемоглобинемия, а также тяжелое отравление нитратами встречаются в основном у детей младшего возраста.

У некоторых больных с ИБС развивается толерантность к нитратам. Под толерантностью понимают гипо- или ареактивность, связанную с предшествующим применением лекарств, а под тахифилаксией — толерантность, появляющуюся сразу после приема нескольких доз препарата. Толерантность к нитратам — это состояние, при котором требуется увеличение дозы нитратов для достижения антиангинального или гемодинамического эффекта. Толерантность проявляется учащением приступов стенокардии, появлением стенокардии покоя, увеличением потребности в нитроглицерине. При этом извращается или уменьшается эффект от приема различных нитратов, а также укорачивается продолжительность их действия.

Верификация развития толерантности возможна при проведении парных велоэргометрических проб. Частота развития толерантности для разных препаратов различна. Так, при приеме непродолжительной формы изосорбида динитрата (нитросорбид) частичная или полная толерантность развивается у 58 % больных.

Механизм и причины толерантности к нитратам при регулярном приеме остаются неясными. Очевидно, что ослабление действия нитратов не связано с усилением метаболизма в печени, поскольку их концентрация в крови при регулярном приеме выше, чем после однократного приема. Однако нельзя исключить, что при регулярном использовании в крови накапливаются их метаболиты, которые конкурируют с основным препаратом при связывании с рецепторами и, будучи фармакологически менее активными, снижают эффективность лекарственного вещества.

Наиболее популярна теория, связывающая развитие толерантности к нитратам с окислением сульфгидрильных групп, расположенных в нитратных рецепторах гладкой мускулатуры сосудов. Показано, что ослабление действия ни-

тратов сопровождается уменьшением концентрации сульфгидрильных групп в ткани, а введение веществ, восстанавливающих сульфгидрильные группы, приводит к восстановлению эффективности нитратов.

Еще одна теория объясняет развитие толерантности к нитратам изменением активности гуанилатциклазы и уменьшением синтеза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), регулирующего количество сульфгидрильных групп.

Выраженность толерантности прямо пропорциональна дозе и частоте приема нитратов. Поэтому, в первую очередь, следует выбирать наиболее приемлемую для данного больного лекарственную форму и дозу нитратов. Показано, что при длительном применении лекарственных форм короткого действия (сублингвальных, в виде аэрозоля) ослабления их действия не наблюдается. Это связано с тем, что при использовании данных форм нитроглицерин быстро исчезает из крови, нечувствительность к нему не успевает развиваться. При применении буккальных форм нитроглицерина признаков ослабления антиангинальной активности также не отмечено. Повидимому, это обусловлено тем, что, во-первых, в промежутках между их применением создаются периоды, когда препарат полностью исчезает из крови (вследствие быстрого прекращения его поступления в организм при рассасывании таблетки), во-вторых, тем, что буккальные формы не назначают на ночь и также имеются периоды, когда препарат отсутствует в организме.

При регулярном применении пролонгированных форм нитратов и изосорбида динитрата, особенно пластырей и мазей, препарат почти все время присутствует в крови, поэтому риск развития толерантности значительно возрастает. Предложены способы прерывистого применения таких лекарственных форм: назначение изосорбида динитрата не 4 раза, а лишь 2 раза в сутки — утром и днем. Трансдермальные формы нитроглицерина рекомендуют снимать с тела на ночь, создавая таким образом период, свободный от действия препарата. Однако при этом нельзя исключить возможности развития синдрома отмены, связанного с резким прекращением поступления нитроглицерина в организм. Об этом

свидетельствуют приступы стенокардии, часто возникающие при внезапном прекращении внутривенной инфузии нитроглицерина.

Для предупреждения развития толерантности следует найти необходимую минимальную дозу препарата, которая дает гемодинамический эффект определенной выраженности. При развитии толерантности рекомендуется отмена препарата. Однако до сих пор нет единого мнения о том, какой должна быть продолжительность отмены для восстановления его эффективности; обычно говорят о 10–12 ч поддержания достаточно низкой концентрации действующего вещества в крови. Рекомендуется также временный переход на лечение молсидомином.

В последнее время на основании данных о механизме действия нитратов для предупреждения толерантности к ним предлагают назначать препараты, содержащие сульфгидрильные группы. Так, инфузия S-ацетилцистеина может восстановить действие нитроглицерина при развитии нечувствительности к нему. Источником сульфгидрильных групп может быть каптоприл. Однако клинических данных о его использовании для предотвращения развития толерантности к нитратам нет.

Взаимодействие органических нитратов с другими препаратами. Предшествующее применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 1 г/сут может привести к повышению концентрации нитроглицерина в крови, по-видимому, вследствие уменьшения кровотока в печени под влиянием ацетилсалициловой кислоты и падения почечного клиренса нитроглицерина. Ацетилсалициловая кислота и изосорбида динитрат, примененные одновременно во время коронарографии и катетеризации венечных артерий, не воздействовали на просвет сосудов и коронарное сопротивление.

По данным рандомизированного двойного слепого исследования, индометацин как ингибитор синтеза некоторых простагландинов не влияет на антиангинальный и сосудистый эффект нитроглицерина.

Барбитураты ускоряют метаболизм нитратов в печени и приводят к снижению их концентрации в крови.

Нитраты взаимодействуют с остальными антиангинальными и гипотензивными средствами, в последнем случае усиливая гипотензивный эффект.

Нитроглицерин, вводимый внутривенно одновременно с нефракционированным гепарином (НФГ), угнетает его антикоагулянтный эффект. Это связано с взаимодействием не только с пропиленгликолем, в котором растворяется НФГ, но и с самим нитроглицерином. При одновременном применении этих препаратов необходимо увеличивать дозу гепарина и строго контролировать активированное частичное тромбопластиновое время. При прекращении инфузии нитроглицерина может наблюдаться синдром «рикошета».

Органические нитраты не взаимодействуют с сердечными гликозидами, диуретиками и остальными кардиоваскулярными средствами и потому могут применяться в комплексе с ними.

Противопоказания. Нитросодержащие препараты противопоказаны при их индивидуальной непереносимости (тахикардия, гипотензия, головная боль), выраженной артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90–100 мм рт. ст.), кровоизлиянии в мозг, повышении внутричерепного давления, обструктивной кардиомиопатии, закрытоугольной глаукоме.

Контроль за лечением нитратами. О действии нитратов можно судить по уровню АД, измеренного на максимуме действия препарата, и по субъективной переносимости — возможной тахикардии и головной боли, а также по приросту продолжительности и мощности нагрузки при проведении нагрузочных тестов, исчезновении эпизодов депрессии сегмента ST при мониторинге ЭКГ.

10.1.2. Блокаторы β -адренорецепторов и препараты, влияющие на адренергическую систему

Блокаторы β -адренорецепторов. Блокаторы β -адренергических рецепторов в последние годы нашли широкое распространение при лечении ряда терапевтических, в первую очередь сердечно-сосудистых, заболеваний. Основными пока-

заниями к назначению этой группы препаратов являются стенокардия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения ритма сердца.

Различают β -блокаторы кардионеселективные, блокирующие β_1 - и β_2 -адренорецепторы (тимолол, пропранолол, соталол, надолол, окспренолол, алпренолол, пиндолол), и кардиоселективные, имеющие преимущественно β_1 -ингибирующую активность (метопролол, атенолол, ацебутолол, практолол). Некоторые из этих препаратов (окспренолол, алпренолол, пиндолол, ацебутолол, талинолол) обладают симпатомиметической активностью. Это позволяет, хотя и незначительно, расширить сферу применения β -адреноблокаторов, например при брадикардии, у больных бронхиальной астмой.

Практическое значение имеют и некоторые фармакокинетические характеристики β -блокаторов (табл. 10.2), позволяющие в различных клинических ситуациях использовать препараты длительного (бетаксолол, небиволол, надолол, атенолол), среднего (пиндолол) и короткого действия (пропранолол, тимолол, окспренолол, алпренолол, метопролол, ацебутолол) и, следо-

вательно, дифференцированно выбирать препараты в соответствии с имеющейся необходимостью. Фармакокинетические различия во многом обусловлены химическими особенностями препарата и резко отличаются в зависимости от липофильности или гидрофильности соединений. К липофильным препаратам относятся пропранолол, пенбутолол, окспренолол, метопролол, тимолол, пиндолол, ацебутолол, а к гидрофильным — надолол, соталол, атенолол (табл. 10.3).

Терапевтическая эффективность препаратов этой группы при стенокардии обусловлена их способностью блокировать влияние симпатической нервной системы на сердце, что приводит к уменьшению работы сердца и понижению потребления миокардом кислорода.

В результате блокады β -адренорецепторов сердца снижается ЧСС и уменьшается сократительная способность миокарда (хинидиноподобное действие). Это приводит к увеличению объема и конечного диастолического давления в левом желудочке и уменьшению сердечного выброса. Уменьшение сократимости миокарда, торможение центральных адренергических влияний (для препаратов, проникающих через ГЭБ) и антирениновое действие препаратов вызывают

Таблица 10.2

Некоторые показатели фармакокинетики β -адреноблокаторов

Препарат	Абсорбция, % от дозы	Биодоступность, %	Vd , л	Печеночный метаболизм (пресистемный), %	$T_{1/2}$, ч	Активные метаболиты	Орган, заболевание которого изменяет кинетику*
Ацебутол	70	50	3,0	65	3–4	+	Почки
Алпренолол	90	10	3,3	99	2–3	+	Печень, почки
Атенолол	50	50	0,8	10	6–9	–	Почки
Лабеталол	90	33	11,2	95	2–3	–	Печень
Метопролол	95	50	5,6	95	3–4	–	Печень
Надолол	34	34	2,1	–	14–24	–	Почки
Окспренолол	90	40	1,1	95	1–2	–	Печень
Пиндолол	95	87	2,0	60	3–6	–	–
Практолол	95	100	1,6	10	5–13	–	Почки
Пропранолол	90	30	3,6	99	2–3	+	Почки, печень
Соталол	80	80	2,0	25	7–15	–	Почки
Тимолол	90	75	3,5	90	4–5	–	Печень
Талинолол	–	33	–	95	2	–	Печень

Таблица 10.3

Фармакокинетические характеристики липофильных и гидрофильных β -адреноблокаторов

Показатель	Липофильные	Гидрофильные
Абсорбция	Хорошая	Плохая
Пресистемный метаболизм	Выражен	Очень мало
Связь с белками	Высокая	Незначительная или отсутствует
Проникновение через ГЭБ	Умеренное	Очень малое
Путь элиминации	Печеночная биотрансформация	Почечная экскреция
$T_{1/2}$	Короткий	Длительный

снижение систолического, а затем и диастолического давления. Блокада β_2 -рецепторов периферических сосудов способна в начале лечения вызывать повышение ОПСС, которое в дальнейшем нивелируется при включении антиренинового механизма.

Уменьшение автоматизма предсердий и желудочков и снижение АВ- и внутрижелудочковой проводимости позволяют применять β -адреноблокаторы в качестве антиаритмических средств. При использовании β -адреноблокаторов необходимо учитывать и другие реакции организма на их применение, такие как возникновение спазма бронхов и гипергликемия вследствие блокады β_2 -адренорецепторов.

Для практического применения имеют значение следующие фармакологические особенности β -адреноблокаторов: кардиоселективность, наличие симпатомиметической активности, хинидиноподобное действие и продолжительность эффекта от приема препарата.

Кардиоселективные препараты следует предпочесть при лечении больных со стенокардией, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей, поражениями периферических артерий, сахарным диабетом. Препараты, обладающие симпатомиметической активностью, в меньшей степени урежают ЧСС в покое, вызывая отрицательный хронотропный эффект (главным образом, на высоте физической нагрузки), что имеет значение для больных с склонностью к брадикардии.

Необходимо отметить, что кардиоселективность, внутренняя симпатомиметическая активность не оказывают существенного влияния на антиангинальную активность препаратов этой группы. Практически все β -адреноблокаторы

с большими различиями можно использовать для лечения больных со стенокардией, артериальной гипертензией и аритмиями. Ниже приводятся фармакокинетические и фармакодинамические характеристики наиболее широко применяемых β -адреноблокаторов.

Каждому больному дозу β -адреноблокаторов приходится подбирать индивидуально, руководствуясь получаемым клиническим эффектом, изменением ЧСС и уровня АД. Подобранную эффективную дозу при отсутствии побочных эффектов назначают длительное время в качестве поддерживающей терапии. Это возможно благодаря тому, что привыкание к β -адреноблокаторам не наступает. С этой целью предпочтительнее использовать препараты пролонгированного действия.

Неселективные β -адреноблокаторы

Пропранолол — кардионеселективный β -адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности с непродолжительным действием.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Биодоступность таблеток пропранолола после приема внутрь составляет менее 30%, а при использовании малых доз еще меньше. $T_{1/2}$ препарата относительно короток — 2–3 ч. Из-за большой скорости метаболизма препарата при первичном прохождении через печень концентрации его в плазме крови после приема одной и той же дозы могут различаться у разных людей в 7–20 раз. Около 90–95% пропранолола находятся в плазме в связанном с белком состоянии, т. е. в фармакологически неактивном. С мочой элиминируется 90% принятой дозы, в неизменном виде — менее 1%.

На распределение в организме пропранолола и, по-видимому, других β -адреноблокаторов ока-

зывает влияние ряд препаратов (табл. 10.4). В то же время сами β -адреноблокаторы могут изменять метаболизм и фармакокинетику некоторых лекарств (табл. 10.5).

Таблица 10.4

Действие некоторых лекарств на фармакокинетику пропранолола

Препарат	Фармакокинетические последствия для пропранолола
Гидроксид алюминия (гель)	Снижение абсорбции
Метоклопрамид	Отсутствие эффекта
Алкоголь	Снижение скорости абсорбции и клиренса
Гепарин	Снижение уровня в плазме
Галофенат	Снижение плазменной концентрации
Дифенин, фенobarбитал	Повышение клиренса
Алкоголь (острый прием)	То же
Хлорпромазин	Снижение клиренса
Фуросемид	То же
Гидралазин	Снижение пресистемной элиминации
Циметидин	Снижение почечного клиренса

Таблица 10.5

Механизм действия пропранолола на распределение некоторых лекарств

Место приложения действия	Препарат	Фармакокинетические последствия для препарата
Метаболизм (подавления)	Антипирин	Снижение клиренса
	Хлорпромазин	Повышение концентрации
	Теofilлин	Снижение клиренса
Печеночный кровоток	Тироксин	Угнетение превращения в трийодтиронин
	Лидокаин	Снижение системного клиренса

Форма выпуска: таблетки по 10 и 40 мг и ампулы по 1 и 5 мл 0,1% раствора.

Пропранолол назначают внутрь, начиная с небольших доз — 10–20 мг, постепенно (особенно у пожилых лиц и при подозрении на сердечную недостаточность), в течение 2–3 дней доводя суточную дозу до эффективной (160–

180–240–360 мг, в отдельных случаях больше). Учитывая короткий $T_{1/2}$ препарата, для достижения постоянной терапевтической концентрации необходимо принимать пропранолол 4–5 раз в сутки. Лечение может быть длительным.

Следует помнить, что высокие дозы пропранолола могут привести к учащению его побочных эффектов. Для выбора оптимальной дозы необходимо регулярное измерение ЧСС и АД. Отменять препарат рекомендуется постепенно, особенно при длительном приеме либо при использовании больших доз (на 50% дозы в течение 1 нед.), так как резкое прекращение его приема может вызвать синдром отмены: учащение приступов стенокардии, развитие желудочковой тахикардии или инфаркта миокарда, а при артериальной гипертензии — резкий подъем АД.

Карведилол — неселективный адреноблокатор с периферическими вазодилатирующими свойствами за счет блокады α_1 -адренорецепторов.

Фармакокинетика. После приема внутрь быстро и почти полностью абсорбируется, биодоступность составляет 25%, с белками плазмы крови связывается до 99% препарата. Пик концентрации карведилола в крови после приема внутрь достигается через 1 ч. Карведилол метаболизируется в печени (имеет эффект первичного прохождения через печень). Метаболиты обладают выраженным антиоксидантным и адреноблокирующим свойствами. У больных с нарушением функции печени биодоступность может возрастать до 80%. $T_{1/2}$ составляет 6–10 ч. Выводится в основном с желчью.

Карведилол назначают в начальной дозе по 6,25–12,5 мг 2 раза в сутки, которую увеличивают до 25 мг 2 раза в сутки (при необходимости — до 50 мг 2 раза в сутки).

Взаимодействие. Повышает концентрацию дигоксина в сыворотке крови. Фенobarбитал, рифампицин ускоряют метаболизм и снижают концентрацию карведилола в плазме крови. Ингибиторы микросомного окисления (циметидин) усиливают гипотензивный эффект.

Надолол — неселективный β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности. Отличается от

остальных препаратов этой группы длительным действием и способностью улучшать функцию почек. Надолол обладает более выраженной антиангинальной активностью, чем пропранолол. Оказывает меньшее кардиодепрессивное действие, возможно, из-за отсутствия мембраностабилизирующей активности.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Абсорбируется в среднем около 30% принятой внутрь дозы препарата. Прием пищи не влияет на его абсорбцию. Препарат мало растворим в липидах. Только 18–21% его дозы связывается с белками плазмы. Пик концентрации надолола в крови после приема внутрь достигается через 3–4 ч. $T_{1/2}$ — от 14 до 24 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки при лечении больных как со стенокардией, так и артериальной гипертензией. Надолол не метаболизируется в организме человека. Этим объясняется длительный $T_{1/2}$ препарата и бо́льшая по сравнению с другими β -адреноблокаторами продолжительность фармакологических эффектов. Надолол выводится почками и кишечником в неизмененном виде. Полное выведение достигается только через 4 дня после однократно принятой дозы.

Надолол назначают по 40–240 мг 1 раз в сутки. Стабильный уровень его концентрации в крови достигается через 6–9 дней приема. Выпускается в таблетках.

Оксспренолол — кардионеселективный β -адреноблокатор короткого действия с собственной симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим эффектом. Инотропное и хронотропное действие окспренолола менее выраженное, чем у пропранолола.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Окспренолол хорошо абсорбируется из ЖКТ, умеренно растворим в липидах. В плазме крови 80% препарата находятся в связанном с белком виде. Его $T_{1/2}$ составляет 1–2 ч. Выводится почками.

П р и м е н е н и е. Выпускается в таблетках по 20 и 40 мг. Назначают по 160–240 мг/сут в 4 приема. Окспренолол может применяться при вегетососудистой дистонии с гипертоническим синдромом.

Пиндолол является неселективным блоатором β -адренорецепторов с симпатомиметической активностью.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Пиндолол хорошо всасывается при приеме внутрь. Через 2 ч достигается его максимальная концентрация в крови. Отличается высокой биодоступностью. $T_{1/2}$ составляет 3–6 ч, β -блокирующий эффект сохраняется в течение 8 ч. С белком соединяется около 57% принятой дозы. С мочой выделяется 80% препарата (40% в неизмененном виде), метаболиты его представлены в виде глюкуронидов и сульфатированных соединений. Недостаточность функции почек существенно не меняет констант элиминации и $T_{1/2}$. Препарат проникает через ГЭБ и плаценту. Совместим с диуретиками, антиадренергическими препаратами, метилдопой, резерпином, барбитуратами, наперстянкой. По блокирующему действию 2 мг пиндолола эквивалентны 40 мг пропранолола.

П р и м е н е н и е. Пиндолол применяют по 5 мг 3–4 раза в день, а в тяжелых случаях — по 10 мг 3 раза в сутки. При необходимости препарат можно вводить внутривенно капельно по 0,4 мг; максимальная доза при внутривенном введении составляет 1–2 мг.

Препарат вызывает менее выраженный отрицательный инотропный эффект в покое, чем пропранолол. Он слабее, чем другие неселективные β -адреноблокаторы, влияет на β_2 -адренорецепторы и поэтому более безопасен при бронхоспазме и сахарном диабете.

При артериальной гипертензии гипотензивный эффект пиндолола ниже, чем у пропранолола: начало действия — через неделю, максимальный эффект — через 4–6 нед. Имеется фиксированная комбинация вискена с диуретиком бринальдиксом (вискальдикс).

Кардиоселективные β -адреноблокаторы

Атенолол — селективный β_1 -адреноблокатор, не обладающий собственной симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Абсорбируется приблизительно на 50% из ЖКТ. Пик плазменной концентрации между 2 и 4 ч. Незначительно или вообще не метаболизируется в печени и элиминируется преимущественно почками. Приблизительно 6–16% связываются с белками плазмы. $T_{1/2}$ пероральной формы составля-

ет приблизительно 6–9 ч как при разовом, так и длительном применении.

При внутривенном введении пик плазменной концентрации достигается к 5-й минуте, а выведение из плазмы наступает уже к 7 ч. При нарушении почечной функции необходима коррекция дозы при клиренсе креатинина менее 35 мл/мин. После приема внутрь снижение сердечного выброса наступает уже через 1 ч, максимальный эффект между 2 и 4 ч, продолжительность не менее 24 ч. Гипотензивный эффект, как и для всех β -адреноблокаторов, не коррелирует с уровнем в плазме и развивается после постоянного приема в течение нескольких недель.

Выраженный бронхообструктивный синдром является противопоказанием для назначения атенолола, поскольку селективность не является абсолютной, однако при необходимости возможно применение небольших доз. Гипогликемические состояния при лабильном сахарном диабете и клинические проявления тиреотоксикоза могут маскироваться атенололом.

При артериальной гипертензии начальная доза составляет 50 мг 1 раз в день, при отсутствии оптимального эффекта рекомендуют проводить комбинированную терапию с диуретиками или антагонистами кальция. При стенокардии напряжения начальная доза 50 мг 1 раз в день может быть увеличена до 100–400 мг в день.

У пожилых или при наличии хронической почечной недостаточности (ХПН) рекомендуют коррекцию дозы при падении клубочковой фильтрации ниже клиренса креатинина 35 мл/мин.

Бетаксол — селективный β_1 -адреноблокатор, обладающий большой продолжительностью действия.

Фармакокинетика. Абсорбируется полностью, связь с белками плазмы крови составляет 50%, биодоступность — 80–90%. Растворимость в жирах умеренная. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 2–4 ч. Метаболизируется печенью, более 80% выводятся почками. $T_{1/2}$ составляет 14–22 ч, при нарушении функции почек удваивается (необходимо снижение доз).

Бетаксол назначают в дозе 10–20 мг 1 раз в сутки (у пожилых начальную дозу следует

уменьшить до 5–10 мг). При необходимости возможно увеличение дозы до 40 мг 1 раз в сутки.

Бисопролол является селективным блокатором β_1 -адренорецепторов.

Фармакодинамика. β_1 -селективность бисопролола подтверждена в различных работах на здоровых добровольцах, на клеточном уровне. Если принять отношение β_1 - к β_2 -активности пропранолола за единицу, то селективность бисопролола равна 12,2, метопролола — 9,0, ацебутолола — 6,2.

Однократный прием бисопролола в дозе 10, 20, 40 мг достоверно снижал ЧСС, систолическое и диастолическое АД через 24 ч у больных артериальной гипертензией. Суточное мониторирование подтвердило гипотензивную эффективность бисопролола в дозе 10 мг у больных с артериальной гипертензией. Бисопролол не обладает внутренней симпатомиметической активностью и местноанестезирующими свойствами. У здоровых лиц бисопролол не влияет на легочную функцию, а у больных с бронхиальной астмой снижает дыхательный объем. У здоровых и больных сахарным диабетом типа 2 бисопролол не влияет на углеводный обмен.

Бисопролол отличается длительностью действия и по своей активности близок к метопрололу и атенололу. После однократного приема у здоровых бисопролола в дозе 5 и 10 мг/сут внутрь через 24 ч отмечено снижение прироста ЧСС на 7 и 10% соответственно, а после применения атенолола в дозе 50 и 100 мг — на 6 и 4%.

Фармакокинетика. Биодоступность бисопролола при приеме внутрь 90%. После приема 10 мг препарата пик концентрации (36–78 мкг/мл) наблюдается через 3 ч. Обладает высоким объемом распределения в органах и тканях, не проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. На 30% связывается с плазменными белками. Около 10% подвергаются метаболизму первичного прохождения через печень. Элиминируется на 50% почками в неизменном виде и печенью после преобразования в три неактивных метаболита путем О-деалкилирования и окисления. $T_{1/2}$ равен 9–12 ч, а у больных с ХПН и циррозом печени увеличивается до 18 и 13 ч. Связь между

концентрацией препарата в плазме и гемодинамическим эффектом, а также β_1 -блокадой прослеживается в динамике концентрации от 11 до 78 мкг/л.

Обычная пероральная доза для мягкой и умеренной артериальной гипертензии, стабильной стенокардии напряжения, а также целевая доза при ХСН составляет 10 мг, максимальная — 20 мг. У больных с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин доза не должна превышать 10 мг.

Взаимодействие. Взаимодействие играет роль, когда другой препарат подавляет микросомный метаболизм, что может привести к повышению концентрации бисопролола в крови.

Побочные действия и осложнения характерны для всех β_1 -адреноблокаторов (головкружение, головная боль, утомляемость, брадикардия, тошнота, диспноэ, нарушение сна, отеки ног, нарушения потенции), но выраженность их невелика.

Метопролол относится к селективным блокаторам β -адренергических рецепторов.

Фармакокинетика. Биодоступность метопролола составляет 50%. $T_{1/2}$ равен 3–4 ч. Препарат подвергается интенсивному пресистемному метаболизму в результате первичного прохождения через печень. С белками плазмы крови связывается лишь около 12% препарата. Средняя терапевтическая концентрация в крови составляет 50–100 мг/мл. Метопролол быстро распределяется в тканях, проникает через ГЭБ, обнаруживается в грудном молоке в более высокой концентрации, чем в плазме. Метопролол активно метаболизируется, и 5–10% его в неизменном виде выводятся с мочой; два крупных метаболита обладают β -адреноблокирующей активностью.

β -адреноблокирующая эффективность препарата линейно зависит от дозы и прямо пропорциональна его концентрации в крови. При почечной недостаточности аккумуляции препарата в организме не происходит, а у больных циррозом печени метаболизм его замедляется. Гипотензивный эффект метопролола наступает быстро: систолическое АД снижается через 15 мин, максимально — через 2 ч, и эффект продолжается в течение 6 ч. Диастолическое АД

стабильно снижается через несколько недель регулярного приема препарата.

Метопролол используют при артериальной гипертензии и стенокардии по 50–100 мг 2–3 раза в сутки, хотя для лечения применяют и дозы до 450 мг/сут.

Существуют лекарственные формы метопролола пролонгированного действия. Эти препараты принимают 1 раз в сутки. Особое показание для метопролола сукцината пролонгированного действия — ХСН, при которой целевая доза составляет 200 мг 1 раз в сутки.

Небиволол — β -адреноблокатор с высокой кардиоселективностью и периферическим вазодилатирующим действием за счет прямой стимуляции синтеза оксида азота в эндотелии сосудов.

Фармакокинетика. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание. Биодоступность составляет 12% у лиц с быстрым метаболизмом (эффект первичного прохождения) и почти полная — у лиц с медленным. Связь с белками плазмы 98%. Метаболизируется в печени путем алициклического и ароматического гидроксирования и частичного N-деалкилирования. В среднем $T_{1/2}$ гидроксиметаболитов составляет 24 ч, энантиомеров 10 ч и зависит от скорости метаболизма. Выводится почками (38%), кишечником (48%).

Принимается независимо от приема пищи. Начальная доза 1,25 (при ХСН) — 5 мг 1 раз в сутки. При хорошей переносимости постепенное увеличение до 10 мг 1 раз в сутки.

Взаимодействие. Индукторы микросомного окисления (рифампицин, барбитураты) снижают, а ингибиторы (циметидин) повышают концентрацию в плазме.

Талинолол — кардиоселективный β -адреноблокатор короткого действия с собственной симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью. Наряду с умеренным отрицательным инотропным и хронотропным эффектом он слабо влияет на периферические и легочные сосуды и не влияет на β_2 -рецепторы бронхиальной системы. Оказывает гипотензивное действие без ортостатической гипотензии, причем снижает систолическое и диастолическое АД. Применяется как антиаритмический

препарат при синусовой тахикардии, наджелудочковых и желудочковых нарушениях ритма.

После приема внутрь талинолол абсорбируется из кишечника на 75%. Его $T_{1/2}$ составляет 2 ч.

Назначают по 50–150 мг 3–4 раза в день.

Ацебутолол характеризуется кардиоселективной β_1 -блокирующей активностью, собственным симпатомиметическим действием, мембраностабилизирующими свойствами, которые в совокупности обеспечивают снижение повышенного систолического АД и нормализацию активности ренина в плазме крови при поддержании ЧСС и минутного объема сердца. При этом отсутствует бронхосуживающий эффект и влияние на кровоток в периферических сосудах. Препарат вызывает нарушение углеводного и липидного метаболизма и обладает также антиаритмическим свойством.

При приеме внутрь 90% ацебутолола всасываются в ЖКТ: пик концентрации препарата в плазме крови наступает через 2–3 ч. Препарат метаболизируется в печени до N-ацетил-производного — диацетолола, который обладает свойствами β -адреноблокаторов. Пик концентрации метаболита в плазме крови достигается через 4 ч.

Связь с белками плазмы составляет для ацебутолола 9–11%, а для диацетолола — 6–9%, $T_{1/2}$ равен примерно 13 ч, а для диацетолола — 16 ч. 47% введенного ацебутолола выводятся с мочой в неизменном виде и в виде диацетолола; более 50% введенного препарата выводятся через ЖКТ.

У лиц с нарушенной функцией почек $T_{1/2}$ ацебутолола не изменен, однако для диацетолола увеличен. Снижено также выведение препарата с мочой.

Ацебутолол проникает через плацентарный барьер и в молоко кормящих матерей.

Применяют при артериальной гипертензии, ИБС, аритмиях.

Резкая отмена препарата может (хотя и редко) вызывать аритмию и острую коронарную недостаточность. Отмену ацебутолола следует проводить постепенно, снижая дозу в течение 2 нед. или более.

Средняя суточная доза ацебутолола при артериальной гипертензии составляет 400 мг

и максимальная — 800 мг. Допустим прием дозы 400 мг 1 раз в сутки утром или разделение ее на два приема. При других показаниях (хроническая ИБС, аритмии сердца) суточная доза составляет от 400 до 800 мг.

Побочные действия β -адреноблокаторов. При лечении β -адреноблокаторами могут наблюдаться брадикардии, артериальная гипотензия, усиление левожелудочковой недостаточности, обострение бронхиальной астмы, АВ-блокада различной степени, усиление синдрома Рейно и перемежающейся хромоты (вследствие изменения периферического артериального кровотока), гиперлипидемия, нарушения толерантности к углеводам, в редких случаях — нарушение половой функции. При их приеме возможны сонливость, головокружения, снижение быстроты реакции, слабость, депрессия.

Противопоказания к β -адреноблокаторам. Данные препараты не следует применять при выраженной брадикардии (менее 50 уд./мин), выраженной артериальной гипотензии (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.), тяжелой обструктивной дыхательной недостаточности, синдроме слабости синусового узла, выраженных нарушениях АВ-проводимости (если не имплантирован искусственный водитель ритма сердца). Относительными противопоказаниями являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма в анамнезе, сахарный диабет в стадии декомпенсации, нарушения периферического кровообращения, декомпенсированная сердечная недостаточность, беременность.

Методы контроля за терапией β -адреноблокаторами. Исходя из возможных побочных эффектов β -адреноблокаторов, лечение необходимо проводить под контролем следующих показателей. ЧСС, измеренная через 2 ч после приема очередной дозы, не должна быть меньше 50–55 уд./мин (у больных с тяжелой стенокардией, которые хорошо переносят лечение β -адреноблокаторами, допустимы и более низкие значения ЧСС). Снижение АД контролируется появлением субъективных симптомов: головокружение, общая слабость, головная боль — или непосредственным измерением АД.

Удлинение интервала $P-Q$ на ЭКГ указывает на возникшие нарушения АВ-проводимости. Необходимо тщательно следить, не появились ли одышка, влажные хрипы в легких, или контролировать сократительную функцию сердца с помощью эхокардиографии. При их появлении необходимо уменьшить дозировку или отменить препарат, добавить диуретики и ИАПФ, что позволит предупредить прогрессирование левожелудочковой недостаточности.

Взаимодействие β -адреноблокаторов с другими лекарственными препаратами (табл. 10.6). При совместном назначении β -адреноблокаторов с резерпином или клонидином отмечается усиление брадикардии. Средства для внутривенного наркоза повышают отрицательное инотропное, гипотензивное и бронхоспастическое действие β -адреноблокаторов, что в ряде случаев требует отмены препарата при оперативном лечении. Диуретики могут

усиливать токсичность β -адреноблокаторов и их побочные эффекты (бронхоспазм, сердечная недостаточность). При возникновении гипокалиемии под влиянием диуретиков ослабляется антиаритмический эффект β -адреноблокаторов. Сердечные гликозиды могут потенцировать возникновение брадиаритмий и нарушений проводимости сердца. Антикоагулянты и кортикостероиды усиливают антиаритмический эффект β -адреноблокаторов. Сами β -адреноблокаторы устраняют некоторые побочные действия периферических вазодилататоров (в частности, тахикардию) и усиливают антиаритмическую активность хинидина.

Несмотря на возможное потенцирование нежелательных эффектов β -адреноблокаторов такими препаратами, как диуретики, сердечные гликозиды и некоторые другие, их комбинированное применение не исключается, а проводится под более тщательным контролем.

Таблица 10.6

Взаимодействие лекарственных средств с β -адреноблокаторами

Препарат	Возможные эффекты	Меры предосторожности
Верапамил	Брадикардия, гипотензия, снижение сократимости миокарда, АВ-блокада	Использовать с осторожностью
Клонидин	Повышение АД после отмены клонидина, усиление брадикардии	Наблюдать за гипертензивной реакцией. Отменять β -адреноблокаторы раньше, чем клонидин
Сердечные гликозиды	Брадикардия, нарушения проводимости	Наблюдать за реакцией пациента. Возможен болевой приступ у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка
Эпинефрин (адреналин)	Артериальная гипертензия, брадикардия	Назначать эпинефрин осторожно. Использовать только кардиоселективные β -адреноблокаторы
Глюкагон	Ингибирование гипергликемического эффекта	Контроль за содержанием глюкозы в крови
Изопроterenол	Взаимное ингибирование	Избегать совместного применения или предпочитать кардиоселективные β -адреноблокаторы
Ингибиторы МАО	Точно неизвестны	Неизвестны
Фенотиазины	Усиление гипотензивного эффекта β -адреноблокаторов	Наблюдать за измененной реакцией, особенно при высших дозах фенотиазина
Хинидин	Усиление отрицательного инотропного действия на сердце	Следить за сократимостью и проводимостью сердца
Резерпин	Чрезмерная симпатическая блокада, брадикардия	—
Фенитоин	Усиление сердечных депрессивных эффектов	Назначать внутривенно фенитоин с большой осторожностью больным, получающим β -адреноблокаторы
Тубокурарин	Изменение нейромышечного проведения	Наблюдать за реакцией хирургических больных, особенно при больших дозах пропранолола и других β -адреноблокаторов

10.1.3. Антагонисты кальция

Антагонисты кальция блокируют кальциевые каналы. Кальциевые каналы имеются в синоатриальных и АВ-путях, волокнах Пуркинью, миофибриллах миокарда, гладкомышечных клетках сосудов, скелетных мышцах. Антагонисты кальция представляют собой разные химические соединения. В одну группу входят производные папаверина (верапамил); другую, более многочисленную, группу представляют производные дигидропиридина (нифедипин, нитрендипин, нимодипин, фелодипин, никардипин и др.). К препаратам группы пиперазина относят лидофлазин, циннаризин, флунаризин. Дилтиазем принадлежит к производным бензотиазепина.

Вазодилатирующие свойства наиболее выражены у производных дигидропиридина (табл. 10.7).

Антиангинальный эффект антагонистов кальция связан как с их прямым действием на миокард и коронарные сосуды, так и с влиянием на периферическую гемодинамику. Антагонисты кальция блокируют поступление ионов кальция в клетку, снижают превращение связанной с фосфатами энергии в механическую работу, уменьшая таким образом способность миокарда развивать механическое напряжение, а следовательно, и снижая его сократимость. Действие этих средств на стенку коронарных сосудов ведет к их расширению (антиспастический эффект) и увеличению коронарного кровотока, а влияние на периферические артерии — к системной арте-

риальной дилатации, снижению ОПСС и систолического АД. Благодаря этому увеличивается снабжение миокарда кислородом при снижении потребности в нем (рис. 10.3). Блокада метаболизма кальция в клетке приводит к угнетению агрегации тромбоцитов, обусловленному нарушением синтеза проагрегантных простагландинов. Имеются данные об антиатерогенных свойствах антагонистов кальция, полученные в исследованиях в культуре тканей человеческой аорты и в последнее время в клинике.

Из экстракардиальных эффектов наиболее важным является способность некоторых антагонистов кальция снижать давление в легочной артерии и вызывать дилатацию бронхов. Однако место антагонистов кальция в терапии бронхолегочных заболеваний требует дальнейшего изучения. Описано положительное влияние антагонистов кальция на мозговое кровообращение у больных атеросклерозом артерий головного мозга и перенесших инсульт. Антагонисты кальция обладают также антиаритмическими свойствами.

Различают антагонисты кальция I и II поколения. К антагонистам кальция I поколения относят верапамил, нифедипин, дилтиазем. Особенности препаратов I поколения являются: относительно короткая продолжительность действия; присущее им и обычно нежелательное отрицательное инотропное действие; в некоторых случаях — значительное угнетение АВ-проводения, что при определенных условиях исключает

Таблица 10.7

Селективность воздействия и тканевая специфичность антагонистов кальция

Препарат	Миокард	Сосудистая стенка	Проводящая система	Скелетные мышцы
Верапамил	+	+	+	—
Дилтиазем	+	+	+	—
Нифедипин	+	++	—	—
Нитрендипин	+	+++	—	—
Нисолдипин	+	++++	—	—
Нимодипин	+	++++	—	—
Фелодипин	+	++++	—	—
Амлодипин	+	++++	—	—
Исрадипин	+	++++	—	—

Примечание: «+» — наличие эффекта; «++» — умеренный эффект; «+++» — выраженный эффект; «—» — отсутствие эффекта.

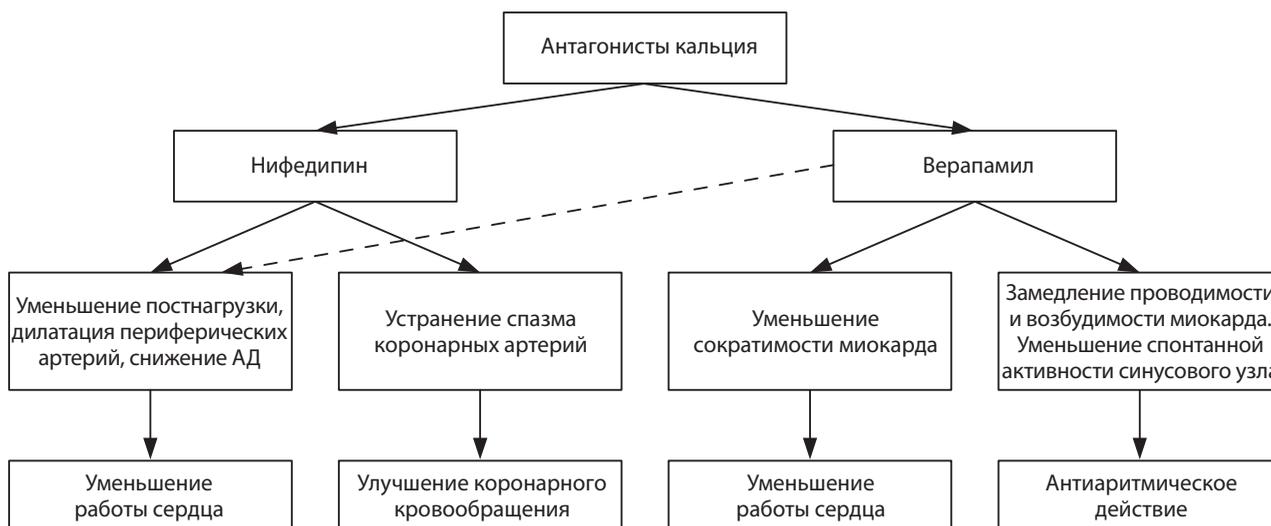


Рис. 10.3. Механизм действия антагонистов кальция

ет их применение. Кроме того, препараты этой группы не обладают селективной тканевой специфичностью. Например, нифедипин является мощным, но общим артериальным вазодилататором и, следовательно, не может быть применен для воздействия на определенное сосудистое ложе, такое как коронарная или церебральная циркуляция. Верапамил воздействует в одинаковой мере на миокард, сосуды и АВ-проводящую систему, а дилтиазем обладает свойствами расширять артериолы, но также действует на миокард и проводящую ткань.

Нифедипин — активный системный артериоларный дилататор, вызывающий лишь незначительный негативный инотропный эффект и практически не имеющий антиаритмических свойств. В результате расширения периферических артерий снижается АД, что вызывает незначительное рефлекторное учащение сердечных сокращений. Кроме того, он блокирует агрегацию тромбоцитов. Препарат применяют для профилактики приступов стенокардии напряжения, а также при вариантной (вазоспастической) стенокардии покоя благодаря его способности устранять спазм.

Фармакокинетика. С белками плазмы крови связывается около 90% принятой дозы нифедипина. Однако он значительно менее липофилен и в меньшей степени, чем верапамил,

проникает в ткани. При внутривенном введении $T_{1/2}$ составляет 3,6 ч, объем распределения — 3,9 л/кг, а плазменный клиренс — 0,9 л/мин, постоянная концентрация — 17 нг/мл. Нифедипин полностью метаболизируется в печени и выводится с мочой исключительно в виде неактивных метаболитов. Индивидуальные различия в скорости абсорбции определяются интенсивным эффектом первичного прохождения через печень. Печеночное экстракционное отношение для нифедипина меньше, чем для верапамила (около 50%). Тотальный клиренс препарата — 0,5 л/кг/ч (от 0,4 до 0,6).

При приеме нифедипина внутрь препарат всасывается полностью. Биодоступность всех лекарственных форм составляет 40–60%. Время наступления максимума концентрации в плазме зависит от лекарственной формы.

В случае приема нифедипина внутрь в виде быстрорастворимых препаратов (адалат в капсулах, нификард в капсулах) $T_{1/2}$ близок к таковому при внутривенном введении. Для этой лекарственной формы средний терапевтический уровень в крови равен 30 нг/мл. Выявлена связь между концентрацией нифедипина в крови и гемодинамическим эффектом. Начало действия нифедипина при приеме капсул внутрь наступает через 30–60 мин. Гемодинамический эффект продолжается от 4 до 6 ч (в среднем 6,5 ч). Раз-

жевание препарата ускоряет начало его действия. Эффект при сублингвальном применении наступает через 5–10 мин, достигая максимума через 15–45 мин. Антиангинальный эффект несколько уступает действию нитроглицерина.

Внутри назначают по 10–20 мг 3–4 раза в день в капсулах и в обычных таблетках, под язык — 10 мг с учетом индивидуальной переносимости. При неэффективности дозу препарата увеличивают до 20 мг 4 раза в сутки. Нифедипин в дозе 10 мг под язык приводит к снижению АД в течение 20–60 мин. При артериальной гипертензии среднетяжелого течения доза препарата составляет обычно по 20 мг 3 раза в сутки.

Нифедипин можно также вводить внутривенно: 0,2 мг медленно капельно либо с помощью специальной дозирующей системы. Внутривенное введение используют для лечения больных с вазоспастической стенокардией, во время и после коронарной ангиопластики и операции аортокоронарного шунтирования.

У детей, страдающих артериальной гипертензией, доза нифедипина колеблется от 0,25 до 0,5 мг/кг массы тела на прием, а у детей с гипертрофической кардиомиопатией начальная доза составляет 0,6 мг/кг/сут и в последующем повышается до 0,9 мг/кг/сут.

У пожилых больных снижен метаболизм нифедипина при первичном прохождении через печень; вследствие этого $T_{1/2}$ препарата у них вдвое длиннее, чем у молодых пациентов. Эти различия, а также вероятность уменьшения церебрального кровотока из-за резкой периферической вазодилатации определяют начальную дозу нифедипина у пожилых в 5 мг. У препаратов с замедленным высвобождением $T_{1/2}$ у пожилых также увеличивается в 1,5 раза, поэтому принимать эти препараты им следует в дозе от 20 до 60 мг 1 раз в сутки. У больных циррозом печени $T_{1/2}$ увеличивается вследствие снижения активности фармакометаболизирующих ферментов, уменьшения печеночного кровотока и гипопроteinемии (повышение свободной фракции препарата в крови). Это диктует необходимость уменьшения суточной дозы препарата. ХПН, сеансы проведения гемодиализа и перитонеального диализа не влияют на фармакокинетику нифедипина.

Лекарственные взаимодействия. Нифедипин влияет на фармакокинетику других лекарств, изменяя их метаболизм в печени. Так, описано, что при сочетании нифедипина с пропранололом повышается биодоступность последнего из-за подавления метаболических превращений β -адреноблокаторов при первичном прохождении через печень. Нифедипин может привести к повышению концентрации дигоксина. Ингибитор метаболизма циметидин, а также дилтиазем повышают концентрации нифедипина в крови.

Верапамил относится к производным фенилалкаламинов, оказывает не только вазодилатирующее, но и выраженное отрицательное инотропное действие и урежает ЧСС. АД под влиянием препарата в обычных дозах снижается незначительно. Существенно подавляется проводимость по АВ-соединению и автоматизм синусового узла. Это позволяет применять препарат для лечения суправентрикулярных нарушений сердечного ритма. Верапамил является препаратом выбора для лечения стенокардии вазоспастического генеза (стенокардия Принцметала). Он обладает высокой эффективностью и при стенокардии напряжения, а также при сочетании стенокардии с суправентрикулярными нарушениями ритма.

При внутривенном введении максимальный гипотензивный эффект развивается через 5 мин, пик депрессии АВ-проведения наступает через 10–15 мин и длится в течение 6 ч. При приеме препарата внутрь действие начинается через 1–2 ч и совпадает с максимумом концентрации в крови.

Фармакокинетика. Несмотря на хорошую абсорбцию из ЖКТ при приеме внутрь (до 95%) биодоступность препарата низка и составляет 10–20%. Это объясняют высокой степенью связывания препарата с белками плазмы (α_1 -кислым гликопротеидом и альбумином в среднем 90%), а также интенсивным метаболизмом при первичном прохождении через печень. Верапамил быстро метаболизируется в печени путем N-деалкилирования и O-деметиления, распадаясь на несколько метаболитов. Накопление основного препарата и его метаболитов в организме объясняет усиление эффективности при

курсовом приеме верапамила. Наибольшее значение среди метаболитов имеет норверапамил, так как только он обладает гемодинамическими свойствами (примерно 22% вазодилатирующая активность по сравнению с верапамилем). $T_{1/2}$ верапамила — около 5 ч. Действие верапамила после приема внутрь начинается через 1 ч, достигает максимума через 2 ч и продолжается до 6 ч. При внутривенном болюсном введении действие препарата начинается через 3–5 мин. Однако уже через 10–20 мин оно заканчивается, что отражает высокий уровень его метаболизма при первичном прохождении через печень. Выводится верапамил главным образом почками (70% дозы). Его метаболиты выводятся почками и ЖКТ. При длительном применении верапамила его клиренс снижается в 2 раза, а $T_{1/2}$ увеличивается в 1,5 раза, что обусловлено угнетением ферментных систем печени, метаболизирующих верапамил. Терапевтическая концентрация верапамила в крови — 100 нг/мл, в слюне — 80 нг/мл. Выявлена отчетливая связь между концентрацией основного вещества и его метаболита в крови и его антиангинальным эффектом. Толерантности к верапамилу не возникает.

Внутрь препарат назначают по 80–120 мг 3–4 раза в день, максимально — до 720 мг/сут. Внутривенно его вводят по 5–10 мг болюсом для лечения суправентрикулярных аритмий.

Терапевтической концентрации в крови, необходимой для купирования тахикардий (150 нг/мл), можно достичь путем инфузии 10 мг верапамила в течение 2 мин или инфузией препарата в дозе 0,375 мг/мин за 30 мин с последующим продолжительным вливанием по 125 мг/мин.

Следует отметить, что суточные дозы верапамила (от 160 до 960 мг/сут) отличаются от индивидуума к индивидууму, что объясняют индивидуальными различиями в фармакокинетике. При длительном применении препарата вследствие угнетения его метаболизма в печени и накопления норверапамила «корректные» (т. е. безопасные) дозы верапамила составляют по 160 мг 2–3 раза в сутки.

У детей для длительного лечения используют суточные дозы от 0,4 до 2,9 мг/кг (в среднем 1,36 мг/кг). Они обеспечивают эффективное

лечение и профилактику суправентрикулярной тахикардии; при этом концентрация верапамила в крови составляет 248 нг/мл, норверапамила — 64 нг/мл. Следует помнить, что у детей $T_{1/2}$ укорачивается с возрастом.

Пожилым больным назначают более низкие дозы верапамила из-за уменьшения скорости метаболизма, печеночного кровотока и более низкой (на 25%) терапевтической концентрации препарата в крови.

У больных циррозом печени увеличен $T_{1/2}$ и объем распределения, а тотальный клиренс препарата снижен. Существует мнение, что точная доза верапамила у таких больных должна быть на 20% меньше, чем у пациентов с нормальной функцией печени.

Производные фенилалкиламинов II поколения (анипамил, фалипамил, галлопамил, тиапамил) также нашли применение в клинике.

Циннаризин относится к антагонистам кальция группы В, блокирующим вход кальция в клетку лишь на 60–70%. Они используются преимущественно в неврологической клинике, у больных с цереброваскулярной недостаточностью.

Дилтиазем — производное бензотиазепина — является новым типом антагонистов кальция. Препарат ингибирует поступление кальция в клетки гладкой мускулатуры, блокируя медленные кальциевые каналы. Это вызывает дилатацию артериол, в особенности коллатеральных коронарных сосудов, благодаря чему увеличивается коронарное кровообращение. Отмечается также некоторое возрастание почечного кровотока. Дилтиазем уменьшает агрегацию тромбоцитов, что следует учитывать при его применении. По данным клинических тестов, дилтиазем уменьшает потребность сердечной мышцы в кислороде и отодвигает начало ишемической боли.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Принятый перорально дилтиазем всасывается почти полностью. Из-за особенностей метаболизма его биодоступность равна приблизительно 45% (см. табл. 10.9). Около 80% дилтиазема находятся в плазме в связанном виде, но только 40% связаны с альбумином. Поэтому дигоксин, гидрохлортиазид, пропранолол, салициловая кислота, варфарин не оказывают никакого влияния на концентрацию свободного дилтиазема в плазме

крови. $T_{1/2}$ составляет около 3 ч. Дилтиазем почти полностью метаболизируется с появлением активного метаболита — дезацетилдилтиазема, и только 0,1–4% его выделяется в неизменном виде. Гемодинамический эффект хорошо коррелирует с концентрацией дилтиазема в плазме.

Препарат применяют при стенокардии, стенокардии Принцметала, различных формах артериальной гипертензии.

По фармакологическому эффекту дилтиазем занимает промежуточное положение между нифедипином и верапамиллом. Он угнетает функцию синусового узла и АВ-проводимость в меньшей мере, чем верапамил, а АД снижает меньше, чем нифедипин.

Приема одной дозы дилтиазема (90 мг) достаточно, чтобы увеличить толерантность больного, страдающего стенокардией, к нагрузке, однако этот эффект дилтиазема проявляется медленнее, чем после приема нитроглицерина сублингвально.

Выпускается в таблетках по 30, 60, 90 и 120 мг. Лечение дилтиаземом в индивидуально подобранной дозе (180–360 мг/сут) или по 60–120 мг 3 раза в сутки в течение нескольких недель уменьшает возможность появления боли при нагрузке и снижает потребность в нитроглицерине.

При стенокардии Принцметала большинство больных чувствуют значительное улучшение после двухнедельного лечения дилтиаземом. Благоприятный эффект, полученный после кратковременного лечения, сохраняется и при длительном приеме препарата.

Воздействие дилтиазема на периферическое кровообращение зависит, в частности, от тонуса кровеносных сосудов. Как правило, препарат не влияет на нормальное АД, в большинстве случаев снижает повышенное давление, притом как систолическое, так и диастолическое. Совместное применение тиазидных диуретиков потенцирует гипотензивный эффект дилтиазема.

Препарат нельзя применять при кардиогенном шоке, сердечной недостаточности, синдроме слабости синусового узла, нарушении АВ-проводимости, брадикардии. Не рекомендуется принимать дилтиазем во время беременности и кормления грудью.

Недостатком антагонистов кальция I поколения — верапамила, нифедипина и дилтиазема — является короткая продолжительность действия ($T_{1/2}$ не более 3 ч), что требует 3–4-кратного приема в течение суток. Прием антагонистов кальция короткого действия сопровождается большим размахом терапевтической концентрации препаратов в плазме, вызывающим пики и спады, и неустойчивостью вазодилатирующего эффекта. Известно, что все побочные эффекты антагонистов кальция дозозависимы и проявляются на максимуме концентрации. При таком режиме дозирования они плохо переносятся и зачастую больные прекращают их прием, особенно препаратов группы дигидропиридинов.

Для решения этих проблем создаются препараты антагонистов кальция II поколения, к которым относятся наряду с новыми лекарственными формами препаратов, производных первых антагонистов кальция, и новые производные дигидропиридинов, бензотиазепина, фенилалкиламинов.

Это новые лекарственные формы с замедленным высвобождением лекарственного вещества, обуславливающим пролонгированность действия, с одной стороны, и постоянство терапевтической концентрации — с другой.

Новые лекарственные формы представляют собой:

- 1) лекарственные формы с замедленным высвобождением препарата — *retard* или *slow-release* — в виде таблеток и капсул;
- 2) лекарственные формы с двухфазным высвобождением препарата — *rapid-retard*;
- 3) лекарственные терапевтические системы 24-часового действия.

Ретардированные таблетки обычно представляют собой микрогранулы, содержащие препарат, окруженные матричной биополимерной основой. Сформированные по принципу «бутерброта», в них послойно растворяются основа или микрогранула, высвобождая очередную дозу препарата. Это обеспечивает пролонгированность действия.

Лекарственная форма может быть представлена в виде растворимой капсулы, содержащей гранулы или микрогранулы препарата на полимерной основе.

Сравнительная фармакокинетика простых и пролонгированных лекарственных форм антагонистов кальция I поколения представлена в табл. 10.8 и 10.9.

Фармакокинетически ретардированные лекарственные формы отличаются:

- замедлением скорости нарастания концентрации в плазме: если для обычных лекарственных форм антагонистов кальция начало действия наблюдается в течение 1 ч, то для ретардированных — через 2–3 ч;
- увеличивается время достижения максимальной концентрации (T_{max}), составляя соответственно 2 и 5 ч;
- ввиду длительности поддержания концентрации в плазме увеличивается $T_{1/2}$ в среднем с 2 до 5–8 ч.

Различаются и уровни достигаемых плазменных концентраций. Прослеживается общая закономерность:

- значение максимальной концентрации после приема однократной дозы ретардированной формы препарата в 1,5–2 раза меньше, чем после приема простой формы, но после приема повторных доз постоянная концентрация (steady state) оказывается существенно выше;
- отмечается стабильность концентрации в течение длительного времени, нет резких пиков и спадов;

- увеличивается и AUC, отражающая взаимоотношение концентрация/эффект, что свидетельствует об эффективности препарата.

Лекарственная форма с двухфазным высвобождением типа rapid-retard представлена Adalat CL фирмы «Байер» (Германия). Уникальная лекарственная форма, содержащая микрогранулы быстро высвобождающегося нифедипина (5 мг) и замедленного высвобождения (15 мг) (рис. 10.4). Такая лекарственная форма позволяет ускорить начало действия препарата за счет быстро высвобождающейся фракции, а также пролонгировать действие за счет медленно высвобождающейся фракции, при этом терапевтическая концентрация поддерживается в течение 8–10 ч. Достигаемая максимальная плазменная концентрация нифедипина значительно выше, чем после приема ретардированной формы, и почти достигает уровня обычных таблеток и капсул (рис. 10.5).

Лекарственные терапевтические системы типа GITS — gastrointestinal therapeutic system (лекарственная форма нифедипина — Adalat GITS, фирмы «Байер», Германия), Procardia XL (фирмы «Пфайзер», США) и SODAS — spheroidal oral drug-absorption system (лекарственная форма верапамила, Verelan, США). Лекарственные терапевтические системы основаны на высвобождении препарата из лекарственной формы под влиянием осмотических сил. Эта ле-

Таблица 10.8

Сравнительная фармакокинетика простых и пролонгированных лекарственных форм верапамила, нифедипина, дилтиазема

Препарат, лекарственная форма, мг/мл/ч	AUC, мг/мл	C_{max} , мг/мл	C постоянная, мг/мл	T_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч
Верапамил:					
– обычные таблетки (по 120 мг 3 раза)	1227±483	160,1±77,3	154,3	1,2±0,5	1,4
– медленно высвобождающиеся таблетки (240 + 120 мг)	1958±1185	100,5±79,7	163,2	5,3±1,5	8,7
Дилтиазем:					
– обычные таблетки (по 60 мг 2 раза)	1035±113	207,4±25,8	290,7±49,8	1,2±0,2	4,4
– таблетки-ретард 120 мг	884±102	48,7±6,1	121,4±13,4	2,3±0,3	5,5
– 200 мг	1773±185	154±22	307±35,5	2,4±0,5	6,9
Нифедипин:					
– мягкие капсулы	372±90	100		0,5–1	1–1,5
– обычные таблетки	537	65		1–2	2–3
– таблетки-ретард	304±98	26–40		4	3,2
– таблетки с двухфазным высвобождением	»	46–76		1,6–3,6	3,7–4,3
– жесткие капсулы (GITS)	337±117	20–30		6	

Таблица 10.9

Характеристика различных лекарственных форм верапамила, нифедипина и дилтиазема

Лекарственная форма	Коммерческое название	Доза, мг	Кратность приема	Суточная доза, мг
Верапамил:				
– обычные таблетки	Isoptin, Finoptin	40, 80, 120	3	240–360
– медленно высвобождающиеся капсулы (SODAS — spheroidal oral drug absorption system)	Verelan	120, 180, 240	1	240–480
– медленно высвобождающиеся таблетки (slow-release)	Calan SR, Insoptin SR	120, 180, 240	1	180–480
Нифедипин:				
– обычные мягкие капсулы	Adalat, Nifelat	5, 10, 20	3	30–60 (до 120)
– обычные таблетки	Corinfar, Cordafen	10	3	30–60 (до 120)
– медленно высвобождающиеся таблетки (retard)	Adalat SR, Nifelat LP, Nifehexal retard	20, 40	2	20–40 (до 80)
– таблетки с двухфазным высвобождением (rapid-retard)	Adalat CL	20	2	40–80
– жесткие капсулы с замедленным высвобождением (GITS — gastrointestinal therapeutic system)	Procardia XL Adalat GITS	30, 60, 90 30	1 1	90–120 30–120
Дилтиазем:				
– обычные таблетки	Cardizem, Cardil, Dilzem	30, 60, 90, 120	3–4	до 360
– медленно высвобождающиеся капсулы (slow-release)	Cardizem SR, Altiazem RR, Diltaretard	60, 90, 120	2	до 360
– медленно высвобождающиеся таблетки	Cardizem CD, Dilacor XR Dilzem SR	180, 240, 300 120, 200	1 2	до 360 до 360

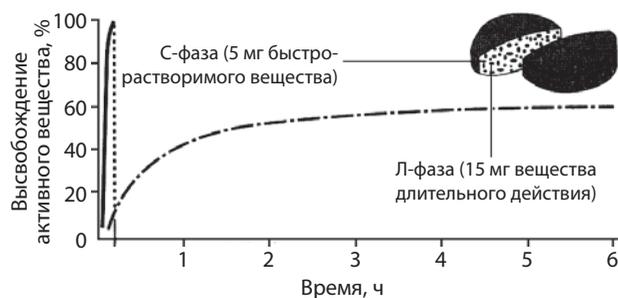


Рис. 10.4. Выделение нифедипина из таблеток с двухфазным высвобождением (Adalat CL, 20 мг)

карственная форма состоит из двух слоев: один слой — гранулы, содержащие препарат, второй — полимерное осмотически действующее вещество. Снаружи таблетка покрыта нерастворимой полунепроницаемой мембраной, пропускающей воду и не пропускающей ионы и лекарственное вещество. Со стороны слоя с гранулами препарата в оболочке просверлено с помощью лазерной техники определенной величины от-

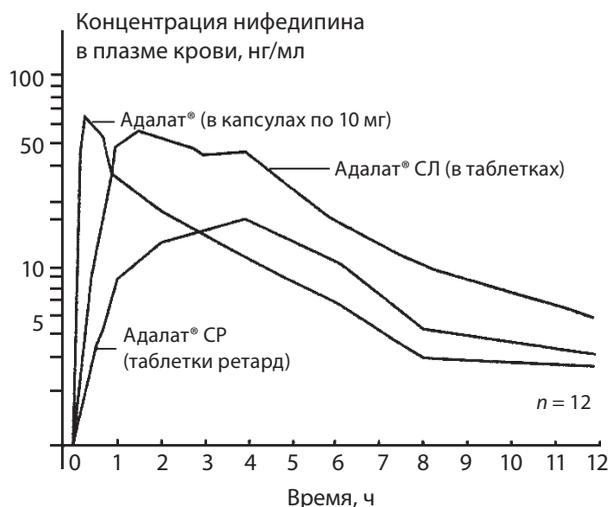


Рис. 10.5. Сравнение кривых концентраций нифедипина в плазме после применения таблеток с двухфазным высвобождением

верстие, через которое будет выделяться лекарство (рис. 10.6).

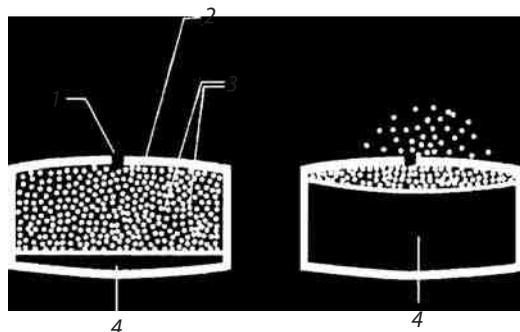


Рис. 10.6. Строение капсулы нифедипина:

1 — отверстие; 2 — полупроницаемая мембрана; 3 — гранула нифедипина; 4 — осмотически действующее вещество

После проглатывания в просвете ЖКТ вода проникает в полупроницаемую оболочку, растворяя препарат до суспензии и расширяя осмотически действующее вещество. По мере его расширения происходит выдавливание препарата через заданное отверстие. Скорость высвобождения препарата не зависит от pH и моторики ЖКТ; она постоянна в течение всего времени действия и обеспечивает постоянство плазменной концентрации препарата в течение 24 ч.

Желудочно-кишечная лекарственная терапевтическая система GITS отличается от других ретардированных форм. Ретардированные формы дают более высокие максимальные плазменные концентрации в виде пиков с последующим медленным снижением. Для GITS характерен постоянный уровень концентрации, без пиков и спадов.

Характеристика наиболее известных лекарственных форм антагонистов кальция I поколения представлена в табл. 10.9. Суточные дозировки обычных и пролонгированных лекарственных форм одинаковы, а режим дозирования их отличается только кратностью приема в сутки. Для лекарственных форм нифедипина иногда суточные дозы пролонгированных форм даже превышают средние суточные дозы, при этом переносимость их гораздо лучше. Эквивалентность доз нифедипина GITS с антагонистами кальция I поколения представлена в табл. 10.10.

Таблица 10.10

Эквивалентные дозы нифедипина GITS и антагонистов кальция I поколения (мг)

Нифедипин GITS	Нифедипин	Дилтиазем	Верапамил
30, однократно в сутки	< 40	< 120	< 240
60, однократно в сутки	50–70	180–270	150–360
90, однократно в сутки	> 70	> 270	> 360

Переносимость новых лекарственных форм антагонистов кальция. Несмотря на применение новых лекарственных форм антагонистов кальция в тех же суточных дозировках, что и обычных форм, переносимость их у больных значительно выше.

Хотя известно, что побочные эффекты антагонистов кальция дозозависимы и проявляются на пике их концентрации, в их реализации ведущее значение играет скорость нарастания терапевтической концентрации.

Так, ввиду медленного увеличения концентрации при использовании пролонгированных лекарственных форм вазодилатирующий эффект нарастает медленно. В отсутствие резкого изменения гемодинамики (как это имеет место при приеме обычных лекарственных форм) минимально активируется и симпатoadренальная система, что имеет особое значение для группы дигидропиридинов. В отличие от обычных лекарственных форм нифедипина, при использовании нифедипина GITS концентрация норадреналина практически не изменяется. Это проявляется отсутствием значимой рефлекторной тахикардии у больных, а также более быстрым влиянием на регресс гипертрофии миокарда левого желудочка.

Сравнение выраженности частоты побочных эффектов при использовании обычных таблеток нифедипина и нифедипина GITS представлено в табл. 10.11. Как видно, значительно уменьшается частота таких наиболее характерных побочных явлений нифедипина, как головная боль, головокружение, приливы к лицу, отеки лодыжек, обусловленных быстроразвивающимся вазодилатирующим действием. Для нифедипина GITS их частота возникновения уменьшается в 3–4 раза, что и обеспечивает хорошую переносимость даже в высоких дозах. Общая частота

та побочных эффектов снижается с 33 до 10%, а при длительном приеме нифедипина GITS даже до 3%.

Таблица 10.11

Сравнение частоты побочных эффектов антагонистов кальция I поколения в простой и пролонгированной лекарственной форме

Побочный эффект	Нифедипин обычный, %	Дилтиазем, %	Верапамил, %	Нифедипин GITS, %
Головная боль	28	13	13	8
Головокружение	28	7	0	6
Приливы к лицу	22	2	13	6
Тошнота	8	6	7	5
Отеки	28	2	2	7
Нервозность	19	3	7	6
Всего...	33	24	37	10

Таким образом, новые лекарственные формы антагонистов кальция обладают рядом преимуществ перед препаратами I поколения:

- 1) продолжительность действия 12–24 ч;
- 2) стабильность плазменной концентрации (нет пиков и спадов), а значит, и стабильность эффекта, с одной стороны, и лучшая переносимость — с другой;
- 3) удобство приема (1–2 раза в сутки), что более полно отвечает требованиям для гипотензивных препаратов первого ряда.

Антагонисты кальция II поколения представлены преимущественно производными дигидропиридинов. Отличительной их особенностью является высокоспецифическое воздействие на отдельные органы и сосудистые русла (нимодипин — на мозговые сосуды, нисолдипин — на коронарные артерии), более мощное воздействие, чем у нифедипина (исрадипин, фелодипин, амлодипин), длительный $T_{1/2}$ и очень небольшое по сравнению с нифедипином число побочных эффектов.

Новые препараты из группы бензотиазепинов — клентиазем (в 4 раза мощнее дилтиазема), КТ-362 и SD-3211 — находятся в стадии клинического изучения и их место среди антагонистов кальция уточняется.

Никардипин — антагонист кальция с преимущественно вазодилатирующими свойствами.

Фармакокинетика. Препарат быстро и хорошо абсорбируется и быстро элиминируется. Пик концентрации при приеме внутрь отмечается через 20 мин — 2 ч. За счет пресистемного метаболизма могут быть довольно значительные различия в терапевтической концентрации в крови (30–110 нг/мл). Биодоступность — 7–30%. $T_{1/2}$ равен 4–5 ч, клиренс — 7–13 мл/кг/мин. Препарат метаболизируется в печени, однако данных о его влиянии на активность микросомных ферментов нет. Выводится с мочой в виде соединений с глюкуроновой кислотой. У препарата нет существенных различий в фармакокинетике у лиц молодого и пожилого возраста, хотя при почечной недостаточности показатели АУС и C_{max} повышаются.

Никардипин выпускается в таблетках по 10 и 30 мг и в ампулах.

При артериальной гипертензии препарат применяют в дозе 30–120 мг/сут в три приема; для купирования криза или при тяжелой гипертензии можно вводить препарат внутривенно в дозе 4–7,5 мг/ч. У больных со стенокардией оптимальной считается доза 90 мг/сут.

Нисолдипин по механизму действия близок к никардипину.

Фармакокинетика. При приеме внутрь довольно быстро всасывается; биодоступность — 4–8%, полно и прочно связывается с белками плазмы крови (на 99,7%). Максимум концентрации в крови наступает через 1,5 ч (1–4 нг/мл). Препарат имеет высокий клиренс (0,5–0,95 л/кг/ч) и большой объем распределения (2,3–7,1 л/кг). Фармакокинетическая кривая имеет трехфазный характер: $T_{1/2\alpha}$ — 4 мин, $T_{1/2\beta}$ — от 2 до 15 ч.

Метаболизм препарата происходит в печени, и основные метаболиты, а их пять, экскретируются с мочой. При циррозе печени $T_{1/2}$ увеличивается почти в 2 раза, что требует уменьшения дозы. При почечной недостаточности коррекция дозы препарата не нужна.

При нестабильной стенокардии препарат назначают по 10 мг 2 раза в сутки, при стабильном течении — по 10 мг 1–2 раза в сутки. Имеются данные об эффективности применения нисолди-

пина при сердечной недостаточности. При артериальной гипертензии дозы колеблются от 5 до 20 мг 1–2 раза в день.

Взаимодействие. Нисолдипин приводит к повышению уровня дигоксина в крови на 16–20 %, повышает биодоступность пропранолола на 43 % (вследствие повышения кровотока в ЖКТ и подавления эффекта метаболизма первичного прохождения через печень) и концентрацию пропранолола в крови на 68 %.

Нитрендипин является антагонистом кальция с преимущественно вазодилатирующим эффектом, структурно близок к нифедипину. Препарат не влияет на синусовый и АВ-узлы. После приема 20 мг препарата у больных с легкой и среднетяжелой гипертензией наблюдается снижение систолического и диастолического АД на 15–20 %; имеются данные о повышении сократительной функции сердца, не связанной с рефлекторной тахикардией.

Фармакокинетика. При приеме внутрь хорошо всасывается, биодоступность — 60–70 %, максимальная концентрация в крови достигается через 1–2 ч. В крови препарат на 98 % связывается с белками плазмы. Препарат почти полностью метаболизируется в печени путем оксидации, и 30 % его выделяются с мочой в виде четырех полярных метаболитов. $T_{1/2}$ составляет 8–12 ч. Концентрация в плазме крови — 9–42 нг/мл. У лиц пожилого возраста $T_{1/2}$ и концентрация в крови увеличиваются. Тотальный клиренс препарата — 1,3 л/мин. Связи между концентрацией препарата в крови и гипотензивным эффектом не наблюдается. У больных циррозом печени увеличивается AUC, $T_{1/2}$ и концентрация нитрендипина в плазме крови, что требует уменьшений суточной дозы препарата (табл. 10.12).

Нитрендипин может привести к повышению концентрации дигоксина в крови в 2 раза. Ранитидин, циметидин, дигоксин не изменяют концентрацию нитрендипина в крови. Метопролол, ацебутолол, атенолол и ранитидин могут снизить плазменный клиренс нитрендипина. Препарат показан больным с артериальной гипертензией, в том числе низкорениновой, и пожилым лицам; изучается вопрос о возможности применения его при сердечной недостаточности. Нередко нитрендипин комбинируют с β -адреноблокато-

рами. Применяют по 10–20 мг 1–2 раза в день, у лиц пожилого возраста — по 5–10 мг/сут.

Побочные действия при применении нитрендипина (головная боль, приливы, сердцебиение, отеки) обусловлены его вазодилатирующим эффектом. При длительном лечении внезапная отмена препарата в 5–10 % случаев может привести к развитию синдрома отмены: головокружение, тошнота, утомляемость и усталость.

Амлодипин — антагонист кальция III поколения.

Фармакокинетика. Биодоступность амлодипина составляет 60–65 %. Всасывание происходит медленно, пик концентрации в крови достигается в пределах 6–12 ч. В крови он на 97,5 % связан с белком. Метаболизм препарата осуществляется преимущественно в печени, где образуются неактивные метаболиты, экскретируемые с мочой. Концентрация в крови через 24 ч после приема 2,5–10 мг составляет 2–12 нг/мл. При длительном приеме амлодипина наблюдается постепенное увеличение его концентрации и $T_{1/2}$. Объем распределения — 20 л/кг, общий клиренс — 0,5 мл/мин/кг. $T_{1/2}$ колеблется от 35 до 45 ч. В отличие от других антагонистов кальция, кривая концентрации амлодипина в крови носит плавный характер, без пиков и спадов. Не взаимодействует с другими лекарствами.

Больным с артериальной гипертензией препарат назначают в дозе 2,5–10 мг 1 раз в сутки, а при стабильной стенокардии — 10 мг/сут. Место амлодипина в лечении больных ИБС требует уточнения, однако его эффективность выше, чем дилтиазема и атенолола. При немой ишемии миокарда значительно уменьшается число эпизодов депрессии ST. У лиц пожилого и старческого возраста клиренс препарата снижается, что требует уменьшения дозы. Выявлено изменение фармакокинетики амлодипина у больных циррозом печени, что диктует необходимость коррекции их суточной дозы. Заболевания почек не влияют на фармакокинетику препарата.

В многолетнем исследовании у пожилых TOMMS показано, что амлодипин более эффективно снижает АД, чем препараты сравнения (атенолол, хлорталидон, эналаприл, доксацезин).

Некоторые показатели фармакокинетики антагонистов кальция

Препарат	Всасывание, %	Биодоступность	Эффект первичного прохождение через печень	Активные метаболиты	Экскреция	T _{1/2} , ч	Коррекция доз					
							связь с белками, %	у пожилых	при циррозе печени	при ХПН		
Верапамил	90–95	10–20	+	+	70 % — почки 15 % — ЖКТ	3–7	84–93	+	+	+	(тяж.)	
Нифедипин	90–95	45–68	+	–	Почки	3 — капс. 5–11 — таб.	95	+	+	+	–	
Дилтиазем	90	45		+	65 % — ЖКТ 35 % — почки	2–7	80–86	+	+	+	+	
Амлодипин	Плохо, медленно	60–65	+	–	Почки	35–45	95	+	+	+	–	
Фелодипин	Быстро	15		–	Почки	2,5–14	99	+	+	+	–	
Галлопамил	90	15		–	ЖКТ, частично почки	4–5	84–90	+	+	+	–	
Исрадипин	Полностью	20	+	–	ЖКТ, почки	8	96	+	+	+	+	(тяж.)
Никардипин	Полностью	7–30	+	–	Почки	4–5	98	+	+	+	–	
Нимодипин	Быстро	12	+	+	Почки	2,8	Высокая	+	+	+	+	
Нисолдипин	Быстро	4–8		–	Почки	2–13	99	+	+	+	–	
Нитрендипин	Хорошо	60–70		–	60 % — ЖКТ 30 % — почки	7–8	98	+	+	+	–	

Фелодипин — антагонист кальция с высокой сосудистой селективностью, в 7 раз превышающей нифедипин.

Фармакокинетика. Фелодипин при приеме внутрь быстро абсорбируется. Максимум концентрации наблюдается через 1 ч. Низкая биодоступность (около 15%) обусловлена высокой скоростью метаболизма в печени. С белком связывается 99% препарата. Начало действия, проявляющееся гипотензивным эффектом, наступает через 15–45 мин после приема внутрь или внутривенного введения. У здоровых лиц концентрация в крови колеблется от 5 до 40 нг/мл при приеме 50–40 мг препарата. $T_{1/2}$ варьирует от 2,5 до 14 ч; клиренс составляет 1,2–1,6 л/мин.

Препарат эффективен у больных ИБС с сердечной недостаточностью и при других заболеваниях в дозе по 10 мг 3 раза в день. Больным со стенокардией назначают по 5–10 мг 2–3 раза в день, а при артериальной гипертензии — по 5–10 мг 2 раза в сутки. При артериальной гипертензии фелодипин можно комбинировать с β -адреноблокаторами. У больных циррозом печени вследствие высокой скорости пресистемной элиминации необходимо уменьшать суточную дозу препарата. При ХПН нет необходимости в коррекции дозы препарата, поскольку скорость его метаболизма в печени высокая. Фелодипин взаимодействует с дигоксином, повышая его концентрацию в крови на 11–47%, и фармакодинамически с β -адреноблокаторами.

Исрадиксин. **Фармакокинетика.** Биодоступность препарата около 20%; абсорбируется он довольно быстро: через 1,6 ч наблюдается максимальная концентрация в крови (10 нг/мл). Препарат подвергается интенсивному метаболизму вследствие первичного прохождения через печень, с образованием неактивных соединений, элиминирующихся с фекалиями и мочой. Около 96% препарата связаны в крови с белком. $T_{1/2\beta}$ равен 8 ч, Vd высокий — 4 л/кг, а клиренс довольно низкий — 0,7 л/мин.

Больным со стенокардией назначают препарат по 2,5–7,5 мг 2–3 раза в сутки (что соответствует дозе нифедипина 10–30 мг), а при артериальной гипертензии в дозе от 5 до 20 мг. Обычно доза,

равная 5–7,5 мг, эффективна у 70–80% больных с артериальной гипертензией. Антиангинальный эффект длится 9 ч, а через 2 нед. появляются типичные для дигидропирина побочные действия — отек стоп, покраснение лица. У больных с застойной недостаточностью кровообращения применяют внутривенную инфузию препарата, который вводят в течение 30 мин в дозе 0,1 мг/кг/мин, а затем еще 0,3 мкг/кг в течение 30 мин.

У больных пожилого и старческого возраста одни и те же дозы исрадикпина дают более высокую концентрацию препарата в крови, чем у молодых. У больных циррозом печени концентрация препарата в крови выше, что связано с изменениями фармакокинетики. При тяжелой почечной недостаточности падает биодоступность исрадикпина.

Лацидиксин является липофильным антагонистом кальция дигидропиридинового ряда с бутиловым остатком, быстрого действия и продолжительностью эффекта, связанной с трехмерным его распределением: в водной фазе, местах связывания с дигидропиридиновыми рецепторами и липидном компоненте (липофильных зонах клетки, двухслойной клеточной мембране).

Фармакокинетика. Абсорбция быстрая — до 23%. Подвергается активному пресистемному метаболизму, в результате чего образуются неактивные метаболиты, которые экскретируются с желчью, фекалиями (до 70%) и мочой (30%). Биодоступность равна 18,5%, с индивидуальными вариациями от 4 до 52%. Максимальная концентрация в плазме достигается за 1 ч и прямо зависит от дозы препарата. Постоянная концентрация устанавливается через 3 сут постоянного приема. Связывается с белками плазмы на 90%, несмотря на низкую плазменную концентрацию создает высокую концентрацию в клеточных мембранах с высокой степенью связывания с ними и низкой диссоциацией. Конечный $T_{1/2}$ равен 8 ч.

У больных циррозом печени метаболизм первичного прохождения через печень снижен, вследствие чего дозу надо уменьшить вдвое. У больных с тяжелой ХПН фармакокинетическая кривая не отличается от таковой у здоровых лиц и дозу препарата изменять не следует.

У пожилых максимальная концентрация в плазме крови и АУС были примерно в 1,5–2 раза выше, чем у лиц до 65 лет.

У добровольцев 4 мг лацидипина соответствовали 10 мг нифедипина, однако начало эффекта описывали позднее и продолжительность короче, чем у лацидипина.

Гемодинамически лацидипин проявляется значительным приростом мозгового кровотока, обусловленного дилатацией артериол. Кроме того, он вызывает отчетливое улучшение диастолического наполнения левого желудочка и благоприятно влияет на функцию почек у больных с артериальной гипертензией. Применение однократно 4 мг препарата приводит к падению ОПСС, АД, повышению сердечного выброса, фракции изгнания и ЧСС. На легочные функции эффекта нет, хотя легочное сосудистое сопротивление снижается.

Доза и назначение. Доза 4 мг/сут оказывает клинический антиишемический и гипотензивный эффект в течение суток, что подтверждено суточным мониторингом АД. По потребности возможно увеличение дозы до 6–8 мг/сут.

Плацебо-контролируемые исследования показали, что 4–6 мг лацидипина эквивалентны 50 мг атенолола, 25 мг гидрохлортиазида и 20 мг ретардированного нифедипина.

У пожилых больных начальная доза 2 мг/сут и при хорошей переносимости она может быть увеличена до 4 мг/сут.

Побочные действия аналогичны другим дигидропиридинам (головная боль, головокружение, приливы лица, отеки лодыжек), однако значительно реже, чем у нифедипина.

Нимодипин относится к селективным антагонистам кальция с высокой тропностью к мозговым сосудам.

Фармакокинетика. При приеме внутрь быстро всасывается, и концентрация достигает максимума через 40 мин (80 нг/мл). Начало гипотензивного действия через 1 ч; $T_{1/2}$ равен 2,8 ч. У больных циррозом печени начало действия препарата замедляется до 3–4 ч, продолжительность гипотензивного эффекта удлиняется, что требует уменьшения дозы препарата. При заболеваниях почек $T_{1/2}$ увеличивается до 22 ч. Лишь

0,1% нимодипина после приема внутрь выделяется в неизменном виде с мочой. Применяют обычно по 30–40 мг 3–4 раза в день.

Имеются достаточно убедительные данные об эффективности внутривенного введения нимодипина в начальной фазе инсульта и при субарахноидальных кровоизлияниях. При церебральных катастрофах применяют по 0,35 мг/кг в течение 4 ч, а затем по 30–40 мг 2–3 раза в сутки.

Противопоказания к антагонистам кальция. Нифедипин и другие производные дигидропиридина не следует назначать при артериальной гипотензии, синдроме слабости синусового узла, беременности. Верапамил и дилтиазем противопоказаны при нарушениях АВ-проводимости, синдроме слабости синусового узла, артериальной гипотензии. При ХСН допустимо использовать только амлодипин или фелодипин.

Контроль за лечением антагонистами кальция. О действии верапамила и дилтиазема судят по уровню АД и ЧСС. При длительном лечении необходимо следить за изменением интервала P–Q на ЭКГ, поскольку он тормозит АВ-проводимость. При лечении нифедипином следят за возможным учащением ЧСС, контролируют уровень АД и состояние периферического кровообращения. При появлении отеков голеней необходимо уменьшить дозу нифедипина или назначить диуретики. Часто отеки проходят без изменения терапии при ограничении физической активности больного.

Сочетанное применение. β -адреноблокаторы могут потенцировать брадикардию и нарушение АВ-проводимости, вызываемые верапамилем и дилтиаземом. Однако с другой стороны они способны предотвратить тахикардию, вызванную активацией симпатической нервной системы при использовании короткодействующих производных дигидропиридина. Гипотензивные средства и диуретики могут усиливать гипотензивный эффект; галотан усиливает угнетающее воздействие дилтиазема на деятельность сердца.

Лечение редких случаев передозировки антагонистов кальция проводится с помощью внутривенной инфузии хлорида кальция.

Таблица 10.13

Некоторые побочные эффекты антагонистов кальция

Побочный эффект	Верапамил	Нифедипин	Дилтиазем
Артериальная гипотензия	+	+	+
Гиперемия кожи лица и шеи	++	+++	+
Головная боль	+	++	+
Отеки голеностопных суставов и голеней	+	+	+
Сердцебиения, боль в груди	+	+	+
Нарушения проводимости	++	–	+
Сердечная недостаточность	+	–	+
Брадикардия	++	–	+
Тошнота	+	–	+
Запор	+	+	±
Диарея	–	+	–

Примечание: «+» — разная степень выраженности побочного эффекта; «–» — отсутствие его; «±» — отсутствие четких сведений.

Побочные действия антагонистов кальция (табл. 10.13). Общими для антагонистов кальция побочными действиями, связанными с периферической вазодилатацией, являются гиперемия кожных покровов лица и шеи, артериальная гипотензия, запор. При приеме нифедипина возможны тахикардия и отеки голеней и стоп, не связанные с сердечной недостаточностью. Вследствие кардиодепрессивного действия верапамил может вызывать брадикардию, АВ-блокаду и в редких случаях (при применении больших доз) — АВ-диссоциацию. Артериальная гипотензия как побочный эффект может развиваться в основном при внутривенном введении препаратов. Головная боль, приливы встречаются примерно в 7–10 % случаев, запор — в 20 %, тошнота — в 3 %, брадикардия (при применении верапамила и дилтиазема) — в 25 %, тахикардия — в 10 % и отеки стоп — у 5–15 % больных.

10.1.4. Препараты разных групп

К ним относят различные препараты метаболического действия, среди которых наиболее известен триметазидин модифицированного высвобождения (*Предуктал МВ*) — единственный миокардиальный цитопротектор метаболического типа действия, имеющий доказательную базу для использования в качестве антиангинального сред-

ства. Предуктал МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности БАБ, АК и нитратов, а также в качестве альтернативы при непереносимости или противопоказаниях к применению, как указано в рекомендациях Всероссийского общества кардиологов (2008).

Так, по данным систематического обзора, представленного кохрановским союзом, назначение Предуктала МВ приводит к высокостойкому снижению частоты приступов стенокардии (на 44 %) и потребности в нитроглицерине (на 47 %) и достоверному увеличению времени до возникновения депрессий *ST* при пробе с физической нагрузкой.

Использование триметазида в форме модифицированного высвобождения (*Предуктал МВ*, 35 мг) позволяет получить более выраженный антиангинальный эффект при двукратном приеме, чем при трехкратном приеме препарата с обычным высвобождением. Это обусловлено тем, что Предуктал МВ обеспечивает сохранение концентрации действующего вещества в терапевтическом диапазоне в 3 раза дольше, чем при использовании короткодействующих форм триметазида 20 мг.

Концепция метаболической защиты ишемизированного миокарда, за счет частичного подавления окисления жирных кислот, подтвержда-

ется результатами многочисленных международных и российских клинических исследований и является эффективным подходом к лечению стабильной стенокардии, который представляется особенно полезным у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии, несмотря на лечение традиционными антиангинальными препаратами.

При лечении больных со стенокардией используются и другие препараты, в состав которых входят различные химические соединения. Следует подчеркнуть, что эти средства менее эффективны.

Молсидомин дает положительный инотропный эффект благодаря снижению периферического венозного сопротивления и артериального тонуса; уменьшает наполнение левого желудочка кровью и напряжение миокарда, вследствие чего снижается потребность последнего в кислороде; улучшает коллатеральный кровоток, тормозит агрегацию тромбоцитов. В настоящее время практически не применяется.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Препарат всасывается через слизистую оболочку рта при приеме под язык и в ЖКТ после приема внутрь. $T_{1/2}$ составляет 3,5 ч, при внутривенном введении регистрируется двухфазная кривая: $T_{1/2\alpha}$ (быстрая фаза) — 3 мин, $T_{1/2\beta}$ (медленная фаза) — 6–7 мин. Максимальная концентрация (4,4 мкг/мл) достигается через 1 ч. За сутки с мочой выводится до 90 % препарата.

Выпускается в таблетках по 2 мг.

Применяют по 0,5–1 таблетке (1–2 мг) после еды 2–3 раза в день внутрь или для купирования приступа стенокардии сублингвально по 0,5–1 таблетке (эффект наступает через 5 мин, продолжительность действия около 5 ч). Комбинируют с β -адреноблокаторами.

Триметазидин — препарат, усиливающий аэробный гликолиз, блокирует β -окисление жирных кислот. Оказывает кардиопротекторное, антиангинальное и противогипоксическое действие.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Практически полностью абсорбируется. Биодоступность составляет 90 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 ч. Связь с белками плазмы составляет 16 %. $T_{1/2}$ равен 4,5–5 ч. Выводится почками.

Выпускается в таблетках со стандартным высвобождением действующего вещества (назначают по 20 мг 2–3 раза в сутки во время еды) и с модифицированным высвобождением (назначают по 35 мг 2 раза в сутки).

Триметазидин применяют для профилактики приступов стенокардии (монотерапия или в сочетании с другими препаратами).

Ивабрадин селективно подавляет I_f -каналы синусового узла, дозозависимо снижает ЧСС, что лежит в основе антиангинального эффекта. Не влияет на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, сократительную способность миокарда, процессы реполяризации желудочков. Практически не изменяет АД, не влияет на углеводный и липидный обмен.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5 ч. Связь с белками составляет 70 %. В значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления в присутствии цитохрома P450 CYP3A4. Имеет активный метаболит. $T_{1/2}$ составляет 2 ч, эффективный $T_{1/2}$ — 11 ч. Влияние нарушенной функции почек на кинетику ивабрадина минимально. У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности АУС ивабрадина и его активного метаболита увеличивается на 20 %.

Назначают в начальной дозе по 5 мг 2 раза в сутки (пожилым — по 2,5 мг 2 раза в сутки), при необходимости дозу увеличивают до 7,5 мг 2 раза в сутки.

Применяют при стабильной стенокардии у больных с синусовым ритмом при невозможности использовать β -адреноблокаторы из-за противопоказаний или непереносимости.

Сочетанное применение антиангинальных средств. Антиангинальные средства применяют комплексно в случаях недостаточной эффективности монотерапии, когда невозможно повысить дозу препарата из-за его непереносимости или наличия противопоказаний, а также в тяжелых случаях заболевания, если большие дозы препарата не дают эффекта.

β -адреноблокаторы и нитраты. Их сочетание является гемодинамически оправданным, так как

оно нивелирует противоположные влияния препаратов, понижает потребность миокарда в кислороде и уменьшает выраженность некоторых побочных явлений. Например, β -адреноблокаторы увеличивают объем желудочков сердца, что повышает их потребность в кислороде, нитраты же обладают противоположным действием. Если препараты, содержащие нитроглицерин, вызывают рефлекторное учащение сердечных сокращений, опосредованное через симпатическую нервную систему, то пропранолол дает противоположный эффект.

β -адреноблокаторы и производные дигидропиридина (желательно длительно действующие). Это сочетание позволяет значительно повысить толерантность больных к физической нагрузке благодаря взаимному потенцированию антиангинального эффекта. Если при назначении одного нифедипина ЧСС может несколько повыситься, то при указанном сочетании тахикардии не наступает или отмечается даже урежение ЧСС. АД при этом изменяется незначительно.

β -адреноблокаторы и верапамил или дилтиазем. Это сочетание, особенно при внутривенном введении, считается противопоказанным из-за однонаправленного действия как на проводящую систему сердца, так и на сократимость миокарда. Известны случаи тяжелой артериальной гипотензии, брадикардии и даже асистолии желудочков. Однако в последнее время появляются отдельные сообщения о хороших результатах такой комбинации (при пероральном приеме обоих препаратов) без развития сердечной недостаточности или других осложнений у больных, не имеющих противопоказаний.

Нитраты и производные дигидропиридина (желательно длительно действующие), нифедипин. Применение больших доз препаратов в таком сочетании нецелесообразно из-за выраженного вазодилатирующего действия обоих средств, которое может привести к развитию тяжелой артериальной гипотензии и тахикардии. Это, тем не менее, не исключает возможности применения нитроглицерина на фоне лечения производными дигидропиридина или одновременного использования этих препаратов в небольших дозах (например, у больных с исходной брадикардией).

Нитраты и верапамил или дилтиазем. Действие такой комбинации подобно действию сочетания нитратов и β -адреноблокаторов. При этом наблюдается гемодинамическая коррекция противоположно направленных влияний на ЧСС и сократимость миокарда. Антиспастический эффект потенцируется.

Препараты гемодинамического действия и миокардиальные цитопротекторы. Миокардиальные цитопротекторы — класс лекарственных препаратов, которые напрямую модифицируют использование энергетических субстратов в сердце, уменьшают ишемическое повреждение миокарда и улучшают функциональные возможности сердца во время ишемии. Ввиду того, что их механизм действия не связан влиянием на гемодинамику, метаболические средства обладают независимой пользой при ишемии, если используются в качестве монотерапии, либо добавочной пользой, если назначаются в составе комбинаций с классическими антиангинальными препаратами (β -адреноблокаторами, антагонистами кальция, нитратами). Клинические исследования показали, что комбинации препаратов с гемодинамическим и метаболическим действием более эффективны, чем комбинации препаратов с гемодинамическим действием, а также подтвердили хорошую переносимость такого лечения.

10.1.5. Выбор препаратов

Лечение больных со стабильной и нестабильной стенокардией имеет свои особенности.

Стабильная стенокардия. Эффективность лечения больных со стабильной стенокардией определяется правильностью выбора лекарственного средства или сочетания препаратов, подбором эффективных для данного больного доз, адекватным режимом и длительностью их приема.

Алгоритм выбора лекарственных средств для лечения стабильной стенокардии, рекомендуемый Европейским кардиологическим обществом, приведен на рис. 10.7. Лечение, способные благоприятно повлиять на прогноз заболевания (антиагреганты, статины с поддержанием низких значений холестерина ЛПНП, β -адреноблокаторы как минимум у больных с

ИМ в анамнезе), следует использовать у всех больных, не имеющих противопоказаний. Лечение, направленное на устранение симптомов (антиангинальное, антиишемическое) может быть более индивидуализированным.

Существуют различные подходы к выбору антиангинальных средств и объективной оценке их эффективности и безопасности. Согласно одному подходу, назначение антиангинальных средств должно основываться на особенностях течения и клиники стенокардии, в частности с учетом функционального класса больного. Так, при редких нетяжелых приступах стенокардии может быть достаточным эпизодический прием нитратов. У больных II функционального класса использовать монотерапию одним из препаратов (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты), а при более тяжелой форме — сочетанное применение лекарств с различным меха-

низмом действия: β -адреноблокаторы и нитраты, антагонисты кальция и нитраты, β -адреноблокаторы в сочетании с антагонистами кальция и нитратами.

Обязательно учитывают переносимость больным лекарств, наличие аллергических заболеваний, отсутствующей патологии. Учитывается и предшествующий опыт лечения конкретного больного отдельными препаратами.

Другой подход основан на четких фармакодинамических критериях оценки эффективности препарата, его дозы, продолжительности действия и т. д. В особых случаях проводятся фармакокинетические исследования, позволяющие выявить индивидуальные особенности всасывания и распределения препарата в организме.

В настоящее время единственным методом, позволяющим объективно оценить эффективность антиангинальных средств у больных со

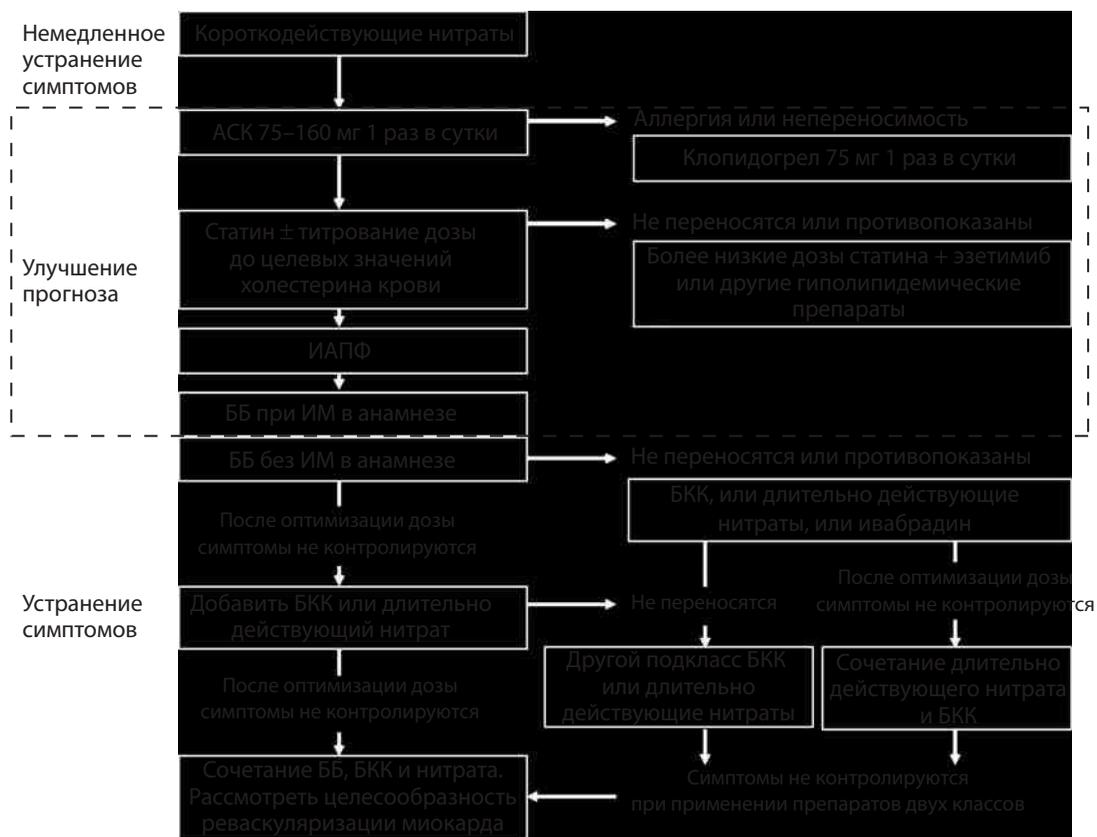


Рис. 10.7. Медикаментозное лечение стабильной стенокардии:

АСК — ацетилсалициловая кислота; БКК — блокаторы кальциевых каналов; ИМ — инфаркт миокарда

стабильной стенокардией напряжения, является тест с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре. Наиболее чувствительным и специфичным признаком ишемии миокарда считается появление горизонтальной или косо нисходящей (превышающей 1 мм на расстоянии 0,08 с от точки J) депрессии сегмента *ST* на ЭКГ, нередко сочетающейся с приступом стенокардии.

Повышение толерантности при пробах с дозированной физической нагрузкой на фоне лечения тем или иным препаратом или сочетанием их свидетельствует об эффективности избранного лечения.

В клинико-фармакологических исследованиях наиболее зарекомендовал себя метод парных велоэргометрий (ВЭМ) со ступенеобразным повышением мощности нагрузки, регистрацией ЭКГ и оценкой состояния больного. Суть его в том, что сначала проводят велоэргометрию до приема препарата. Повторно тест выполняют на высоте ожидаемого максимума действия исследуемого лекарственного препарата: для нитратов — через 1 ч, для β -адреноблокаторов и анта-

гонистов кальция — через 2 ч после приема разовой дозы. Затем сравнивают продолжительность двух ВЭМ до достижения идентичных изменений ЭКГ (депрессия сегмента *ST*, например, на 1 или 1,5 мм) либо до появления приступа стенокардии. Величина прироста продолжительности нагрузки после приема препарата (ΔT), равная или превышающая 2 мин, является критерием выраженного антиангинального действия исследуемого препарата (рис. 10.8 и 10.9).

Аналогичный подход к оценке антиангинальных препаратов положен в основу проведения проб с физической нагрузкой на тредмиле.

При отсутствии возможности провести велоэргометрические пробы эффективность препарата можно оценить по увеличению способности больного выполнять привычную физическую нагрузку, которая вне приема препарата вызывает приступ стенокардии. Например, на максимуме действия препарата больной стал подниматься на 1–2 лестничных пролета больше, чем до приема лекарства, без появления стенокардии.

Критерием эффективности лечения может быть также урежение или исчезновение присту-

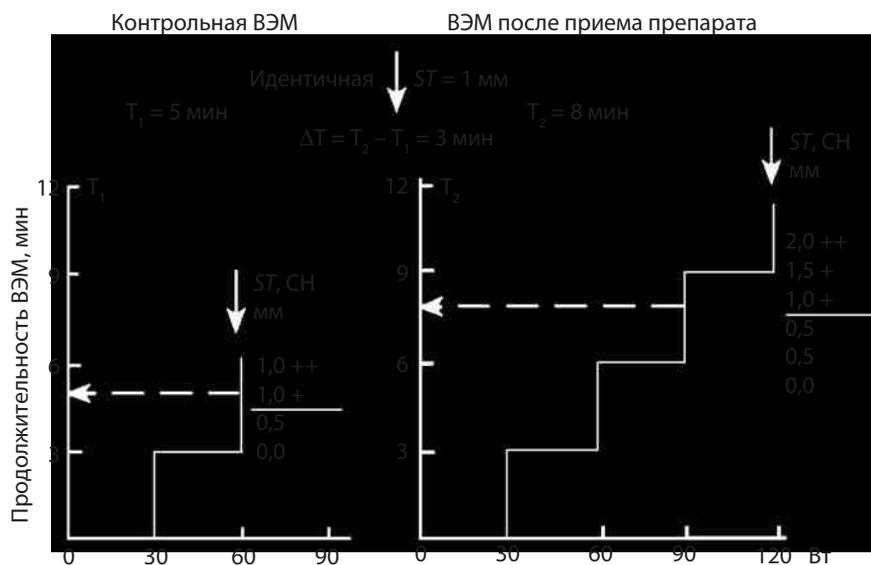


Рис. 10.8. Оценка результатов парных велоэргометрий (по В. И. Метелице, 1989):

на оси ординат — продолжительность ВЭМ (мин); на оси абсцисс — мощность нагрузки по ступеням (Вт); *ST* — величина депрессии сегмента *ST* (мм) на конечных стадиях ВЭМ (до ее прекращения). Прерывистая линия со стрелкой к оси ординат — время достижения идентичных величин депрессии сегмента *ST* (*ST*) во время ВЭМ: T_1 — для первой ВЭМ; T_2 — для повторной ВЭМ; T — различие во времени достижения идентичных величин *ST* между второй (T_2) и первой (T_1) ВЭМ; *CH* — приступ стенокардии напряжения в баллах (+, ++)

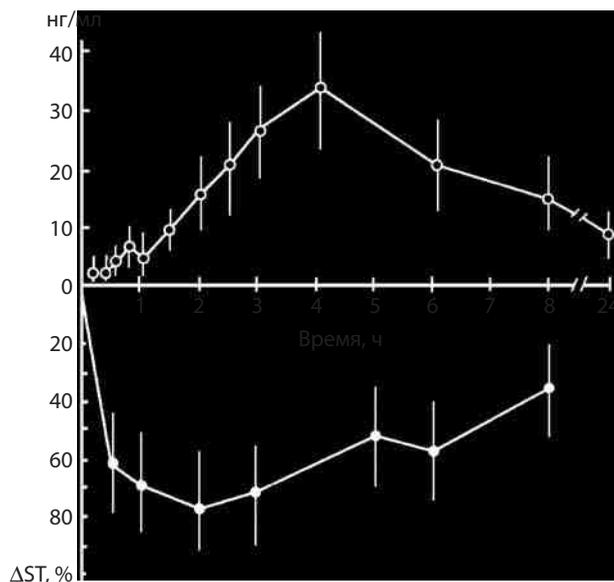


Рис. 10.9. Фармакокинетика и фармакодинамика динитросорбилонга (по В. И. Метелице, 1989): верхняя кривая — зависимость от времени концентрации в плазме крови изсорбида динитрата; нижняя кривая — зависимость от времени редукции депрессии сегмента *ST*

пов стенокардии на фоне лечения тем или иным препаратом либо сочетанием препаратов.

Исследования ЭКГ с помощью суточного мониторинга с записью на магнитную ленту и последующей компьютерной обработкой данных позволяют выявлять у ряда больных безболевые эпизоды ишемии миокарда: депрессия сегмента *ST* более 1 мм различной продолжительности, выявленная при суточном мониторинге на фоне приема препарата, может служить признаком эффективности подбираемого антиангинального средства.

Кратность приема лекарственного препарата обычно определяется его $T_{1/2}$. Так, при $T_{1/2}$, равном 2–3 ч, препарат необходимо назначать каждые 4–6 ч, т. е. 4–6 раз в день. Однако регулярный прием лекарственного средства в течение суток не всегда обязателен. Так, у больного со стенокардией I функционального класса можно ограничиться купированием эпизодически возникающих приступов сублингвальным приемом нитроглицерина или профилактическим приемом пролонгированных нитратов «по потреб-

ности», т. е. за 1 ч до предстоящей длительной физической нагрузки.

Лечение больных со стабильной стенокардией II и III функциональных классов следует проводить регулярным приемом одного или нескольких антиангинальных препаратов. Необходимо учитывать особенности гемодинамических показателей конкретного больного, сопутствующие заболевания и индивидуальную переносимость препарата. Например, больному с исходной брадикардией показаны нитраты или длительно действующие производные дигидропиридина; при невозможности использования β -адреноблокаторов могут быть назначены производные дигидропиридина, а при исходно высокой ЧСС у больных без сердечной недостаточности и других противопоказаний — верапамил или дилтиазем. При наличии у больного тахикардии, обусловленной сердечной недостаточностью, показано медленное титрование дозы β -адреноблокаторов (бисопролол, карведилол или метопролола сукцинат замедленного высвобождения), которые при необходимости можно сочетать с нитратами, амлодипином или фелодипином.

Длительность лекарственной терапии в значительной степени определяется тяжестью проявления стенокардии.

При достаточно тяжелой стенокардии, трудностях ее контроля с помощью медикаментозного лечения показана коронарная ангиография, позволяющая оценить возможность реваскуляризации миокарда и выбрать оптимальный метод, исходя из особенностей поражения коронарного русла (чрескожное коронарное вмешательство или операция коронарного шунтирования).

Обострение ИБС, когда нет признаков стойкой окклюзии коронарной артерии. Лечение нестабильной стенокардии имеет особенности, которые определяются патогенезом и более неблагоприятным прогнозом в связи с возможным развитием инфаркта миокарда. В случаях, когда на ЭКГ отсутствуют стойкие (более 20 мин) подъемы сегмента *ST*, говорят о наличии нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда, при котором в ранние сроки заболевания не отмечалось стойких подъемов сегмента *ST* на ЭКГ. Последним подчеркивают, что при данном вари-

анте инфаркта миокарда отсутствует необходимость в срочном восстановлении проходимости окклюзированной коронарной артерии (реперфузионной терапии). Эти формы обострения ИБС имеют общий патогенез, который заключается в возникновении неокклюзирующего тромбоза коронарной артерии на месте разорвавшейся атеросклеротической бляшки, и/или резком повышении потребности миокарда в кислороде, или снижении его доставки у больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий.

Необходимым условием успешного лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без признаков стойкой окклюзии коронарной артерии является устранение всех факторов, способствующих повышению потребности миокарда в кислороде: исключение или резкое ограничение физических и психоэмоциональных нагрузок, коррекция АД при артериальной гипертензии, устранение декомпенсации сердечной недостаточности, тахикардии и т. д.

Если нестабильность проявляется невыраженным утяжелением стенокардии напряжения, обычно вполне достаточно коррекции лечения антиангинальными препаратами (увеличение доз β -адреноблокаторов, нитратов, антагонисты кальция или их комбинация). Причем в этих случаях дозы препаратов без особого риска можно повышать быстро, в течение 24–48 ч. При подозрении на наличие сердечной недостаточности предпочтение стоит отдать нитратам, избегая антагонистов кальция и быстрого наращивания доз β -адреноблокаторов. Наличие задержки жидкости — показание к применению мочегонных.

При более выраженном обострении (выраженное снижение толерантности к нагрузке, появление приступов стенокардии в покое, увеличение продолжительности ангинозных приступов и особенно наличие затяжных болевых эпизодов) риск возникновения инфаркта миокарда в ближайшее время достаточно высок. Поэтому такие больные в обязательном порядке должны быть госпитализированы, предпочтительно в блок интенсивной терапии. С особенно высоким риском сопряжено возобновление ишемии миокарда после начала активного антиангинального лечения, появление ишемических изменений на ЭКГ (смещения сегмента *ST*, достаточно

глубокие отрицательные зубцы *T*), повышенный уровень биохимических маркеров некроза миокарда в крови (развившийся инфаркт миокарда), ранняя постинфарктная стенокардия, сахарный диабет, симптомы сердечной недостаточности, фракция выброса левого желудочка менее 40%, появление или усугубление митральной регургитации, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², угрожающие жизни желудочковые аритмии, а также умеренный и высокий риск неблагоприятного исхода по индексам, учитывающим наличие нескольких факторов риска (GRACE, TIMI). Этим больным помимо активного антиангинального лечения показаны более агрессивная антитромботическая терапия, достаточно раннее проведение коронарной ангиографии и, если позволяет коронарная анатомия, реваскуляризация миокарда (предпочтительно с помощью чрескожного коронарного вмешательства — ангиопластики, стентирования).

Необходимо добиваться полного и достаточно быстрого устранения болевого синдрома. Если болевой синдром сохраняется после прекращения физической нагрузки и трехкратного приема нитроглицерина под язык в дозе 0,4 мг с интервалом 5 мин, методом выбора является внутривенное дробное введение морфина.

Основой лечения обострения ИБС, связанного с изъязвлением или разрывом атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, являются антитромботические препараты (табл. 10.14). Если нет противопоказаний, как можно раньше надо принять ацетилсалициловую кислоту (разжевать таблетку, содержащую 160–325 мг ЛВ, затем неопределенно долго 75–100 мг 1 раз в сутки). При непереносимости ацетилсалициловой кислоты применяют клопидогрел (внутри, нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг 1 раз в сутки неопределенно долго). Показано как можно более раннее добавление клопидогрела к ацетилсалициловой кислоте; их совместное применение должно продолжаться 1 год.

Антикоагулянты прямого действия (внутривенная инфузия нефракционированного гепарина, подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса) используются у лиц с повышенным риском смерти и ИМ, ког-

Таблица 10.14

Антитромботические препараты при нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ

Препарат	Доза и длительность использования
<i>Антиагреганты для приема внутрь</i>	
Ацетилсалициловая кислота	У больных, до последнего времени регулярно не получавших препарат, первая доза 160–325 мг (таблетку, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой, разжевать и проглотить). При выраженной тошноте и рвоте возможно введение внутривенно или в свечах. В последующем внутрь 75–160 мг 1 раз в сутки (в сочетании с клопидогрелом 75–100 мг 1 раз в сутки) неопределенно долго (обычные или покрытые кишечнорастворимой оболочкой лекарственные формы)
Клопидогрел	Первая доза 300 мг внутрь (при планирующемся в ближайшие часы коронарном стентировании возможно 600 мг). В последующем 75 мг 1 раз в сутки 1 год
<i>Антикоагулянты прямого действия</i>	
НФГ	Внутривенно болюсом 60–70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), затем инфузия с начальной скоростью 12–15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч). В последующем подбор скорости введения (дозы) для поддержания значений АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше верхней границы нормы для лаборатории конкретного лечебного учреждения. Длительность лечения 2–8 сут
Далтепарин натрия	Подкожно по 120 МЕ/кг (максимально 10 000 МЕ) 2 раза в сутки. Длительность введения 5–6 сут
Надропарин кальция	Внутривенно по 86 МЕ/кг, затем подкожно по 86 МЕ/кг 2 раза в сутки. Длительность введения 5–6 сут
Фондапаринукс натрия	Подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения до 8 сут
Эноксапарин натрия	Подкожно по 1 мг/кг 2 раза в сутки. Перед первой подкожной инъекцией возможно введение болюса 30 мг. Длительность лечения 2–8 сут
<i>Блокаторы гликопротеидов П2/П3а тромбоцитов</i>	
Абциксимаб	Внутривенно болюсом 0,25 мг/кг с последующей инфузией 0,125 мкг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин) на протяжении 12–24 ч. Введение следует начать заранее или как минимум за 10–60 мин до ЧКВ, продолжать во время процедуры и 12 ч после нее
Тирофибан	Внутривенно 0,4 мкг/мин за 30 мин, затем 0,1 мкг/кг/мин на протяжении 48–96 ч. Если на фоне лечения проводится ЧКВ, введение следует продолжать во время процедуры и 12–24 ч после нее. У больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин дозу уменьшить наполовину
Эптифибатид	Внутривенно болюсом 180 мкг/кг с немедленным началом инфузии 2 мкг/кг/мин на протяжении 72–96 ч. Если на фоне лечения проводится ЧКВ, введение следует продолжать во время процедуры и 18–24 ч после нее. У больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин скорость инфузии уменьшить до 1 мкг/кг/мин. Противопоказан при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин

да после эпизода ишемии миокарда прошло не более 48 ч. При высоком риске неблагоприятного исхода эноксапарин превосходит по эффективности НФГ. Фондапаринукс по сравнению с эноксапарином дает меньше кровотечений, в результате чего можно ожидать более низкой смертности. Это преимущество реализуется, прежде всего, при достаточно продолжительном введении препаратов и у больных с нарушенной функцией почек. Далтепарин и надропарин по эффективности и безопасности аналогичны НФГ. Длительность введения НФГ и эноксапа-

рина определяется клиническим течением заболевания и составляет от 2 до 8 сут, изученная длительность применения фондапаринукса — до 8 сут или более ранней выписки, далтепарина и надропарина — 5–6 сут. Чрескожные коронарные вмешательства (ангиопластика, стентирование коронарных артерий) в ранние сроки заболевания выполняются на фоне введения болюсов НФГ или продолжающегося применения эноксапарина.

Блокаторы гликопротеидов П2/П3а тромбоцитов обычно применяют при чрескожных коро-

нарных вмешательствах. Внутривенное введение препаратов этой группы можно осуществлять с самого начала лечения или начинать непосредственно перед процедурой (абциксимаб следует использовать заранее только у больных с известной коронарной анатомией, когда в ближайшие сутки будет выполнено чрескожное коронарное вмешательство).

β -адреноблокаторы следует использовать у всех больных, не имеющих противопоказаний (табл. 10.15). Внутривенное введение оправдано при сохраняющейся тахикардии, ишемии миокарда, артериальной гипертензии у больных без выраженной сердечной недостаточности и других противопоказаний к использованию β -адреноблокаторов. Лечение желательно начать как можно раньше или отсрочить до исчезновения противопоказаний, имевшихся в острый период заболевания. Цель лечения — уменьшить ЧСС и удерживать ее в интервале от 50 до 60 уд./мин (если нет выраженной сердечной недостаточности) за счет постепенного увеличения дозы β -адреноблокаторов без внутренней симпатомиметической активности. При выборе препарата надо учитывать, что доказательства благоприятного влияния на смертность после инфаркта миокарда были получены при применении карведилола, метопролола и пропранолола.

Органические нитраты применяются при острых проявлениях сердечной недостаточности, сохраняющейся ишемии миокарда или артериальной гипертензии. Целесообразность более широкого использования не установлена. Как правило, осуществляют внутривенную инфузию нитроглицерина. В последующем нитраты рекомендуется использовать только при сохранении стенокардии; их применение во всех случаях не показано.

ИАПФ показаны при сердечной недостаточности, сниженной ФВ левого желудочка, артериальной гипертензии, сахарном диабете. В ранние сроки инфаркта миокарда ИАПФ особенно необходимы больным с передней локализацией некроза, застоем в легких, ФВ левого желудочка менее 40%. Кроме того, препараты этой группы можно использовать у всех больных, не имеющих противопоказаний (см. табл. 10.15). Как правило, лечение начинают с приема внутрь не-

большой дозы, которую постепенно увеличивают, стремясь достичь рекомендуемой (или максимально переносимой) в ближайшие 24–48 ч. В достаточно крупных клинических исследованиях с первых суток инфаркта миокарда применяли каптоприл, лизиноприл и зофеноприл; при более длительном лечении у больных с выраженной сократительной дисфункцией левого желудочка использовали каптоприл, рамиприл, трандолаприл и эналаприл. У больных без выраженного снижения ФВ левого желудочка для длительной вторичной профилактики инфаркта миокарда и возникновения сердечной недостаточности могут использоваться рамиприл (в целевой дозе 10 мг/сут) или периндоприл (в дозе 8 мг/сут). При лечении ИАПФ необходимо стремиться к использованию целевых, а если это не удается — максимально переносимых доз препаратов.

БРА II применяются при непереносимости ИАПФ. Накопленные факты поддерживают использование валсартана.

Антагонисты альдостерона применяются в дополнение к терапевтическим дозам ИАПФ после инфаркта миокарда у больных с фракцией выброса левого желудочка не более 40% в сочетании с сердечной недостаточностью или сахарным диабетом. Обязательным условием является отсутствие выраженного повышения уровня креатинина в крови и гиперкалиемии.

В отдельных случаях возможно применение верапамила или дилтиазема. Они противопоказаны при выраженной сократительной дисфункции миокарда левого желудочка. Длительно действующие производные дигидропиридина могут использоваться в дополнение к β -адреноблокаторам у больных с тяжелой стенокардией, рефрактерной к медикаментозному лечению, а также при стойкой артериальной гипертензии.

Всем больным до выписки из стационара следует назначить препарат из группы статинов. В качестве ориентира для выбора доз может быть использован уровень общего холестерина или холестерина ЛПНП в анализе крови при поступлении в лечебное учреждение (если больной госпитализирован вскоре после болевого приступа). Есть свидетельства, что высокая доза статина (аторвастатин 80 мг/сут), назначенная

**Не антиромботические препараты при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда
без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ**

Препарат	Обычная доза
<i>Наркотические анальгетики</i>	
Морфин	Внутривенно медленно около 5 мг, далее при необходимости по 2–8 мг с интервалом 5–15 мин до достижения эффекта или возникновения побочных проявлений, не позволяющих увеличить дозу (снижение АД, угнетение дыхания, рвота)
<i>β-адреноблокаторы</i>	
Пропранолол	Внутривенно 1–3 мг в течение 1 мин, далее по 1 мг с интервалом минимум 2–3 мин, максимальная доза 0,1 мг/кг. Через 4 ч внутрь до 160–240 мг/сут за 4 приема
Метопролол	Внутривенно по 5 мг с интервалом как минимум 2 мин до общей дозы 15 мг. При хорошей переносимости через 15 мин внутрь до 200 мг/сут за 2–4 приема при применении непролонгированной лекарственной формы или 1 раз в сутки при использовании препаратов с замедленным высвобождением действующего вещества
Эсмолол	Внутривенная инфузия в начальной дозе 0,05–0,1 мг/кг/мин с последующим постепенным увеличением дозы на 0,05 мг/кг/мин каждые 10–15 мин до достижения эффекта или дозы 0,3 мг/кг/мин. Для более быстрого появления эффекта возможно первоначальное введение 0,5 мг/кг в течение 2–5 мин. При хорошей переносимости в дальнейшем перейти на прием внутрь других β-адреноблокаторов
Карведилол	Начальная доза внутрь у больных с существенной сократительной дисфункцией левого желудочка по 6,25 мг (в отдельных случаях — 3,125 мг) 2 раза в сутки, при хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом 3–10 сут до 25 мг 2 раза в сутки
<i>ИАПФ</i>	
Каптоприл	Первоначально 6,25 мг, через 2 ч 12,5 мг, через 10–12 ч 25 мг, затем по 50 мг 2 раза в сутки. При длительном применении целевая доза по 50 мг 3 раза в сутки
Лизиноприл	Первоначально 5 мг, через 24 ч 5 мг, затем 10 мг 1 раз в сутки
Зофеноприл	Первоначально 7,5 мг, через 12 ч 7,5 мг, затем удвоение дозы каждые 12 ч до 30 мг 2 раза в сутки
Рамиприл	Первоначально по 1,25–2,5 мг 2 раза в сутки, затем увеличение дозы до 5 мг 2 раза в сутки
Эналаприл	Первоначально по 2,5 мг 2 раза в сутки, затем увеличение дозы до 10 мг 2 раза в сутки
<i>БРА II</i>	
Валсартан	Первоначально 20 мг с постепенным увеличением до 80 мг 2 раза в сутки при выписке и по 160 мг 2 раза в сутки в ближайшие 3 мес.
<i>Органические нитраты</i>	
Нитроглицерин	Внутривенная инфузия 5–10 мкг/мин, при необходимости ступенчатое увеличение на 5–20 мкг/мин каждые 3–10 мин до исчезновения симптомов, снижения среднего АД на 10 % при исходно нормальном АД и до 30 % при артериальной гипертензии. При этом систолическое АД не должно быть менее 90 мм рт. ст. или уменьшиться более чем на 30 мм рт. ст. от исходного. Отсутствие снижения АД в ответ на введение 200 мкг/мин свидетельствует о резистентности к нитратам, поэтому от их использования следует отказаться. В последующем при стабильном состоянии инфузию можно постепенно прекратить или перейти на применение нитратов для местного применения либо приема внутрь
Длительно действующие препараты	Дозы и кратность приема зависят от конкретного препарата
<i>Антагонисты альдостерона</i>	
Спиринолактон	Начальная доза 12,5–25 мг 1 раз в сутки, при хорошей переносимости и отсутствии гиперкалиемии до 50 мг 1 раз в сутки

Примечание. Указаны ориентировочные дозы препаратов, в зависимости от клинических обстоятельств и индивидуальной переносимости они могут быть ниже или несколько выше.

в начале лечения без учета уровня холестерина в крови, безопасна и при достаточно длительном использовании способна благоприятно повлиять на исход заболевания.

10.2. ПРОТИВОАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

К этой группе относятся средства различного химического строения, препятствующие образованию атеросклеротической бляшки. Известно, что атеросклероз обусловлен нарушениями липидного обмена. Большинство липидов (триглицериды, фосфолипиды, холестерин) плазмы находится в связанной с белками форме (липопротеиды). Исключение составляют лишь свободные жирные кислоты (рис. 10.10 и 10.11).

Среди липопротеидов различают 4 класса соединений: хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП). Атерогенными классами являются ЛПОНП и ЛПНП, а антиатерогенными — ЛПВП.

В настоящее время очевидно, что активное снижение уровня атерогенных липидов в крови с помощью бедной холестерином диеты и гиполипидемических препаратов, в сочетании с устранением модифицируемых факторов риска прогрессирования атеросклероза (борьба с курением, избыточной массой тела, чрезмерным употреблением алкоголя, повышенным АД), замедляет прогрессирование атеросклеротического процесса, способствует снижению частоты его осложнений и в отдельных случаях способствует регрессии атеросклеротических бляшек.

Основную группу антиатеросклеротических средств составляют гиполипидемические препараты, снижающие содержание в крови холестерина и триглицеридов, нормализующие соотношения между содержанием атерогенных и антиатерогенных липопротеидов.

Гиполипидемические препараты действуют, изменяя синтез и катаболизм липидов, уменьшая абсорбцию липидов или желчных кислот из ЖКТ, и препятствуют участию жирных кислот в эндогенном синтезе липидов.

Гиполипидемические препараты можно подразделить на секвестранты желчных кислот, ингибиторы синтеза холестерина, препараты, тормозящие всасывание холестерина из ЖКТ, улучшающие транспортировку холестерина и его метаболизм в печени. Следует подчеркнуть, что лечение гиполипидемическими препаратами следует осуществлять неопределенно долго.

Обмен липидов и его нарушения. В настоящее время принята липидная теория атеросклероза, утверждающая ведущую роль липопротеидов различных классов и, в первую очередь, холестерина в развитии биохимических и морфологических изменений в артериальной стенке, конечным проявлением которых является формирование атеросклеротической бляшки. Общепризнано, что между повышением уровня ХС и частотой возникновения клинических проявлений и осложнений атеросклероза имеется экспоненциальная зависимость.

Липиды в крови циркулируют в виде белково-липидных комплексов, состоящих из холестерина, триглицеридов, фосфолипидов и белков. Белковая часть представлена аполипопротеидами, которые играют важную роль в стабилизации липопротеидных комплексов. Известно 13 аполипопротеидов, однако подробно изучены состав и роль в атерогенезе лишь части из них.

В зависимости от соотношения основных компонентов выделяют 5 классов липопротеидов. Наиболее крупные и наименее плотные частицы — хиломикроны — являются основной транспортной формой экзогенного жира и в основном состоят из триглицеридов. Стабилизируют оболочку хиломикронов белок и фосфолипиды.

В печени триглицериды, холестерин и фосфолипиды включаются в состав других белково-липидных комплексов: пре- β -липопротеидов (ЛПОНП) и β -липопротеидов (ЛПНП), которые циркулируют в крови и обладают агрессивными атерогенными свойствами. Клетки человека нуждаются в холестерине, который переносится из плазмы к клетке с помощью ЛПНП. Проникнуть внутрь клеток (кроме макрофагов) ХС может, лишь взаимодействуя с ЛПНП-рецепторами, располагающимися на поверхности и способными доставлять ХС внутрь клетки. Основным органом, удаляющим ХС и ЛПНП из плазмы, явля-

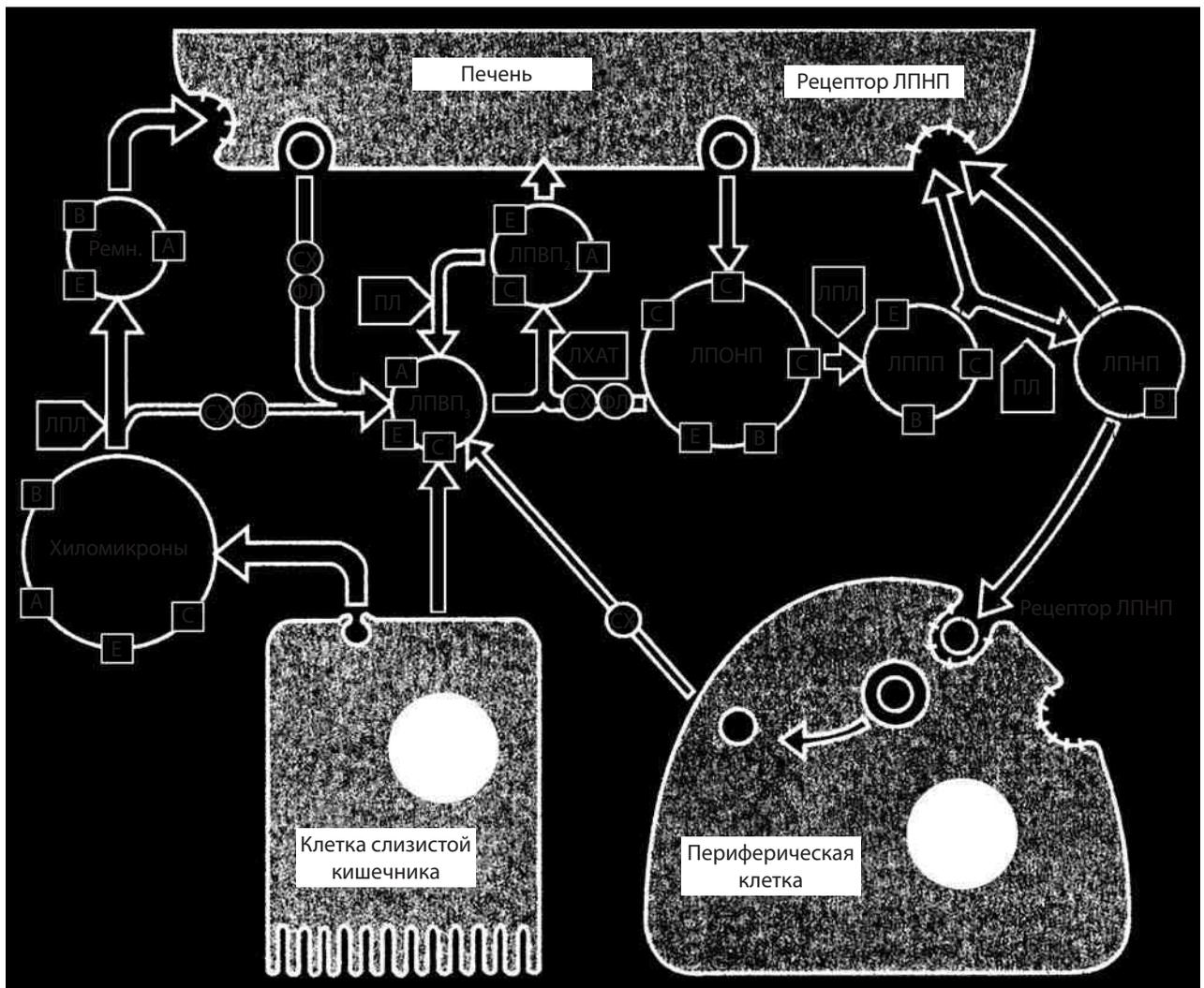


Рис. 10.10. Схема внутрисосудистого и тканевого метаболизма липопротеидов разных классов (Br. Heart J. 1984; 51: 585–588):

A, B, C и E — соответствующие апопротеины; *СХ, ФЛ, ЭХЭХ и ТГ* — соответственно свободный холестерин, фосфолипиды, эфиры холестерина и триглицериды. Хиломикроны доставляют липиды пищи в плазму через лимфу. Под воздействием внепеченочной липопротеидлипазы (*ЛЛЛ*) хиломикроны в плазме превращаются в ремнанты (*Ремн.*). Ремнанты хиломикронов захватываются рецепторами печени, распознающими поверхностный апо E. ЛПОНП переносят эндогенные триглицериды из печени в плазму, где они, как и хиломикроны, претерпевают частичную деградацию до ремнантных ЛПОНП — ЛППП. ЛППП либо захватываются рецептором ЛПНП, распознающим апо E или апо В100 (что отличает ЛППП от хиломикронов, содержащих меньший по размеру апо В48), либо превращаются в ЛПНП, содержащие апо В100, но уже не имеющие апо E. В этом процессе может принимать участие печеночная липаза (*ЛЛ*). Катаболизм ЛПНП, в свою очередь, протекает двумя основными путями, один из которых связан с рецепторами ЛПНП. ЛПВП имеют сложное происхождение: липидный компонент включает свободный холестерин и фосфолипиды, высвобождающиеся при липолизе хиломикронов и ЛПОНП, или свободный холестерин, поступающий из периферических клеток, в то время как основной апопротеин ЛПВП (апо А1) синтезируется и в печени, и в тонком кишечнике. Новосинтезированные частицы ЛПВП представлены в плазме ЛПВП₃, но в конечном итоге под воздействием ЛХАТ, активируемой апо А1, они превращаются в ЛПВП₂

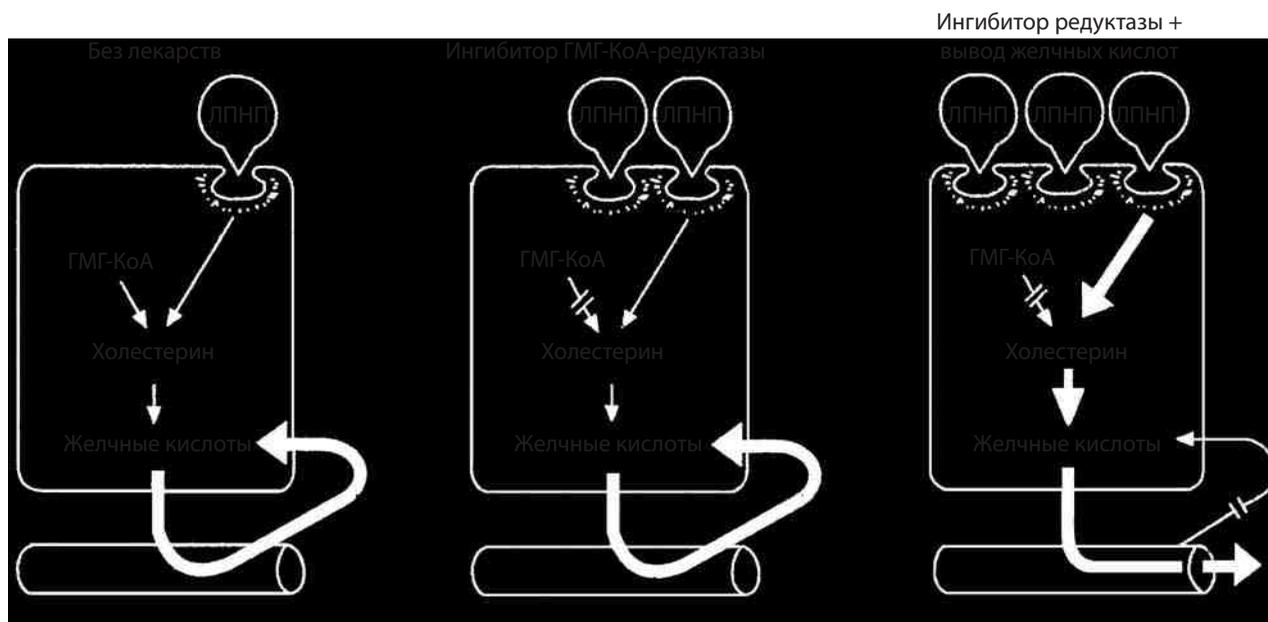


Рис. 10.11. Использование комбинации секвестрантов желчных кислот и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в лечении больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии:

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А

ется печень, поэтому чем больше число ЛПНП-рецепторов, тем ниже уровень атерогенного ХС в плазме.

ЛПОНП состоят преимущественно из эндогенных триглицеридов (55%) и небольшого количества холестерина. ЛПНП содержат большое количество ХС и его эфиров (до 45%) и являются главными транспортными носителями этого стерина. Помимо ХС они содержат триглицериды (10%) и фосфолипиды (20%). Вследствие наличия в ЛПНП апопротеина В к этим частицам легко образуются антитела.

Значительно меньше липидов содержится в α -липопротеидах (ЛПВП), которые содержат около 50% белка и фосфолипидов и способны удалять холестерин из стенки сосудов и других тканей и транспортировать в печень для катаболизма.

Выделяют также так называемые флотирующие липопротеиды. Этот промежуточный класс липопротеидов (ЛППП) содержит очень большое количество холестерина, они образуются в процессе превращения ЛПОНП в ЛПНП и имеют значение в развитии атеросклероза.

Выявляемые разновидности гиперлипидемии по предложению Fredrickson можно свести к пяти типам (табл. 10.16).

Согласно классификации, атерогенными являются II, III и IV типы гиперлипидемии. В клинике чаще встречаются II и IV типы гиперлипидемий; гиперлипидемии I, III и V типов отмечаются редко.

Важнейшим мероприятием в профилактике атеросклероза и выявлении нарушений липидного обмена, а также разработке мер по борьбе с этими патологическими факторами является определение холестерина и липопротеидов в плазме крови.

Диагностика дислипидемий и методы лечения. Для выявления больных с выраженными нарушениями липидного обмена и выделения групп риска необходимо определить уровень холестерина в сыворотке крови.

Целесообразность использования гиполипидемических препаратов и целевые уровни холестерина зависят от риска неблагоприятного исхода, связанного с прогрессированием атеросклероза. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2007),

в зависимости от вероятности смерти от сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет предложено выделять следующие группы риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий (табл. 10.17).

При неповышенном уровне ХС ЛПНП (с учетом вероятности смерти от сердечно-сосудистого заболевания, который учитывает также наличие других факторов риска) рекомендуют соблюдать диету и проводят беседу о вреде факторов ри-

ска и необходимости их коррекции. У больных с высоким и с очень высоким риском смерти от сердечно-сосудистого заболевания, а также при очень высоком уровне холестерина гиполипидемические препараты в дополнение к изменению образа жизни и диете назначают с самого начала лечения, как только выяснится, что значение ХС ЛПНП превышает оптимальные (целевые) (см. табл. 10.18). У больных с умеренным и низким риском при отсутствии выраженной гиперли-

Таблица 10.16

Классификация гиперлипотеидемий, принятая ВОЗ

Тип	ХС плазмы	ХС ЛПНП	Триглицериды плазмы	Нарушение липопротеидов	Атерогенность
I	Повышен	Понижен или в норме	Повышены	Избыток хиломикронов	Нет
IIa	Повышен	Повышен	В норме	Избыток ЛПНП	+++
IIb	Повышен	Повышен	Повышены	Избыток ЛПНП и ЛПОНП	+++
III	Повышен	Понижен или в норме	Повышены	Избыток ремнантов, хиломикронов и ЛПНП	+++
IV	Повышен или нормален	В норме	Повышены	Избыток ЛПОНП	++
V	Повышен	В норме	Повышены	Избыток хиломикронов и ЛПОНП	+

Таблица 10.17

Категории риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет

Категория очень высокого риска
Больные с обострением ИБС Больные, перенесшие реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных артериях, периферических артериях, аорте Больные с наличием нескольких факторов риска, у которых суммарный риск смерти от сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет при оценке по таблице SCORE более 10 %
Категория высокого риска
Больные с любыми (не острыми) клиническими проявлениями ИБС или заболеваниями, эквивалентными ей по риску: выраженный атеросклероз сонных и/или периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2 с микроальбуминурией Больные без ИБС или ее эквивалентов, у которых имеется несколько факторов риска и суммарный риск смерти от сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет при оценке по таблице SCORE составляет 5–9 %
Категория умеренного риска
Лица без клинических проявлений атеросклероза сосудов: – с наличием факторов риска, при которых вероятность смерти от сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет при оценке по таблице SCORE составляет 1–4 % – отягощенной наследственностью (начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии менее 55 лет, по женской менее 65)
Категория низкого риска
Лица без клинических проявлений атеросклероза сосудов с одним умеренно выраженным фактором риска, когда вероятность смерти от сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет при оценке по таблице SCORE составляет менее 1 %

Таблица 10.18

Уровни ХС ЛПНП (ммоль/л), при которых следует начать лечение, и целевые значения ХС ЛПНП у больных с различными категориями риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет

Категория риска	Уровень ХС ЛПНП для начала немедикаментозной терапии	Уровень ХС ЛПНП для начала применения лекарств	Целевой уровень ХС ЛПНП
Очень высокий	> 2,0	> 2,0	< 2,0
Высокий	> 2,5	> 2,5	< 2,5
Умеренный	> 3,0	> 3,5	< 3,0
Низкий	> 3,5	> 4,0	< 3,5

пидемии в течение 3 мес. осуществляются мероприятия по изменению образа жизни (коррекция массы тела, прекращение курения, увеличение физической активности, диета с ограничением животных жиров и богатая клетчаткой) и гиполипидемические препараты применяются только в случаях, когда этого недостаточно для нормализации уровня холестерина.

Необходимо также провести тщательное клинико-лабораторное исследование для выявления вторичных гиперлипидемий и наследственных нарушений обмена.

При изолированной гипертриглицеридемии мероприятия начинаются с диеты и лишь при тяжелой гипертриглицеридемии добавляют лекарственные препараты.

Причины вторичной гиперлипидемии: нарушение питания, гипотиреоз, сахарный диабет, нефротический синдром, уремия и диспротеинемия. На содержание липидов могут влиять и некоторые лекарственные средства. Так, на уровень общего ХС, триглицеридов и ХС ЛПНП влияют тиазидные диуретики, β -адреноблокаторы (особенно неселективные), глюкокортикоиды, эстрогены, прогестины, ретиноиды, анаболические гормоны и алкоголь.

Семейные гиперлипидемии характеризуются чрезвычайно высоким содержанием липидов в сыворотке и требуют, кроме соблюдения диеты, медикаментозного лечения.

Лечение начинают с диеты. В дальнейшем может возникнуть необходимость в медикаментозном лечении, которое не исключает соблюдения диеты.

Первичная гиперхолестеринемия. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — аутосом-

но-доминантное заболевание, обусловленное отсутствием рецепторов к ЛПНП, диагностируется в 0,5% популяции. При гетерозиготной СГХС число рецепторов к ЛПНП составляет 50% нормы, а уровень ХС ЛПНП повышен; содержание общего ХС — 350–550 мг%. Лечение этой гиперлипидемии, относящейся к типу IIIa, помимо диетотерапии, обязательно включает прием гиполипидемических препаратов.

При гомозиготной СГХС число рецепторов к ЛПНП крайне мало или они вообще отсутствуют, уровень ХС ЛПНП резко повышен. Содержание общего ХС — до 1000 мг%. Это заболевание встречается крайне редко. Диета и медикаментозное лечение малоэффективны, слабо помогают плазмаферез и трансплантация печени.

При смешанной семейной гиперлипидемии, при которой довольно часто обнаруживается нарушение функции липопротеинлипазы с увеличением содержания апо-В и ЛПОНП (тип IIb), лечение начинают с диеты, физических упражнений, снижения веса и реже прибегают к применению лекарств. Так называемую полигенную гиперхолестеринемии обнаруживают у каждого 10-го больного с содержанием холестерина более 300 мг%. У этих больных моногенного наследования нет. Эффективно сочетание диетотерапии и медикаментозного лечения.

Гипертриглицеридемия — чаще вторичное проявление ожирения, эндокринных заболеваний, алкоголизма, приема оральных контрацептивов, ретиноидов, β -адреноблокаторов. Лишь при уровне триглицеридов более 500 мг% можно говорить о семейном нарушении липидного обмена.

Дисбеталипопротеидемия (III тип по Фредриксону) — заболевание, обусловленное де-

фицитом аполипопротеида Е, находящегося на поверхности ЛПОНП, ответственного за распознавание и захват впоследствии разрушающихся ремнантных частиц рецепторами клеточной поверхности. Биохимически это проявляется повышением уровня триглицеридов и холестерина, накоплением атерогенных ЛППП.

Атерогенными являются II, III и IV тип дислипидемий по Фридрексону. Они ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Гиперхиломикронемия обусловлена отсутствием или дефицитом липопротеидлипазы и ее кофактора и проявляется наличием слоя хиломикрон после центрифугирования плазмы или повышения уровня ЛПОНП и хиломикрон при электрофорезе.

Снижение уровня ХС ЛПВП менее 35 мг/дл отмечается при генетически обусловленной гипоальфалипопропротеидемии или наличии ятрогенных факторов, курении, ожирении.

Диета. Лечение гиперлипидемий предполагает диетические мероприятия.

Диетотерапия проводится в несколько этапов. На первом этапе на долю потребляемых жиров должна приходиться $\frac{1}{3}$ калорий, получаемых в течение суток. При этом доля насыщенных жиров не должна превышать 10%, а потребление холестерина не более 300 мг/сут. Это достигается снижением потребления говядины, свинины, птицы (с птицы необходимо обязательно удалять кожу) и рыбы до 85 г и ограничение мясных блюд до 170 г/сут. Следует употреблять нежирные мясные продукты в вареном виде. Исключают пальмовое и кокосовое, сливочное масло, сыры с большим содержанием жиров и цельномолочные продукты. Взамен рекомендуются мягкий маргарин, жидкие растительные масла, сыры и другие молочные продукты с низким содержанием жира. В такой диете полиненасыщенные жиры (маргарин, растительные масла) не должны превышать 10% общей калорийности. Избыток полиненасыщенных жирных кислот снижает ХС ЛПВП. Мононенасыщенные жиры должны составлять не более 10–15% общей калорийности пищи. Они содержатся в оливковом масле и некоторых мясных продуктах. Следует ограничить прием таких холестеринсодержа-

щих продуктов, как печень, почки, мозг, поджелудочная железа, за неделю можно съесть не более 4 желтков. На долю углеводов, особенно сложных, которые содержатся в свежих овощах и фруктах и продуктах из цельного зерна, должно приходиться 55–60% калорийности.

Через 3 мес. при отсутствии снижения уровня холестерина диета ужесточается. Потребление насыщенных жиров снижается до 7% общей калорийности, а холестерина — до 200 мг/сут. Отрицательное влияние пищевых насыщенных жиров больше, чем у пищевого холестерина. Полностью исключаются яйца, субпродукты, твердые жиры, сливочное масло, плавленые сыры, животные жиры, шоколад.

Даже строгая диета позволяет снизить холестерин не более чем на 10%.

Отказ от курения, исключение пассивного курения.

Физическая активность. Показана аэробная физическая активность как минимум умеренной интенсивности (например, ходьба в умеренном темпе по ровной местности) в течение 30–60 мин (суммарно в течение дня) не менее 5 дней в неделю в сочетании с увеличением обычной (повседневной) физической активности. Диета в сочетании с ежедневными физическими нагрузками способствует поддержанию нормальной массы тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²) и окружности талии до 94–102 см у мужчин и 80–88 см у женщин. В случаях, когда необходимо уменьшить массу тела, показана диета с пониженной калорийностью в сочетании с увеличением физической активности.

Медикаментозная терапия используется в дополнение к диете и расширению физической активности.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). В 1976 г. был открыт новый класс антибиотиков — монокалины, которые специфически подавляют активность фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, катализирующего раннюю реакцию биосинтеза ХС. Статины эффективны при гиперлипидемиях II и III типа по Фридрексону. Препараты этой группы обеспечивают снижение ХС ЛПНП на 20–60%, триглицеридов — на 10–20% и повышение ХС ЛПВП на 5–15%. Статины следует применять с осторожностью при почечной недо-

статочности, употреблении больным алкоголя. Риск повреждения мышц во время использования статинов увеличивается при сопутствующем назначении фибратов, никотиновой кислоты, циклоспорина, макролидов, азольных противогрибковых средств. Следует избегать одновременного приема грейпфрутового сока.

Ловастатин — первый их появившихся статинов, химическая модификация продукта, образующегося в процессе ферментации грибкового микроорганизма *Aspergillus terreus*. С 1987 г. препарат используется более чем в 50 странах мира.

Основная часть ХС, транспортируемая липопротеидами плазмы, поступает не из внешних источников, а синтезируется внутри организма, в основном в печени. Блокируя синтез ХС, ловастатин снижает содержание ХС в клетках печени, вследствие чего увеличивается захват липопротеидов гепатоцитами из плазмы крови. Лечение ловастатином ведет к снижению уровня общего ХС и ХС ЛПНП на 20–45% в зависимости от чувствительности больных и суточной дозы. При этом наблюдается также значительное снижение содержания аполипопротеидов В и Е в плазме (на 15–25%). Отмечается падение уровня ХС ЛПОНП, триглицеридов плазмы (на 10–20%) и повышение ЛПВП (на 6–15%). Такой важный показатель атерогенности плазмы крови, как отношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, снижается почти на 50%. Выраженный терапевтический эффект в виде снижения ХС ЛПНП (< 20%) можно получить у 90% больных с гиперлиппротеидемией типа IIa. Терапевтический эффект ловастатина довольно стабилен, явлений тахифилаксии при длительном лечении не наблюдается.

Фармакокинетика. Препарат быстро всасывается в ЖКТ. В плазме крови на 95% связан с белками, в печени подвергается метаболизму с образованием активных метаболитов. Выделяется на 90% с фекалиями и на 10% с мочой. $T_{1/2}$ равен 3 ч.

Применение. Ловастатин высоко эффективен у больных с наследственной гетерозиготной формой гиперхолестеринемии и у больных с ненаследственной (полигенной) формой первичной гиперхолестеринемии. При гомозиготной

СГХС статины не показаны, так как у этих больных отсутствуют ЛПНП-рецепторы в клетках печени, осуществляющие клиренс ЛПНП в ответ на снижение эндогенного пула ХС. Хорошие результаты получены при коррекции вторичной гиперлиппротеидемии у больных с сахарным диабетом и нефротическим синдромом.

Ловастатин назначают в дозе от 20 до 80 мг в сутки, однократно вечером во время еды или в два приема (утром и вечером). Максимальный эффект достигается через 4–6 недель приема той или иной дозы препарата. Начальная доза 20 мг увеличивается на 20 мг через каждые 4 нед., если не достигнут желаемый уровень общего ХС плазмы крови. Поддерживающее лечение ловастатином должно проводиться в течение всей жизни.

Противопоказаниям к назначению ловастатина являются активный гепатит и цирроз печени, гипертрансаминаземия, индивидуальная непереносимость препарата, гиперчувствительность к препарату, сопутствующее применение ингибиторов СYP3A4, беременность и кормление младенца.

Взаимодействие. Имеются данные об увеличении протромбинового времени и риска кровотечений у больных, принимающих антикоагулянты непрямого действия на фоне лечения ловастатином. В таких случаях рекомендуется более частый контроль показателей свертываемости крови.

Побочные действия отмечаются в 1–2% случаев (метеоризм, диарея, запор, тошнота, боль в животе, сухость во рту, расстройства вкуса). Реже (0,1–1,0%) наблюдается кожная сыпь, зуд, головокружение, бессонница. При лечении ловастатином, чаще в начальном периоде, возможно повышение активности аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансфераз (АСТ) в сыворотке крови. Если эти показатели не более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы и не сопровождаются появлением каких-либо клинических симптомов, отмены ловастатина не требуется. Редко наблюдается повышение активности щелочной фосфатазы, билирубина и креатинфосфокиназы. Последнее может сопровождаться симптомами миопатии (диффузная миалгия, размягчение мышц, многократное увеличение актив-

ности креатинфосфокиназы), что требует отмены препарата. Большинство случаев миопатий наблюдалось у больных, получавших циклоспорин после трансплантации органов или такие гиполипидемические препараты, как гемфиброзил или никотиновая кислота. Лечение ловастатином рекомендуется временно прекращать при развитии тяжелого состояния, включая острые инфекции, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические нарушения.

Для обеспечения безопасности лечения необходим биохимический контроль до назначения ловастатина, а также ежемесячно в период подбора дозы (первые 2–3 мес. лечения), в последующий период поддерживающей терапии биохимические анализы можно делать 1 раз в квартал. Более тщательный контроль необходим у больных, употребляющих значительное количество алкоголя. Все побочные эффекты проходят при уменьшении дозы или отмене препарата. Описанные нежелательные эффекты свойственны и другим препаратам этой группы.

Специфический побочный эффект ловастатина — бессонница.

Правастатин по механизму действия близок к ловастатину.

Фармакокинетика. Всасывается на 34%, биодоступность из-за эффекта первичного прохождения через печень низкая — 17–18%. В крови на 43–55% связан с белками. Правастатин применяется в качестве активной формы, его метаболиты, образующиеся в печени, либо неактивны, либо обладают слабой фармакологической активностью. $T_{1/2}$ составляет 2,6–3,2 ч, максимальная концентрация в крови достигается через 1–1,5 ч, элиминируется из организма путем билиарной секреции соединениями, которые не всасываются в кишечнике (до 70%), и с мочой (до 20%).

Применяют по 5–10 мг перед сном, а затем дозу при недостаточном гипохолестеринемическом эффекте, как минимум через 4 нед., увеличивают до 20–40 мг/сут.

Побочные эффекты те же, что и у препаратов этой группы. Специфический побочный эффект правастатина — депрессия.

Симвастатин вдвое сильнее ловастатина. Представляет собой гипохолестеринемический

препарат, получаемый синтетическим путем из продукта ферментации *Aspergillus terreus*, является неактивным лактоном. После приема внутрь подвергается гидролизу с образованием β -гидроксикислотного производного, которое является основным метаболитом, оказывающим ингибирующее воздействие на ГМК-КоА-редуктазу. В печени симвастатин превращается в более активную симвастатиновую кислоту.

В экспериментальных исследованиях на животных после введения препарата внутрь симвастатин с высокой избирательностью накапливается в печени, где его концентрация существенно превышает концентрацию в других тканях. Симвастатин быстро экстрагируется из крови при первичном прохождении через печень (основное место его действия) и затем выводится с желчью. Концентрация активной формы симвастатина в системной циркуляции человека составляет менее 5% от принятой внутрь дозы, 95% этого количества находятся в связанном с белками состоянии. С желчью выводится 60%, с печенью — 13%.

В многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что терапия симвастатином приводит к снижению уровня ХС на 20–30%, ХС ЛПНП — на 20–45%, аполипопротеида В — на 25–30%. Отмечено также более умеренное снижение уровня ХС ЛПОНП и повышение уровня ХС ЛПВП.

Применяют по 10–40 мг перед сном, при недостаточном эффекте увеличение дозы с интервалом как минимум 4 нед. вплоть до 80 мг/сут.

Флувастатин является первым полусинтетическим ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, структурно близок к грибковым метаболитам и их аналогам.

Фармакокинетика. При приеме внутрь быстро всасывается. Максимальная концентрация в крови достигается через 30–60 мин, $T_{1/2}$ составляет менее 3 ч. Интенсивно метаболизируется при эффекте первичного прохождения через печень с образованием активных метаболитов, которые не проникают через ГЭБ. До 98% лекарственного вещества связывается с белками крови. Активных метаболитов нет. Печенью выводится 95%, с мочой — 5% действующего вещества. Низкая системная экспозиция определяет

незначительное по сравнению с другими статинами число побочных эффектов (миозиты, расстройства ЦНС), связанных с фармакокинетическим взаимодействием. Фармакокинетика при сочетанном применении с ниацином, холестираминном, пропранололом, дигоксином не меняется. Обильная пища снижает биодоступность флувастатина, у больных циррозом печени снижен тотальный клиренс и увеличивается концентрация препарата в крови, хотя $T_{1/2}$ не меняется.

Применяют по 20–80 мг 1 раз в сутки перед сном (при необходимости дозу увеличивают с интервалом как минимум 4 нед.). После чрескожных коронарных вмешательств используется доза 80 мг 1 раз в сутки. Прием препарата в течение многих недель снижает уровень ХС ЛПНП на 22,2% при дозе 20 мг и на 25,6% при дозе 40 мг/сут.

Флувастатин – первый полусинтетический статин, метаболизирующийся через СУР 2С9, поэтому его можно комбинировать с цитостатиками и фибратами, не опасаясь побочных эффектов (назначают больным после трансплантации, при нефротическом синдроме, при комбинированной терапии). Однако при этом возрастает вероятность побочных эффектов при сочетании с варфарином, ателололом, диклофенаком, которые тоже метаболизируются через СУР2С9.

Аторвастатин — один из наиболее активных статинов; примерно в 2 раза активнее симвастатина.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Абсорбция высокая. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч. Концентрация аторвастатина при применении в вечернее время ниже, чем в утреннее (приблизительно на 30%). Выявлена линейная зависимость между степенью всасывания и дозой препарата. Биодоступность составляет 14%, системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и при первичном прохождении через печень. Связь с белками плазмы более 98%. Метаболизируется преимущественно в печени под действием цитохрома СУР3А4, СУР3А5 и СУР3А7 с образованием фармакологически активных метаболитов.

Благодаря их наличию ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы сохраняется 18–72 ч при $T_{1/2}$ 14 ч. С желчью выводится 98%, с мочой — 2%. Почечная недостаточность не влияет на концентрацию препарата в плазме крови.

Применяется в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки, при недостаточном эффекте необходимо увеличение дозы с интервалом как минимум 4 нед. вплоть до 80 мг 1 раз в сутки. У больных с обострением ИБС с ранних сроков заболевания назначают аторвастатин в дозе 80 мг 1 раз в сутки независимо от уровня ХС в крови. Снижает уровень общего ХС на 30–46%, ХС ЛПНП — на 41–61%, аполипопротеида В — на 34–50%, триглицеридов — на 14–33%; вызывает повышение уровня ХС ЛПВП и аполипопротеида А. Дозозависимо снижает уровень ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими гиполипидемическими лекарственными средствами.

Розувастатин — наиболее активный статин, доступный в настоящее время.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Биодоступность составляет 20%. Пища снижает скорость всасывания. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 3–5 ч. Связь с белками плазмы крови достигает 90%. Метаболизируется в печени 10% от введенной дозы. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является СУР2С9 (так же, как флувастатин). Выводится преимущественно в неизменном виде (90%) с фекалиями. Фармакокинетические параметры зависят от расовой принадлежности: АУС у японцев и китайцев в 2 раза выше таковой у жителей Европы и Северной Америки. У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью плазменная концентрация розувастатина или его активного метаболита существенно не меняется, при выраженной печеночной недостаточности заметно увеличивается.

Применяют в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки (у пожилых — 5 мг 1 раз в сутки) в любое время суток независимо от приема пищи, при необходимости дозу увеличивают с интервалом как минимум 4 нед. до 20 мг 1 раз в сутки. До появления убедительных данных о безопас-

ности препарата эту дозу превышать не следует; только при очень тяжелой гиперхолестеринемии возможно увеличение дозы до 40 мг 1 раз в сутки под наблюдением специалиста. У ряда больных могут быть эффективны дозы менее 10 мг 1 раз в сутки.

Производные фибровой кислоты. К этой группе относят клофибрат, безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат и фенофибрат. Фибраты являются агонистами ядерных рецепторов PPAR- α , активация которых приводит к увеличению окисления жирных кислот и повышает синтез антиатерогенного апо-АI. Кроме того, фибраты ингибируют Ас-КоА-карбоксилазу. Препараты этой группы преимущественно влияют на триглицериды и поэтому являются средствами выбора при гиперлипидемии IV типа. При лечении фибратами снижение уровня триглицеридов чаще сопровождается повышением уровня антиатерогенного ХС ЛПВП. Фибраты обеспечивают снижение ХС ЛПНП на 10–15%, триглицеридов — на 30–50% и повышение ХС ЛПВП на 10–20%. Степень влияния каждой из этих препаратов на уровень липидов крови зависит от типа гиперлипидемии и особенностей препарата.

Клофибрат был первым препаратом этой группы, однако из-за побочных эффектов его применение ограничено.

Фенофибрат. Положительной особенностью фенофибрата по сравнению с другими фибратами является вызываемое им снижение уровня мочевой кислоты на 10–28%, что позволяет отдавать предпочтение фенофибрату при лечении больных с сочетанием гиперлипидемии и гиперурикемии. Кроме того, этот препарат наряду с ципрофибратом наиболее эффективно снижает уровень ХС ЛПНП. Он используется при всех типах гиперлипидемии, за исключением I типа. Суточная доза препарата в среднем составляет 200 мг (для микронизированной лекарственной формы). Имеется пролонгированная форма препарата, принимаемая однократно в сутки. При гиперлипидемии типа IIa достигается снижение уровня общего ХС на 20–25%, ХС ЛПНП на 15–30%, триглицеридов при гиперлипидемии IIb и IV типов — на 40–60%, а степень возрастания уровня антиатерогенного ХС ЛПВП — до 22%. Положительное влияние фенофибрат ока-

зывает также на аполипопротеиды, повышая уровень апо AI и апо АII и снижая уровень апо V и апо E.

Побочные действия (2 до 15%): желудочно-кишечные расстройства, зуд, покраснение, сыпь, быстро проходящие после отмены препарата. В единичных случаях отмечались миалгия, сопровождавшаяся повышением активности креатинфосфокиназы, импотенция, общая слабость, головная боль, головокружение, бессонница. Иногда повышается активность аминотрансфераз крови, в то время как активность γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы часто снижается, эти изменения не сопровождаются клинической динамикой. Часто отмечается повышение литогенности желчи по сравнению с уровнем до лечения фенофибратом, однако до настоящего времени нет данных, свидетельствующих об увеличении частоты образования желчных камней на фоне лечения фенофибратом.

Безафибрат используется по тем же показаниям, что и фенофибрат. Рекомендованная суточная доза препарата — по 200 мг 3 раза в день, а при приеме пролонгированной формы эквивалентная доза составляет 400 мг однократно в сутки. У пациентов с любым типом гиперлипидемии безафибрат эффективно повышает уровень ХС ЛПВП. Этот эффект препарата отмечается у больных как с первичной, так и с вторичной гиперлипидемией, обусловленной сахарным диабетом или заболеванием почек. При длительном применении безафибрата (от 2 до 4 лет) отмечен стабильный эффект без развития толерантности к нему. Гиполипидемическая эффективность безафибрата не уступает таковой клофибрата, фенофибрата, а степень повышения уровня ХС ЛПВП выше. При сравнении безафибрата с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы симвастатином и ловастатином установлено, что он более значительно повышает уровень ХС ЛПВП, снижает уровень триглицеридов и ХС ЛПОНП, в то время как симвастатин и ловастатин эффективнее для снижения общего ХС и ХС ЛПНП. Частота побочных действий и их выраженность при лечении безафибратом не больше, чем при лечении другими фибратами. В основном это желудочно-кишечные расстройства, реже —

кожные реакции и нарушения ЦНС. Случаев гепатотоксичности за период клинического использования препарата не зарегистрировано. Доказательств возрастания частоты образования желчных камней у пациентов, длительно лечившихся безафибратом, нет.

Гемфиброзил. Препарат хорошо всасывается в ЖКТ, максимум концентрации наблюдается через 1–2 ч. $T_{1/2}$ равен 1,5 ч, концентрация препарата в крови прямо пропорциональна дозе, однако при длительном применении препарат не накапливается. Метаболизируется путем окисления с образованием гидроксид- и карбоксиметилловых соединений. Конъюгированные с глюкуронидом метаболиты выделяются с мочой и лишь 6% с фекалиями.

Результаты Хельсинкского исследования, когда пациентов с IIa, IIb или IV типом гиперлипидемии лечили гемфиброзилом в суточной дозе 1200 мг, продемонстрировали высокодостоверное (на 34%) снижение числа сердечно-сосудистых катастроф по сравнению с группой, принимавшей плацебо. В отличие от клофибрата, достоверных различий в общей смертности и частоте возникновения злокачественных опухолей между двумя группами пациентов выявлено не было. Гемфиброзил не обладает сильно выраженной способностью стимулировать образование желчных камней, хотя и вызывает увеличение литогенности желчи. Гемфиброзил ингибирует периферический липолиз, в то время как другие фибраты — печеночный.

При всех типах гиперлипидемии (за исключением I типа) гемфиброзил в дозе 800–1600 мг/сут особенно эффективен для снижения уровня триглицеридов (на 40–60%). Общий ХС и ХС ЛПНП снижаются на 20–23%, уровень ХС ЛПВП возрастает на 15–20%. Из побочных действий только желудочно-кишечные расстройства и сыпь наблюдались чаще при приеме гемфиброзила по сравнению с плацебо. Случаев гепатотоксичности препарата при клиническом применении не описано.

Ципрофибрат назначают по 100–200 мг/сут однократно. Его гиполипидемическая эффективность сопоставима с таковой у других фибратов. В некоторых исследованиях был показан регресс кожных ксантом у лечившихся ципрофибратом

больных. Убедительных данных о безопасности длительного применения ципрофибрата пока нет.

Фенофибрат и ципрофибрат не вызывают камнеобразования.

Свойство фибратов повышать активность липопротеидлипазы, снижать концентрацию триглицеридов плазмы, увеличивать уровень ХС ЛПВП и усиливать действие гипогликемических препаратов делает их препаратами выбора при лечении больных сахарным диабетом, когда, несмотря на коррекцию гипергликемии, наблюдается гиперлипидемия.

Препараты никотиновой кислоты. *Никотиновая кислота* снижает содержание холестерина и, особенно, триглицеридов. Достаточно высокая суточная доза никотиновой кислоты (около 3 г) обеспечивает снижение ХС ЛПНП на 10–20%, триглицеридов — на 20–30% и повышение ЛПВП на 15–20%. Эти изменения обусловлены уменьшением скорости синтеза ЛПОНП и не сопровождаются интенсификацией превращения ЛПОНП в ЛПНП, обнаруживаемой у пациентов с IV типом гиперлипидемии при приеме фибратов. Скорость синтеза ЛПОНП снижается из-за уменьшения количества свободных жирных кислот, поступающих из жировой ткани, что отражает антилипидолитическое действие лекарства. В результате падает уровень ХС ЛПНП. Другим аспектом действия никотиновой кислоты является ее способность повышать уровень ХС ЛПВП. Изучение метаболизма апо AI указывает на то, что наблюдаемое изменение является следствием индуцированного лекарством уменьшения скорости разрушения ЛПВП.

Основное показание к применению никотиновой кислоты — гиперлипидемия IIb типа. Кроме того, это единственный препарат, снижающий ЛП(a).

Самым серьезным побочным эффектом никотиновой кислоты и ее производных является расширение сосудов кожи, которое наиболее выражено во время первых недель лечения. Позже, как правило, развивается толерантность к препарату (хотя и неполная), особенно если дозировку увеличивают постепенно: сначала по 0,25 г 1–3 раза в день, затем переходят к максимальной дозе — по 1–2 г 3 раза в день. Эффект покраснения кожи можно уменьшить с помо-

чью аспирина, назначаемого перед никотиновой кислотой, которую следует принимать во время или после еды. Горячие напитки могут усилить эритему кожи. К другим побочным эффектам никотиновой кислоты относятся кожная сыпь, желудочно-кишечные расстройства, гиперурикемия, гипергликемия и дисфункция печени. В рамках программы по исследованию коронарно-активных средств установлено также учащение аритмий вследствие лечения препаратами никотиновой кислоты.

Хотя и существуют проблемы, связанные с применением эффективных доз никотиновой кислоты, большой опыт первичной и вторичной профилактики свидетельствует о том, что длительная монотерапия и в сочетании с фибратами приводит к уменьшению смертности как общей, так и от сердечных причин.

Эндурацин — новая лекарственная форма никотиновой кислоты с использованием особого вида тропического воска в виде матрицы, которая позволяет никотиновой кислоте всасываться в кровь из кишечника равномерно медленно, что уменьшает число случаев отказа от лечения в связи с возникновением серьезных побочных реакций.

Имеющиеся данные дают основание полагать, что действие нативной (кристаллической) никотиновой кислоты и эндурацина отличается лишь частотой побочных эффектов; гиполипидемический эффект обоих видов никотиновой кислоты одинаков, хотя имеются некоторые несущественные различия. Лечение эндурацином лиц с гиперхолестеринемией приводит к значительному снижению уровня холестерина.

Наблюдается зависимость лечебного эффекта от дозы. Наибольшее снижение уровня общего ХС (17%) отмечается при назначении больших доз препарата (2 г/сут), однако более выраженным оказалось влияние эндурацина на ХС ЛПНП, уровень которого снижается на 38%. Следовательно, гиполипидемический эффект эндурацина в основном направлен на ЛПНП.

Другой особенностью действия эндурацина является его достаточно значимое влияние на уровень ХС ЛПВП независимо от дозы. Максимальное повышение (на 11%) отмечено при применении 1500 мг/сут.

В целом частота побочных эффектов при приеме эндурацина мало отличается от таковых при приеме обычной никотиновой кислоты. Наблюдалось также некоторое повышение содержания ферментов (аспарагиновой трансаминазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы).

Анионообменные смолы. Анионообменные смолы (или секвестранты желчных кислот), используемые для лечения гиперхолестеринемии, представляют собой нерастворимые соединения, которые не всасываются.

Механизм действия заключается в связывании желчных кислот в просвете кишечника, что препятствует их реабсорбции и усиливает их экскрецию. В результате заметно активизируется синтез желчных кислот, а следовательно, увеличиваются потребности клеток печени в холестерине. Это приводит к возрастанию количества поверхностных рецепторов ЛПНП, повышению скорости удаления ЛПНП из плазмы и, в конечном итоге, к уменьшению уровня ХС ЛПНП, что и делает эти лекарства особенно полезными при лечении гетерозиготной формы СГХС, когда высокий уровень ЛПНП обусловлен лишь частичным нарушением рецептор-опосредованного катаболизма ЛПНП. Однако использование препаратов ограничивается их неприятными вкусовыми качествами.

При гомозиготной форме СГХС анионообменные смолы неэффективны.

Анионообменные смолы эффективны при гиперлипидемии IIa типа и противопоказаны при гиперлипидемии III и IV типов, поскольку они повышают уровень триглицеридов. В настоящее время в качестве монотерапии не применяются.

Холестирамин — полимер, содержащий аммониевые группы, в просвете кишечника обменивает ионы хлора на анионы желчной кислоты. Препарат выпускают в виде порошка, который перед употреблением нужно размешать в воде. Холестирамин принимают по 8–24 г в день, обычно разделяя это количество на 2–3 приема, но многие пациенты находят довольно затруднительным проглотить более двух порций (одна порция массой 9 г содержит 4 г смолы) дважды в день из-за побочных эффектов препарата, связанных с желудочно-кишечными расстройствами.

У больных с умеренной гиперлипидемией IIa и IIb типов средний уровень общего ХС снижается на 8,5%, ХС ЛПНП — на 16–30%, содержание ХС ЛПВП возрастает на 5%, а триглицеридов — на 4,5%.

Из побочных эффектов наиболее часто встречается запор, который иногда осложняется непроходимостью кишечника, а также диспепсией. Поскольку холестирамин затрудняет всасывание железа и фолиевой кислоты, оба эти вещества необходимо давать детям, принимающим препарат. Во избежание нарушения всасывания дигоксина и тироксина рекомендуется принимать эти препараты в промежутках между приемами холестирамина.

Колестипол, представляющий собой сополимер тетраэтиленпентамина и эпихлоргидрина, по механизму действия близок к холестирамину. Взрослым назначают обычно по 10 г (2 порции по 5 г) 2 раза в день. Не считая холестирамина, колестипол является, по-видимому, единственным безопасным лекарством для детей, страдающих гиперхолестеринемией. По способности снижать уровень ХС ЛПНП холестирамин и колестипол практически неотличимы. Одинаковы и их побочные эффекты — увеличение гипертриглицеридемии при многолетнем приеме и желудочно-кишечные расстройства. Однако некоторые пациенты переносят колестипол лучше, чем холестирамин.

Ингибиторы абсорбции холестерина. *Эзетимиб* селективно угнетает абсорбцию ХС в кишечнике; не влияет на экскрецию желчных кислот и синтез ХС в печени. При поступлении в тонкий кишечник замедляет всасывание ХС, что приводит к уменьшению поступления его из кишечника в печень.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. После перорального приема интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени с образованием фармакологически активного метаболита (глюкуронида). Одновременный прием пищи (как с высоким содержанием жира, так и нежирной) не оказывает влияния на биодоступность эзетимиба при пероральном приеме. Связь с белками плазмы крови превышает 90%. Эзетимиб метаболизируется в основном в тонком кишечнике и печени. Препарат и его активный метаболит

выводятся преимущественно с калом и подвергаются кишечно-печеночной рециркуляции. $T_{1/2}$ эзетимиба и его активного метаболита составляет 22 ч. У пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация в плазме эзетимиба примерно в 2 раза выше, чем у молодых.

Как правило, эзетимиб является дополнением к гиполипидемическим препаратам других групп (прежде всего, статинам). Назначают в дозе 10 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты снижают уровень триглицеридов и могут незначительно повысить уровень ХС ЛПВП. Эффективны при гиперлипидемиях IV и V типов.

Омакор содержит эссенциальные омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновую и докозагексаеновую).

Применяется при гипертриглицеридемии типа IIb или III (в дополнение к диете и статинам), гипертриглицеридемии типа IV (в дополнение к диете), а также при вторичной профилактике после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии).

Назначают в начальной дозе 2 капсулы в сутки вместе с едой, которую при необходимости увеличивают до 4 капсул в сутки. После инфаркта миокарда принимают 1 капсулу в сутки.

Принципы медикаментозного лечения. Подходы к выбору препаратов при лечении гиперлипидемий с использованием препаратов, доступных в Российской Федерации, представлены в табл. 10.19 (ВНОК, 2009).

Имеются различия в эффективности гиполипидемических средств у лиц с СГХС и вторичными гиперлипидемиями. В первом случае использование монотерапии не всегда приводит к желательному эффекту. В тяжелых случаях СГХС, сопровождающихся ксантомаатозом, ранним развитием коронарного атеросклероза и поражением других сосудистых областей, применяют комбинированную терапию, состоящую из сорбентов желчных кислот (например, холестирамин) и производных фибриновой или никотиновой кислоты, пробукола. Высокой эффективностью отличается сочетанное применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с холестирамином. Кроме того, прибегают к сорбционному лечению — не-

Таблица 10.19

Выбор гиполипидемических препаратов в зависимости от типа гиперлипидемии (ВНОК, 2009)

Тип гиперлипидемии	ЛС I ряда	ЛС II ряда	Комбинации препаратов
Гиперхолестеринемия (тип IIa)	Статины	Эзетимиб, никотиновая кислота	Статин + эзетимиб
Комбинированная (повышенные ХС и триглицериды; типы IIb, III)	Статины, фибраты	Никотиновая кислота, омега-3 ПНЖК*	Статин + фибрат
Гипертриглицеридемия (типы IV, V)	Фибраты, никотиновая кислота	Статины, омега-3 ПНЖК*	Фибрат + статин, никотиновая кислота + статин

* ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

селективной гемосорбции или селективному удалению из крови ЛПНП и ЛПОНП.

10.3. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Повышение АД является основным проявлением эссенциальной (первичной) гипертензии. Существуют различные представления о первичных механизмах гипертонической болезни, включающие стрессовую дезадаптацию высших нервных центров, задержку в организме натрия и воды в результате избыточного потребления соли с пищей в условиях наследственной предрасположенности, повышение активности системы ренин–ангиотензин–альдостерон и т. д. Каковы бы ни были первичные механизмы, повышение

АД в конечном счете определяется двумя основными параметрами: сердечный выброс и ОПСС, изменения которых и составляют гемодинамическую основу гипертонической болезни.

В результате повышения сердечного выброса и объема циркулирующей жидкости происходит увеличение кровотока выше уровня, необходимого для трофики тканей. В ответ на это возникает ауторегуляторное сужение артериол, ограничивающее избыточный приток крови. Это проявляется увеличением ОПСС и повышением АД. Длительно существующее повышение АД приводит к структурным изменениям в стенке артериол и закреплению патологических изменений. Повышение АД у здоровых лиц вызывает увеличение почечной экскреции натрия и во-



Рис. 10.12. Схема патогенеза артериальной гипертензии (по Каплану)

ды, нормализует объем циркулирующей крови и снижает (до нормального уровня) сердечный выброс. В условиях патологически сниженного натрийуреза (что считается одним из первых механизмов гипертензии) наблюдается задержка натрия и воды в организме, что способствует повышению АД и замыканию порочного круга (рис. 10.12). Прогрессирование заболевания ведет к нарушению метаболизма и истощению резервов ряда важнейших структур и систем организма (рис. 10.13).

При симптоматических артериальных гипертензиях повышение АД обусловлено патологическими изменениями ряда органов и тканей, например почек, сердца и сосудов, желез внутренней секреции, поражением центральной нервной системы и т. д.

Среди симптоматических артериальных гипертензий наибольший удельный вес по частоте и важности занимают гипертензии, вызванные паренхиматозными заболеваниями почек или поражением почечных артерий.

Гипертензия при паренхиматозном поражении почек. Хронические и острые заболевания, вовлекающие в патологический процесс паренхиму почек, приводят к задержке в организме соли и жидкости с увеличением объема циркулирующей крови (за счет плазмы). В связи с этим отмечается увеличение сердечного выброса, что в сочетании с повышенным сосудистым тонусом ведет к развитию артериальной гипертензии. При этом наблюдается повышение активности ренина в плазме, что предполагает включение системы ренин–ангиотензин–альдостерон. Повышение активности этой системы способствует задержке жидкости в организме и вазоконстрикции, что ведет к поддержанию и дальнейшему развитию гипертензии. Чаще всего АД повышается при острых и хронических гломерулонефритах, хроническом пиелонефрите, поликистозной дегенерации почек, а также при амилоидозе почек.

При заболеваниях, не сопровождающихся почечной недостаточностью, чаще отмечается повышение уровня ренина в крови, у больных же с почечной недостаточностью основным механизмом повышения АД является увеличение объема жидкости в организме.

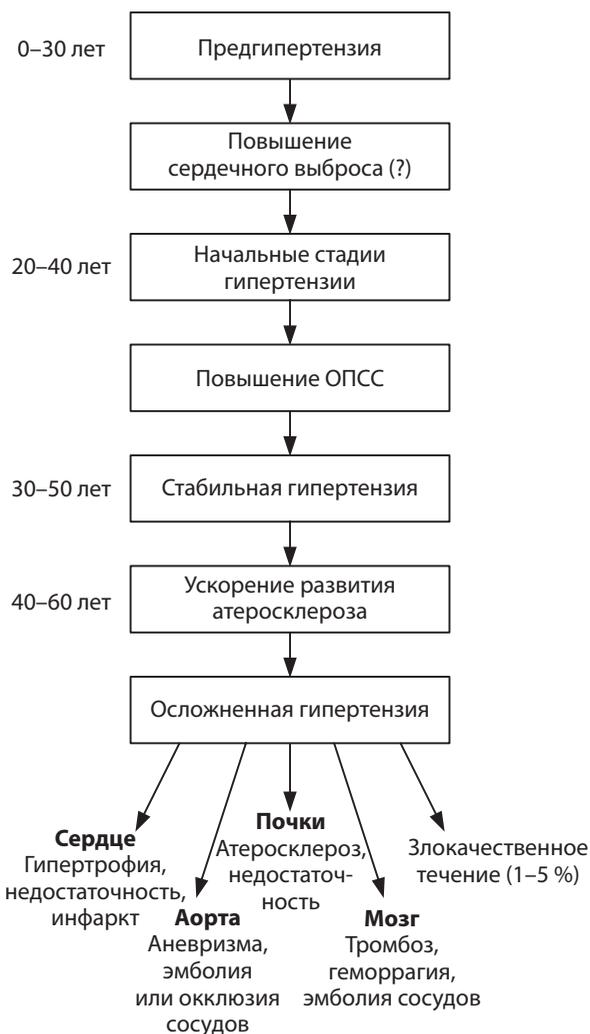


Рис. 10.13. Схема течения нелеченной артериальной гипертензии (по Вильямсу)

Реноваскулярная гипертензия. Причиной артериальной гипертензии нередко служит сужение одной или обеих почечных артерий либо их ветвей (врожденное сужение, тромбоз, атеросклероз, фибромышечная гиперплазия).

Возникающая при этой патологии ишемия почек вызывает вазоконстрикцию и повышение уровня ренина и ангиотензина. Позже происходят изменения гемодинамики: увеличение объема циркулирующей жидкости и повышение сердечного выброса.

Эндокринные гипертензии. Нарушение деятельности эндокринных желез, принимающих

участие в регуляции АД, ведет к развитию эндокринных симптоматических артериальных гипертензий. Повышение выработки кортикостероидных гормонов, наблюдающееся при болезни Иценко—Кушинга, или гиперсекреция минералокортикоида альдостерона при первичном альдостеронизме (синдром Конна) вызывают уменьшение экскреции почками натрия и воды, что приводит к повышению АД. Гипертензия при феохромоцитоме обусловлена повышенной продукцией катехоламинов, которые, стимулируя β - и α -адренорецепторы сердца и сосудов, вызывают повышение сердечного выброса и вазоконстрикцию.

Гемодинамические гипертензии. К этой группе относятся артериальные гипертензии, наблюдаемые при коарктации аорты, синдроме Такаюсу, ригидности аорты и приобретенных пороках сердца (недостаточность аортального клапана). Развитие гипертензии при этих состояниях объясняют нарушением гемодинамики в связи с поражением сердца или аорты.

Артериальная гипертензия при беременности. Нарушение плацентарного кровотока вызывает усиление выработки маткой ренина и активацию системы ренин—ангиотензин, что приводит к задержке жидкости в организме, вазоконстрикции и повышению АД.

Медикаментозные гипертензии. Обычно АД повышается лишь у некоторых пациентов, получающих то или иное лекарственное средство, что зависит от характера патологического процесса и от механизма действия препаратов. Вазоконстрикция вызывается симпатомиметиками (адреналин, норадреналин), а также ингибиторами МАО. В результате задержки натрия и воды повышается АД при лечении глюкокортикостероидами, минералокортикоидами, андрогенами, эстрогенами и прогестагенами (оральные контрацептивы), редко — при применении НПВС (индометацин). Особенно заметной бывает гипертензия как реакция на отмену некоторых гипотензивных средств — клонидина, метилдопы, β -адреноблокаторов.

Применение препаратов, эффективно снижающих повышенное АД, в последние 25 лет позволило сформулировать требования к оптимальным антигипертензивным средствам.

Антигипертензивное средство:

- должно вызывать снижение АД у всех больных и быть эффективным при приеме внутрь;
- не должно иметь выраженных побочных токсических эффектов;
- должно действовать в течение 24 ч и не должно приводить к постуральной гипотензии;
- не должно обладать кардиопрессивными свойствами и развитием толерантности к препаратам;
- не должно задерживать в организме натрий и должно взаимодействовать с остальными лекарствами;
- должно способствовать обратному развитию органических поражений (гипертрофия левого желудочка, нефроангиосклероз, поражения сетчатки).

Как видно из последующего анализа, в арсенале врача нет идеального антигипертензивного средства.

Для лечения больных артериальной гипертензией в большинстве случаев используются препараты следующих групп: диуретики, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, ИАПФ и БРА II. У отдельных больных не исключено также применение α -адреноблокаторов.

10.3.1. Диуретики

Диуретики — это препараты, прямое действие которых на почки приводит к угнетению реабсорбции натрия и воды и, следовательно, к увеличению объема экскретируемой жидкости. Диуретики, применяемые при артериальной гипертензии, могут быть разделены по месту действия на три группы: действующие на восходящую часть петли Генле, на кортикальный сегмент (тиазидные, сульфаниламидные) и на дистальный каналец (калийсберегающие). В практическом отношении имеет значение деление препаратов по силе и продолжительности диуретического действия.

Классификация диуретиков

1. Действующие на уровне канальцев.
 - 1.1. Проксимальные тубулярные диуретики ($FE_{Na} = 2-5\%$).
Ингибиторы карбоангидраз (ацетазоламид).

Осмотические диуретики.

1.2. Петлевые диуретики ($FE_{Na} = 15\%$).

Производные сульфанилбензойной кислоты (азасемид, буметанид, фуросемид, пиретанид, торасемид).

Этакриновая кислота (урегит).

1.3. Влияющие на начальный отрезок дистального отдела канальцев ($FE_{Na} = 5-10\%$).

Бензотиазиды (бенурифлюазид, хлортиазид, циклометиазид, гидрохлортиазид, хлорталидон).

Квиназолон (метазолон).

Хлорбензамиды (индапамид).

Феноксиацетиловая кислота (тиениловая кислота, тикранafen).

1.4. Влияющие на конечный отрезок дистального отдела канальцев ($FE_{Na} = 2-3\%$).

Птерицины и карбоксамиды (амилорид, триамтерен).

2. Действующие на почечную гемодинамику и умеренно — на канальцы.

2.1. Ксантины ($FE_{Na} < 5\%$).

2.2. Факультативные диуретики (антагонисты кальция, ИАПФ, агонисты дофамина).

Примечание: FE_{Na} — фракция экскреции натрия.

Все диуретики первоначально понижают АД за счет увеличения экскреции натрия, уменьшения объема плазмы и внеклеточной жидкости и снижения сердечного выброса. Через 6–8 нед. их приема отмечается постепенное уменьшение диуретического действия и нормализация сердечного выброса. Это объясняется тем, что уменьшение объема плазмы, снижение АД вызывают повышение концентрации ренина и альдостерона в крови, которые предотвращают дальнейшую потерю жидкости организмом и падение АД при продолжении терапии диуретиками. В этих условиях гипотензивный эффект диуретиков связан с уменьшением ОПСС, механизм которого неясен (так как это происходит на фоне повышения уровня ренина). По-видимому, снижение миогенного тонуса артериол и ОПСС связано с постепенным уменьшением концентрации внутриклеточного натрия и увеличением содержания калия в сосудистой

стенке. Несмотря на повышенную активность системы ренин–ангиотензин, сосудистое сопротивление падает и на периферии, и в почках. Диуретики пропорционально понижают как систолическое, так и диастолическое АД, поддерживают или даже увеличивают сердечный выброс, почти не вызывают ортостатической гипотензии.

Гидрохлортиазид — тиазидный диуретик с умеренным по силе и средним по продолжительности действием. Увеличивает экскрецию натрия, калия, хлора и воды, не оказывая первичного действия на кислотно-основное состояние (КОС). Диуретический эффект не зависит от нарушений КОС.

Фармакокинетика. Гидрохлортиазид хорошо абсорбируется из ЖКТ. Аккумулируется в эритроцитах, где его в 3,5 раза больше, чем в плазме крови. Диуретическое действие препарата наступает через 1–2 ч и продолжается 6–12 ч. $T_{1/2}$ быстрой фазы равен 1,5 ч, а медленной — 13 ч. При относительно коротком $T_{1/2}$ продолжительность гипотензивного эффекта составляет 12–18 ч. Гидрохлортиазид экскретируется более чем на 95% в неизменном виде, главным образом с мочой (60–80%).

Форма выпуска: таблетки по 25 и 100 мг.

Для лечения артериальной гипертензии препарат назначают внутрь во время или после еды в дозе 6,25–25 мг/сут однократно утром; при застойной сердечной недостаточности, отежном синдроме используют более высокие дозы — до 100 мг/сут. При длительном лечении стремятся назначать минимальную эффективную дозу препарата. У больных с почечной недостаточностью при скорости клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин гидрохлортиазид, как и другие тиазидные диуретики, не применяют вследствие его неэффективности в этих случаях. При заболеваниях почек препарат не стоит комбинировать с калийсберегающими диуретиками и препаратами калия.

Индапамид относится к группе тиазидных диуретиков и является новым гипотензивным средством.

Фармакокинетика. Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь, через 2 ч опре-

деляется его максимальная концентрация в крови — 260 нг/мл. В крови он на 70–79% связывается с белками плазмы, обратимо может связываться с эритроцитами. $T_{1/2}$ препарата около 14 ч. 70% индапамида экскретируются почками и 23% — с фекалиями.

Препарат интенсивно экскретируется в неизменном виде; в виде метаболитов выделяется лишь 7% лекарства. $T_{1/2}$ метаболита равен 26 ч.

При применении препарата у больных с артериальной гипертензией и отеками отмечается дозозависимый эффект.

При лечении индапамидом наблюдается не только натрийуретический эффект, но и периферическая вазодилатация без изменения сердечного выброса и ЧСС. Индапамид не влияет на функцию почек.

Применяют в дозе 0,625–2,5 мг (пролонгированная лекарственная форма 1,5 мг) 1 раз в сутки.

Побочные действия при применении индапамида в целом близки к наблюдаемым при применении других тиазидных диуретиков.

Хлорталидон — нетиазидный сульфаниламидный диуретик со средним по силе и выраженным по длительности действием. По фармакодинамике препарат подобен гидрохлортиазиду.

Фармакокинетика. Хлорталидон абсорбируется после приема внутрь за 10 ч. Он имеет нелинейную кинетику выведения. По-видимому, это обусловлено тем, что препарат достаточно сильно связывается с эритроцитами, в которых содержится в высокой концентрации. Около 75,5% препарата в плазме крови находится в связанном с белком состоянии. Диуретический эффект начинается через 2–4 ч после приема препарата и продолжается 2–3 сут. Экскретируется он в основном с мочой, а также с желчью. Калийуретический эффект его меньше, чем у гидрохлортиазида.

Форма выпуска: таблетки по 50 мг.

Для коррекции АД хлорталидон назначают внутрь в дозе 12,5–25 мг 1 раз в сутки; при застойной сердечной недостаточности, отеком синдроме используются более высокие дозы — до 200 мг/сут.

Фуросемид — мощный сульфаниламидный диуретик кратковременного действия.

Диуретический эффект препарата связан с угнетением реабсорбции ионов натрия и хлора на всем протяжении петли Генле, особенно в ее восходящей части. Этот диуретик увеличивает экскрецию натрия более чем на 20%. Эффект фуросемида, как и тиазидных диуретиков, не зависит от изменения кислотно-основного состояния организма.

Фармакокинетика. Действие фуросемида после приема внутрь начинается через 30 мин — 1 ч, при внутривенном введении — через 5 мин. Максимум действия препарата при приеме внутрь наступает через 1–2 ч, при внутривенном введении — через 30 мин. Продолжительность действия составляет 4–8 ч при приеме внутрь и 2–3 ч при внутривенном введении.

Форма выпуска: таблетки по 40 мг, ампулы по 2 мл 1% раствора (0,02 г в ампуле).

При артериальной гипертензии препарат используют у больных с застойной сердечной недостаточностью, отеком синдромом в дозе 40–240 мг/сут внутрь утром или внутривенно (в тяжелых случаях).

Торасемид по механизму действия и эффективности близок к фуросемиду.

Фармакокинетика. Диуретический эффект его сохраняется более длительное время, потери калия при лечении сердечной недостаточности меньше, чем при применении фуросемида. $T_{1/2}$ торасемида после внутривенного введения и приема внутрь равняется соответственно 2,2 и 2,8 ч, биодоступность — 90%; 25% торасемида выводятся с мочой.

Однократная доза препарата — 10–20 мг. Показан больным с сердечной и почечной недостаточностью, отеками различного происхождения. Имеются данные о том, что у больных с ХПН внутривенное введение торасемида (в дозе 100–200 мг) более эффективно, чем внутривенное введение фуросемида.

Этакриновая кислота является мощным диуретиком с коротким действием. По фармакологическому действию препарат аналогичен фуросемиду.

Фармакокинетика. Действие препарата начинается через 30 мин после приема внутрь и через 15 мин после внутривенного введения.

Максимальный эффект развивается через 2 ч и 45 мин, а продолжительность действия составляет 6–8 и 3 ч соответственно.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 50 мг и ампулы, содержащие по 0,05 г натриевой соли этакриновой кислоты, которую перед введением растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы.

Показана больным с сердечной недостаточностью, отеками различного происхождения. Этакриновую кислоту назначают по 50 мг утром после еды, при необходимости дозу можно увеличивать.

Буметанид является мощным петлевым диуретиком, сравнимым по эффективности с фуросемидом (1 мг буметанида равноценен 40 мг фуросемида).

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Буметанид при приеме внутрь быстро и полностью всасывается. Через 30 мин достигается максимальная концентрация в крови, совпадающая с началом диуретического эффекта; терапевтическая концентрация составляет 0,1–0,4 мкг/мл при приеме внутрь и 0,3 мкг/мл при внутривенном применении. В плазме препарат на 95–97% связан с белком. Примерно $\frac{1}{3}$ препарата метаболизируется и выделяется в виде конъюгатов с желчью, 64% выделяется с мочой в неизменном виде. $T_{1/2}$ равен 1,2–1,5 ч; при ХПН он не изменяется и слегка удлиняется до 2,3 ч при циррозе печени. Экскретируется с мочой; максимальная экскреция наблюдается в течение первых 4 ч и заканчивается за 8 ч.

Показан больным с сердечной недостаточностью, отеками различного происхождения. Считают, что препарат также блокирует медленные кальциевые каналы, с чем связан вазодилатирующий эффект.

Ф о р м а в ы п у с к а: в ампулах по 0,25 мг и в таблетках, содержащих 1 мг препарата.

Буметанид принимают внутрь по 1–2 мг в день (утром). Дозу можно постепенно увеличивать. Поддерживающая доза — 0,25–3,0 мг/сут. Внутривенно или внутримышечно вводят по 0,5–1,0 мг.

П р о т и в о п о к а з а н и я: анурия, резкие нарушения электролитного баланса, печеночная кома.

Спиронолактон — стероидный препарат, калийсберегающий слабый диуретик с длительным действием. Относится к конкурентным антагонистам альдостерона в отношении влияния на дистальные сегменты нефрона. Благодаря структурному сходству с альдостероном спиронолактон связывается с белковыми рецепторами, в результате чего даже при высоком уровне альдостерона в крови реабсорбция натрия в дистальном канальце и секреция калия не повышаются.

Диуретический эффект выражен весьма умеренно, проявляется со 2–5-го дня лечения и продолжается в течение 2–3 дней после его прекращения. Препарат оказывает слабое и непостоянное гипотензивное действие, которое проявляется на 2–3-й неделе лечения. Спиронолактон не влияет на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию. Гипотензивный эффект спиронолактона не зависит от уровня активности ренина в плазме и не проявляется при нормальном или низком АД.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 25 мг.

Назначают внутрь по 25–100 мг/сут в 2–4 приема. После достижения нужного эффекта дозу уменьшают. Спиронолактон чаще применяют в сочетании с салуретиком в целях уменьшения потери калия организмом.

Триамтерен — калийсберегающий слабый диуретик со средней продолжительностью действия.

По характеру диуретического эффекта препарат подобен спиронолактону, однако его действие не зависит от активности альдостерона. Триамтерен увеличивает экскрецию натрия и хлоридов и уменьшает экскрецию калия и аммония. Действие препарата повышается при комбинации его со спиронолактоном.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Триамтерен, принятый натощак, абсорбируется на 30–70%, максимальной концентрации достигает через 1–2,5 ч, $T_{1/2}$ — до 3 ч, а его метаболита — до 12 ч, при ХПН увеличивается до 10 ч. Препарат метаболизируется в печени с появлением активного эфира триамтерена и выделяется преимущественно с желчью и в небольшом количестве с мочой.

У пожилых лиц концентрация триамтерена и его эфирного метаболита повышается в 5 раз,

что может привести к нежелательным эффектам: тошнота, рвота, отложение препарата и его метаболитов в канальцах почек, изменение цвета мочи (голубой или зеленый).

Гидрохлортиазид повышает концентрацию триамтерена и его метаболита у пациентов старческого возраста в 1,5–2 раза, чего не происходит при сочетанном применении с петлевыми диуретиками.

Самостоятельный диуретический эффект небольшой, возникает через 2 ч после приема внутрь. Максимум действия наступает через 6–8 ч, продолжается 12–16 ч. Гипотензивное действие препарата выше, чем у спиронолактона. При артериальной гипертензии триамтерен имеет вспомогательное значение. Назначают в дозе 100–300 мг/сут в комбинации с другими гипотензивными средствами. Он входит в состав комбинированного препарата триампур (25 мг триамтерена и 12,5 мг гипотиазида).

Амилорид — калийсберегающий слабый диуретик со средней продолжительностью действия.

Препарат относится к неконкурентным антагонистам альдостерона. Увеличивает экскрецию натрия и хлора, уменьшает экскрецию калия и ионов водорода. Потенцирует диуретический эффект тиазидных диуретиков, фуросемида, урегита. Самостоятельный диуретический эффект амилорида небольшой.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Пик концентрации его в крови достигается через 3–4 ч и равен 40–48 мг/мл. $T_{1/2}$ составляет 6–9,6 ч. Продолжительность эффекта — 12–24 ч. Амилорид не метаболизируется в печени, на 25–50% экскретируется в неизменном виде, поэтому он может применяться при нарушении функции печени. При тяжелой почечной недостаточности $T_{1/2}$ удлиняется до 8–140 ч, необходимо либо избегать его применения при ХПН, либо уменьшать дозу наполовину.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 5 мг.

Препарат назначают внутрь по 5–20 мг/сут (реже 30 мг/сут) в комбинации с другими диуретиками (но не калийсберегающими). Входит в состав комплексных препаратов: модуретик (5 мг амилорида и 50 мг гипотиазида), амилорид в комбинации с 40 мг фуросемида или с 50–100 мг этакриновой кислоты.

Показания к применению диуретиков. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики относятся к средствам первого ряда в лечении артериальной гипертензии при монотерапии, часто применяются в сочетании с антигипертензивными препаратами других групп. Их используют также при ХСН, глаукоме, несахарном диабете. У больных со сниженной клубочковой фильтрацией, а также при хронической недостаточности кровообращения с отеками показаны мощные диуретики короткого и среднего действия (фуросемид, этакриновая кислота). Выраженное и быстро развивающееся диуретическое действие этих препаратов при внутривенном введении позволяет применять их для неотложного снижения АД у больных с тяжелыми осложнениями артериальной гипертензии (отек легких, мозга), а также при отравлении сильнодействующими веществами, выделяющимися почками (например, барбитуратами).

Калийсберегающие диуретики, обладающие слабым диуретическим и гипотензивным свойствами, применяют в основном при сочетании артериальной гипертензии и ХСН или для профилактики гипокалиемии при длительной терапии салуретиками.

Побочные действия при лечении диуретиками. Диуретики как при кратковременном, так и при длительном применении вызывают ряд побочных действий (табл. 10.20).

Таблица 10.20

Основные побочные эффекты диуретиков

Электролитные	Метаболические	Кардиоваскулярные
Гипокалиемия	Гиперурикемия	Аритмии
Гипонатриемия	Липидные нарушения	Артериальная гипотензия
Гипомагниемия	Нарушения толерантности к углеводам	
Метаболический алкалоз		
Нарушение баланса Ca^{2+}	Гинекомастия и гирсутизм*	
Гиперкалиемия**		

* При применении спиронолактонов.

** При применении триамтерена и амилорида.

Для лечения артериальной гипертензии обычно применяют невысокие дозы диуретиков, нежелательное метаболическое влияние которых незначительно. Однако при наличии сопутствующей патологии, требующей более высоких доз препаратов этой группы (в частности, ХСН), частота побочных эффектов становится более высокой.

Выделяют побочные эффекты, связанные с электролитными нарушениями, обусловленные влиянием на метаболические процессы, и условно выделяют кардиоваскулярные нежелательные эффекты. Знание побочного действия диуретиков особенно важно, если учесть, что они применяются длительно, годами как при артериальной гипертензии, так и при ХСН.

Гипокалиемия. В первые 2–3 нед. приема мощных и умеренных диуретиков значительно снижается содержание калия в плазме крови, причем степень гипокалиемии пропорциональна дозе диуретика, что наглядно видно на примере тиазидных препаратов (табл. 10.21). Однако концентрация внутриклеточного калия при этом изменяется незначительно. Продолжение лечения диуретиками, как правило, не вызывает дальнейшего усугубления гипокалиемии. При возникновении гипокалиемии могут наблюдаться судороги икроножных мышц, полиурия, мышечная слабость. Гипокалиемия снижает почечную экскрецию дигоксина и способствует возникновению серьезных нарушений ритма сердца у больных, получающих этот препарат.

Для предотвращения гипокалиемии необходимо стремиться к использованию минимальной эффективной дозы диуретиков, применять препараты средней длительности действия (12–18 ч), ограничить потребление поваренной соли до 4–6 г/сут, увеличить потребление калия с пищей, использовать калийсберегающие препараты при лечении другими диуретиками. Следует подчеркнуть довольно низкую эффективность при гипокалиемии, индуцированной диуретиками, калийсберегающих мероприятий (табл. 10.22).

Наряду с гипокалиемией при длительном приеме диуретиков может развиваться гипомagneзиемия и нарушаться баланс кальция (табл. 10.23). Магнезиуретическими свойствами

обладают диуретики, действующие на уровне проксимального и дистального отделов канальцев, петлевые диуретики.

Таблица 10.21

Частота возникновения гипокалиемии ($K^+ < 3,5$ ммоль/л) при монотерапии диуретиками (по Reyes и Leary, 1988)

Препарат	Доза, мг/сут	Длительность применения	Частота развития гипокалиемии, %
Гидрохлортиазид	25	Многомесячное применение	19
	50		54
Хлорталидон	12,5	12 нед.	30
	25		40
	50		60
	100		70
Индапамид	7	2–8 мес.	55
	2,5	8–13 нед.	25
Буметанид	2,5	1–28 нед.*	30

* С добавлением калия внутрь в обычных дозах (6–40 мэкв/сут).

Таблица 10.22

Эффективность различных терапевтических мероприятий при гипокалиемии (менее 3,5 ммоль/л), индуцированной диуретиками (по Т. Кау, 1988)

Калийсберегающие диуретики	Доза	Частота нормализации содержания K^+ в плазме, %
Триамтерен	100–200 мг/сут	51
	75–150 мг/сут	62
Амилорид	5 мг/сут	56
	5–10 мг/сут	75
Спиронолактон	25–50 мг/сут	67
	100 мг/сут	100
Калия хлорид	16 мэкв/сут	50
	40 мэкв/сут	38

Калийсберегающие средства угнетают выведение магния. Петлевые диуретики приводят к увеличению выведения магния до 20% экскретируемого объема, причем оно идет параллельно экскреции натрия и хлора. Фуросемид приводит к снижению концентрации магния в скелетных мышцах и плазме крови. Этакриновая кислота

Таблица 10.23

Влияние ионотерапии диуретиками на экскрецию Ca^{2+} с мочой и концентрацию Ca^{2+} в плазме и Mg^{2+} в тканях и плазме

Группа препаратов	Экскреция Ca^{2+}	Mg^{2+}	Концентрация Ca^{2+}	Концентрация Mg^{2+} в тканях и плазме
Осмотические диуретики	↑↑↑	↑↑↑↑	?	?
Ингибиторы карбоангидразы	↑	↑	(±)	?
Петлевые диуретики	↑↑↑↑	↑↑↑↑	(-) (±)	(-)
Канальцевые диуретики	↓	↑↑	(+) (±)	(-)
Калийсберегающие диуретики	↑ или ↓	↓↑	?	(+)

Примечание. Стрелками обозначено изменение экскреции в зависимости от его степени: ↑ — 5%; ↑↑ — 5–10%; ↑↑↑ — 10–20%; ↑↑↑↑ — 20%; ? — неизвестно; (±) — без изменений; (+) — повышение; (-) — снижение. Данные по однократному и хроническому применению.

и буметанид также могут привести к падению концентрации магния в сыворотке крови. Менее выраженным магниуретическим эффектом обладают тиазидные диуретики.

Диуретики по-разному действуют на обмен кальция в организме. Петлевые диуретики повышают экскрецию кальция до 20–30% даже при однократном применении. Тиазидные препараты могут умеренно повышать или снижать экскрецию кальция с мочой, при этом иногда наблюдается развитие гиперкальциемии.

Верошпирон, триамтерен, амилорид вследствие повышения реабсорбции кальция в канальцах могут вызвать гиперкальциемию.

При бесконтрольном приеме диуретиков может развиваться и гипонатриемия (концентрация натрия в плазме крови 125 мэкв/л) с тяжелыми клиническими проявлениями, обусловленными дегидратацией: мышечная слабость, сонливость, недомогание, тошнота, психические нарушения, коматозное состояние.

Гиперурикемия. При лечении мощными и умеренными диуретиками у $1/3$ больных, особенно страдающих ожирением, отмечается повышение уровня мочевой кислоты в крови. Длительное лечение диуретиками вызывает гиперурикемию еще у $1/3$ больных с обычной массой тела. Развитие гиперурикемии чаще наблюдается при сочетанном применении диуретиков и β-адреноблокаторов. Гиперурикемия редко приводит к острой подагре или хронической нефропатии, но такая опасность существует. При уровне мочевой кислоты в крови более 10 мг/дл

необходимо пользоваться урикозурическими средствами.

Гипергликемия. Применение диуретиков может сопровождаться нарушением толерантности к глюкозе с развитием гипергликемии и реже — прогрессированием сахарного диабета.

Метаболический алкалоз. Несмотря на то что изменение КОС не влияет на эффект диуретиков, сами они (мощные — фуросемид, этакриновая кислота и умеренные — тиазидные) при длительном приеме способны вызывать метаболический алкалоз, для коррекции которого назначают калия хлорид.

В последние годы обсуждается вопрос об аритмогенных свойствах диуретиков. Предполагают, что они могут быть причиной тяжелых аритмий и даже увеличивать частоту внезапной смерти у лиц, страдающих артериальной гипертензией. Это серьезное побочное действие обусловлено истощением запасов калия и магния в клетках.

При приеме фуросемида и этакриновой кислоты возможно развитие глухоты, которая проходит после отмены препаратов. Общими побочными эффектами при лечении калийсберегающими препаратами являются гиперкалиемия и метаболический ацидоз. При длительном применении спиронолактона в ряде случаев наблюдается гинекомастия, что объясняется стероидной структурой препарата. Использование триамтерена и амилорида может вызывать азотемию, поэтому при почечной недостаточности их применять не следует.

Взаимодействие диуретиков с другими лекарственными препаратами. Применение дигиталиса в сочетании с диуретиками, выводящими калий, обычно приводит к увеличению частоты аритмий, иногда с летальным исходом. Это осложнение связывают с комбинированным влиянием: во-первых, с истощением запасов калия и магния, вызываемым диуретиками, и, во-вторых, с прямым угнетением Na^+, K^+ -АТФ-азы миокарда, обусловленным сердечными гликозидами.

Калийсберегающие диуретики — спиронолактон и триамтерен — могут повышать концентрацию дигоксина в плазме крови и его $T_{1/2}$ и, соответственно, увеличивать риск развития побочных эффектов, включая аритмии. Поэтому при одновременном применении дигоксина со спиронолактоном или триамтереном рекомендуют контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови. Назначая калийсберегающие диуретики, врач должен помнить и об опасности возникновения гиперкалиемии, особенно при почечной недостаточности. Калийсберегающие диуретики нельзя сочетать с препаратами, содержащими калий, не следует также назначать диету, богатую солями калия.

Лекарственные средства, способные увеличивать содержание глюкозы в крови (диазоксид, фенилбутазон), гормоны, активирующие аденилатциклазу (глюкокортикоиды, АКТГ, тироксин, адреналин, тиреотропный и соматотропный гормоны, андрогены), усиливают гипергликемическое действие диуретических средств. По этой причине у лиц, получающих диуретики с этими препаратами, необходимо контролировать содержание глюкозы в крови, особенно у больных сахарным диабетом и с нарушенной толерантностью к углеводам. Как указывалось выше, под влиянием диуретиков может развиваться гиперурикемия, поэтому средства, способствующие выведению мочевой кислоты (аллопуринол), на фоне терапии диуретиками оказывают недостаточное действие и приходится увеличивать дозу последних или заменять тиазиды спиронолактоном.

Нефротоксическое действие некоторых цефалоспоринов (цефалоридин, цефалотин, цефалексин) вызывает поражение почек и может усиливаться при одновременном применении

петлевых диуретиков, под влиянием которых увеличивается $T_{1/2}$ препаратов в сыворотке крови и концентрация их в почках возрастает до токсического уровня.

Частота нефротоксических осложнений увеличивается и при сочетании петлевых диуретиков с антибиотиками аминогликозидного ряда (канамицин, гентамицин, стрептомицин). Ввиду нефротоксичности аминогликозидов и способности диуретиков увеличивать местную концентрацию нефротоксического антибиотика в почках при совместном применении этих средств необходимо следить за функцией почек.

Аминогликозиды и петлевые диуретики обладают ототоксическими свойствами, поэтому при их совместном применении повышается риск поражения вестибулярного и слухового аппарата. Чтобы избежать осложнений, указанные препараты необходимо применять в минимально эффективных дозах и регулярно проводить аудиометрический контроль.

Фармакологическая активность НПВС осуществляется, главным образом, за счет угнетения синтеза простагландинов. НПВС взаимодействуют с теми диуретиками (петлевые и тиазидные), которые увеличивают синтез простагландина E_2 в почках. По этим причинам экскреторный эффект диуретиков уменьшается при добавлении к ним НПВС. В реализации этого эффекта, возможно, участвует и другой механизм — задержка натрия в организме, что является характерным действием всех НПВС. Еще в 1962 г. было доказано, что ацетилсалициловая кислота частично предупреждает диуретический эффект спиронолактона. Диуретическое действие спиронолактона уменьшается при сочетанном применении его с индометацином. Предполагают, что НПВС могут укорачивать диуретическое действие, вызванное петлевыми диуретиками. Индометацин уменьшает острое натрийуретическое действие фуросемида как у здоровых лиц, так и у больных с артериальной гипертензией.

Противопоказания. Общими противопоказаниями к назначению всех диуретиков (за исключением амилорида, применяющегося при поражении печени) являются почечная и печеночная недостаточность и первые месяцы беременности. Относительно противопоказан ги-

дрохлортиазид при сахарном диабете. Поскольку фуросемид и этакриновая кислота обладают мощным диуретическим свойством, их нельзя назначать при гиповолемии и выраженной анемии. Основными противопоказаниями для калийсберегающих диуретиков являются гиперкалиемия, неполная АВ-блокада. Недопустимо совместное применение нескольких калийсберегающих препаратов.

10.3.2. Блокаторы адренергических систем

Для лечения больных артериальной гипертензией применяют средства, блокирующие адренергическую иннервацию на разных уровнях: в вазомоторном центре, внутри нейрона, на уровне пресинаптических или постсинаптических адренергических рецепторов. Некоторые препараты имеют несколько мест действия.

При поступлении нервного импульса в окончаниях адренергического нерва норадреналин освобождается из гранул и поступает в пространство синапса, где связывается с α_1 - и β -адренорецепторами клеток эффекторного органа. Благодаря существованию короткой петли обратной связи норадреналин связывается также с α_1 - и β -адренорецепторами самого нейрона (пресинаптическими), чтобы ингибировать или стимулировать дальнейшее освобождение норадреналина. Стимуляция α -адренорецепторов вызывает констрикцию сосудов, а стимуляция β -адренорецепторов — их релаксацию. В вазомоторных центрах ЦНС симпатическая иннервация ингибируется стимуляцией α_1 -адренорецепторов; эффекты стимуляции β -адренорецепторов вазомоторных центров неясны.

Важным моментом симпатической регуляции является обратный захват норадреналина, осуществляемый α - и β -адренорецепторами, расположенными на поверхности нейрона, т. е. пресинаптическими рецепторами. Активация пресинаптических α -адренорецепторов ингибирует дальнейшее освобождение норадреналина, в то время как активация пресинаптических β -адренорецепторов стимулирует его освобождение. Воздействия агонистов и антагонистов на центральные, периферические, пре- и постсинаптические рецепторы могут быть как дополняю-

щими, так и антагонистическими в отношении гипотензивного действия.

Все препараты этой группы вызывают угнетение симпатической иннервации сосудов и сердца, что проявляется уменьшением сердечного выброса и ОПСС.

Классификация антиадренергических препаратов, применяемых при артериальной гипертензии:

I. Препараты, действующие внутри нейрона (резерпин, гуанетидин).

II. Препараты, действующие на рецепторы:

1. Преимущественно центральные α -адренергические рецепторы-агонисты: метилдопа, клонидин.
2. Преимущественно периферические антагонисты α -адренорецепторов:
 - а) пре- и постсинаптических (фентоламин);
 - б) постсинаптических (празозин).
3. Преимущественно периферические антагонисты β -адренорецепторов (пропранолол, атенолол и т. д.).
4. Периферические антагонисты α - и β -адренорецепторов (лабеталол).

Препараты, действующие внутри нейрона.

Симпатолитики нарушают передачу возбуждения на уровне адренергических волокон, т. е. действуют пресинаптически. Воздействуя на окончания адренергических нервных волокон, эти вещества уменьшают количество медиатора норадреналина, выделяющегося в ответ на нервные импульсы. На адренорецепторы они не влияют. К симпатолитикам относятся резерпин, гуанетидин, орнид и другие препараты. В настоящее время в связи с появлением более эффективных и безопасных лекарственных средств, препараты, относящиеся к этой группе, для лечения артериальной гипертензии практически не используют.

Резерпин — алкалоид из раувольфии — препятствует депонированию норадреналина в везикулах, что приводит к разрушению его цитоплазматической MAO. Гипотензивное действие резерпина преимущественно определяется его периферическими эффектами, однако определенную роль играет способность резерпина истощать и центральное депо катехоламинов. Вследствие этого резерпин оказывает угнетающее влияние

на ЦНС; в результате появляется сонливость и депрессия. Препарат вызывает задержку натрия и воды в организме и уменьшает ЧСС.

Гипотензивный эффект при применении резерпина внутрь развивается постепенно в течение нескольких недель, после внутривенного введения препарата — в течение 2–4 ч. Резерпин хорошо абсорбируется из ЖКТ. Другие показатели его фармакокинетики изучены недостаточно.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 и 0,25 мг.

Назначают по 0,25 мг резерпина 2–4 раза в сутки. После достижения гипотензивного эффекта через 10–14 дней дозу можно уменьшить. При отсутствии эффекта в течение 2 нед. препарат следует отменить. При комбинации резерпина с диуретиками усиливается гипотензивный эффект, особенно снижается диастолическое АД. Возможно появление невыраженной постуральной гипотензии. Необходимо иметь в виду, что по мере увеличения дозы препарата добавочный гипотензивный эффект снижается. Существуют комбинированные препараты. Адельфан содержит резерпин и гидралазин, в адельфан-эзидрексе, кроме того, содержится дихлортиазид, а в адельфан-эзидрексе К — также калия хлорид. В состав трирезиды входят резерпин, дигидралазин, гидрохлортиазид, калия хлорид.

Побочные действия: при применении больших доз возможны гиперемия слизистой оболочки глаз, кожная сыпь, сухость во рту, боль в желудке, диарея, брадикардия, головокружения, тошнота, рвота. При длительном лечении могут быть явления паркинсонизма. У лиц с бронхиальной обструкцией могут возникать острые явления бронхоспазма.

Лекарственные средства центрального механизма действия. *Метилдопа* обладает гипотензивным свойством благодаря влиянию на ЦНС, где она освобождает α -метилнорэпинефрин (ложный медиатор) из адренергических нейронов и стимулирует центральные α -адренорецепторы, тормозя тем самым симпатическую импульсацию из сосудодвигательного центра ЦНС. АД снижается в основном за счет уменьшения ОПСС. Метилдопа вызывает урежение ЧСС и оказывает небольшое действие на сердечный выброс. Почечный кровоток сохра-

няется или даже увеличивается, экскреция натрия и воды уменьшается. Содержание ренина в крови обычно падает, однако снижение АД не зависит от исходного уровня ренина. Ортостатическая гипотензия после приема метилдопы выражена мало.

Фармакокинетика. После приема внутрь абсорбируется около 50 % препарата. Максимальный гипотензивный эффект наступает через 4–6 ч после приема внутрь и продолжается 24–48 ч. При курсовом лечении гипотензивный эффект часто наступает на 2–5-й день. Препарат сравнительно быстро выделяется с мочой, в основном в неизменном виде. Имеются данные о том, что допегит может угнетать метаболизирующую функцию печени.

Форма выпуска: таблетки по 0,25 г.

Препарат назначают внутрь по 250–3000 мг в сутки (чаще по 750–1500 мг/сут) 3–4 раза в сутки, можно принимать и однократно (на ночь). Обычно начинают лечение с дозы 0,25–0,5 г в день. Дозу увеличивают постепенно через каждые 2–3 сут на 250–500 мг. Препарат может накапливаться в организме. Его гипотензивный эффект увеличивается при комбинированном применении с диуретиками. Поскольку метилдопа не ухудшает почечный кровоток и редко вызывает постуральную гипотензию, препарат можно применять при почечной недостаточности и заболеваниях церебральных сосудов. При почечной недостаточности рекомендуется принимать меньшие дозы препарата. При длительном применении через 1–1,5 мес. может развиваться привыкание, а гипотензивный эффект уменьшается.

При взаимодействии допегита с трициклическими антидепрессантами и симпатомиметическими аминами может произойти повышение АД. При применении вместе с галоперидолом и солями лития резко возрастает токсичность этих препаратов.

Побочные действия. Метилдопа может давать ряд побочных эффектов, в основе которых лежат аутоиммунные механизмы: миокардит, гемолитическая анемия, острый гепатит, хронические повреждения печени. Кроме того, препарат вызывает побочные эффекты, характерные для всех адреноблокаторов, действующих на

ЦНС: сонливость, сухость во рту, ортостатическая гипотензия, галакторея, импотенция.

Противопоказания: острый гепатит, цирроз печени, феохромоцитомы, беременность.

Клонидин отличается от метилдопы по структуре молекулы, но обладает аналогичными свойствами: действует преимущественно на центральную симпатическую иннервацию, имеет тот же по силе гипотензивный эффект и вызывает подобные, но менее выраженные побочные реакции.

Как агонист α -адренергических рецепторов клонидин понижает АД через стимуляцию постсинаптических α -адренорецепторов вазомоторного центра мозга. Снижение симпатической импульсации приводит к урежению ЧСС, уменьшению сердечного выброса и ОПСС. Поскольку рефлекс барорецепторов не затронут, постуральной гипотензии, как правило, не возникает. Почечный кровоток не изменяется, секреция ренина обычно снижается. При исходно повышенном уровне ренина его снижение в некоторых случаях вызывает немедленную реакцию со стороны АД.

Как агонист α -адренорецепторов клонидин действует на периферические пресинаптические α -адренорецепторы, ингибирует высвобождение норадреналина и вызывает снижение уровня катехоламинов в плазме. Клонидин, как и другие адренергические блокаторы, задерживает натрий и жидкость в организме, поэтому его желательно комбинировать с диуретиками.

Фармакокинетика. Клонидин хорошо абсорбируется после приема внутрь. Пик его концентрации в плазме достигается через 3–5 ч. $T_{1/2}$ препарата составляет 12–16 ч. Продолжительность его действия колеблется от 2 до 24 ч. После приема внутрь 60% препарата экскретируется почками в основном в виде метаболитов.

Форма выпуска: таблетки по 0,75 и 0,15 мг, ампулы по 1 мл 0,01% раствора (0,1 мг).

Препарат назначают внутрь по 0,075–0,15 мг 2–4 раза в день, максимальная суточная доза — 2,5 мг. У пожилых больных дозы должны быть уменьшены. Для купирования гипертонического криза принимают 1 таблетку клонидина внутрь (гипотензивный эффект наступает при приеме внутрь через 30–60 мин) или под язык (действие наступает быстрее). Внутривенно вво-

дят 0,5–1 мл 0,01% раствора (в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида); гипотензивный эффект наступает через 3–6 мин, достигает максимума через 25 мин и продолжается 2–8 ч. В настоящее время клонидин для длительного лечения артериальной гипертензии не применяется и является средством для купирования гипертонического криза.

При внезапном прекращении лечения клонидином нередко возникает синдром отмены: повышение АД, тахикардия, потливость, беспокойство. Поэтому отменять препарат нужно постепенно, уменьшая дозировку.

Тяжелые побочные реакции возникают при сочетании клонидина с трициклическими антидепрессантами, особенно с дезипрамином, который приводит к подъему АД. Механизм этого взаимодействия неизвестен.

Рациональность комбинации клофелина и β -адреноблокаторов проблематична. Описаны случаи усиления брадикардии, синдрома отмены и резкого падения АД при совместном применении этих препаратов. Клонидин не следует сочетать с метилдой (допегит, альдомет). Поскольку оба препарата оказывают сходное действие на ЦНС (возникновение галлюцинаций, ночных кошмаров, бессонницы), эти эффекты усиливаются при одновременном применении препаратов.

Резерпин истощает запасы катехоламинов в симпатических нервах и в результате угнетают гипотензивный эффект клонидина. Блокаторы α -адренорецепторов (фентоламин, толазолин, феноксibenзамин) являются антагонистами гипотензивного действия клонидина, в то время как сосудорасширяющие препараты усиливают его.

В высоких дозах клофелин потенцирует центральные эффекты алкоголя, седативных средств и депрессантов ЦНС. В комбинации с сердечными гликозидами он усиливает АВ-блокаду.

Побочные действия при лечении клонидином те же, что и при применении всех адреноблокаторов, особенно часто — сухость во рту.

Противопоказания. Клонидин противопоказан при тяжелом атеросклерозе артерий головного мозга, депрессии, выраженной сердечной недостаточности (задержка натрия), алко-

голизме. Относительно противопоказан лицам, профессия которых требует быстрой психической и физической реакции.

Гуанфацин относится к препаратам, преимущественно стимулирующим центральные α -адренорецепторы, чем и объясняется падение ОПСС и, в меньшей степени, сердечного выброса. Гуанфацин умеренно стимулирует периферические α -адренорецепторы, что в определенной степени предупреждает развитие ортостатической гипотензии. Гуанфацин более эффективен, чем метилдопа, хотя побочные явления при его применении встречаются чаще. Препарат дает хороший эффект при монотерапии (90 % случаев). При необходимости его можно сочетать с диуретиками, β -адреноблокаторами, вазодилаторами. Гуанфацин не влияет на углеводный обмен, безопасен для больных с почечной недостаточностью.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Гуанфацин практически полностью всасывается из ЖКТ при приеме внутрь. Максимальная концентрация в крови создается через 2 ч, а в центральных структурах мозга — через 4 ч, что совпадает с максимумом действия препарата. $T_{1/2}$ гуанфацина составляет 17–24 ч, поэтому его можно принимать 1–2 раза в сутки. Это удобно для амбулаторного лечения. Стабильный уровень гуанфацина в крови устанавливается на 4-е сутки от начала приема препарата. После его отмены АД возвращается к исходному уровню через 2–4 дня. С мочой выводится 80 % препарата и около 20 % — с фекалиями.

Гуанфацин назначают обычно по 2–4 мг/сут, хотя доза может быть увеличена до 6 мг/сут. Принимают препарат либо в два приема, либо на ночь.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: сухость во рту и сонливость. Изредка возникают брадикардия, головокружение, потливость, аллергические реакции и очень редко — ортостатические явления. При длительном лечении частота побочных эффектов существенно снижается.

П р о т и в о п о к а з а н и й к применению препарата нет. Его следует назначать с осторожностью больным с АВ-блокадой II–III степени, тяжелой цереброваскулярной и коронарной недостаточностью, при беременности и лактации,

хотя явных влияний гуанфацина на плод и новорожденных не выявлено. Кроме того, препарат уменьшает скорость реакции у водителей автомашин.

Моксонидин относится к новому классу гипотензивных средств — селективным агонистам имидазолиновых рецепторов. Механизм действия обусловлен снижением активности симпатoadреналовой системы, заключающимся в уменьшении норадреналина в плазме крови на 34 % и ОПСС, а также активности ренина плазмы на 23 %.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. После перорального введения моксонидин всасывается приблизительно на 90 %, не метаболизируется при первичном прохождении и поэтому обладает высокой биодоступностью. Пик уровня моксонидина в плазме достигается через 30–180 мин после приема таблетки с пленочным покрытием. Связывание моксонидина с белками человеческой плазмы составляет лишь около 7 %.

Моксонидин и его метаболиты выводятся почти исключительно почками. Более 90 % дозы выводятся через почки в течение первых 48 ч после введения, тогда как лишь 1 % — с фекальными массами. Почечная экскреция неизмененного моксонидина составляет около 75 %. $T_{1/2}$ равен 2,2–2,3 ч. Метаболизируется 10–20 % моксонидина, главным образом до 4,5-дегидромоксонидина и за счет раскрытия имидазолинового кольца до гуанидинового производного. 4,5-дегидромоксонидин обладает только 10 % гипотензивного действия моксонидина, а гуанидиновое производное — менее чем 1 %. Несмотря на короткий $T_{1/2}$, разовое введение моксонидина обеспечивает контроль АД в течение 24 ч.

В з а и м о д е й с т в и е. Одновременный прием других гипотензивных агентов усиливает антигипертензивный эффект моксонидина. Последний может усиливать действие алкоголя, седативных препаратов и снотворных. Торазолин может дозозависимо ослабить или нейтрализовать действие моксонидина.

Применяют по 0,2 и 0,4 мг 1 раз в сутки.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Моксонидин не следует назначать больным с любым из следующих заболеваний:

- синдром слабости синусового узла;

- нарушение синоатриального и предсердно-желудочкового проведения II и III степени;
- брадикардия покоя с ЧСС менее 50 уд./мин;
- злокачественные аритмии;
- сердечная недостаточность III стадии;
- тяжелая коронарная недостаточность;
- нестабильная стенокардия;
- тяжелое заболевание печени;
- выраженное нарушение функции почек (СКФ менее 30 мл/мин, креатинин сыворотки более 1,8 мг/дл);
- ангионевротический отек.

Побочные действия. Вначале часто сообщается о сухости во рту, утомляемости и головной боли, иногда — о головокружении, нарушениях сна и ощущении слабости в ногах.

Блокаторы периферических α -адренорецепторов

Фентоламин блокирует пресинаптические α -адренорецепторы, нарушая обратный захват норадреналина и уменьшая адренергические сосудосуживающие влияния, что вызывает расширение, главным образом, мелких кровеносных сосудов — артериол и прекапилляров. Поскольку гипотензивное действие фентоламина кратковременно, его применяют только при гипертонических кризах. Гипотензивное действие препарата сопровождается повышением сердечного выброса (вследствие прямого стимулирующего влияния на сердце), усилением моторики ЖКТ и секреции желез желудка. Препарат плохо переносится при длительном лечении. Его используют с дифференциально-диагностической целью при феохромоцитоме со стойкой гипертензией. Внутривенное введение 1 мл 0,5% раствора фентоламина при феохромоцитоме вызывает снижение АД через 2–5 мин на 35/20 мм рт. ст. с восстановлением его через 15–20 мин.

Противопоказания: ИБС, стенокардия, нарушения мозгового кровообращения, выраженная сердечная недостаточность.

Празозин — селективный антагонист постсинаптических α -адренорецепторов. Гипотензивный эффект празозина не сопровождается повышением активности ренина. Рефлекторная тахикардия выражена в небольшой степени, в основном только при первом приеме препарата. Празозин расширяет венозное русло, уменьша-

ет преднагрузку, а также понижает системное сосудистое сопротивление, поэтому можно использовать этот препарат и при застойной сердечной недостаточности. Празозин не влияет существенно на функцию почек и электролитный метаболизм, поэтому его можно принимать при почечной недостаточности. Гипотензивный эффект препарата увеличивается при комбинации с тиазидными диуретиками.

Фармакокинетика. Празозин по-разному абсорбируется у больных в зависимости от приема пищи и других индивидуальных особенностей. Биодоступность равна 60%. Его $T_{1/2}$ составляет 3 ч, однако гипотензивный эффект, как и у других гипотензивных препаратов, не связан с уровнем препарата в плазме и продолжается значительно дольше. Начинает действовать через 0,5–3 ч после приема внутрь. Празозин энергично метаболизируется; 90% его экскретируются с калом, 10% — с мочой и только 5% — в неизменном виде. Клиренс равен 10 л/ч. Объем распределения — 0,5 л/кг, с белком связывается 94% препарата. Имеется активный метаболит празозина, обладающий гипотензивным свойством и способностью накапливаться в организме.

Форма выпуска: таблетки по 1 и 5 мг.

Препарат назначают, начиная с небольших доз (0,5–1 мг), во избежание побочных эффектов (тахикардия, гипотензия), связанных с первым приемом. Доза постепенно увеличивается до 3–20 мг в день (в 2–3 приема). Полный гипотензивный эффект наблюдается через 4–6 нед. Поддерживающая доза в среднем составляет 5–7,5 мг/сут.

Побочные действия: постуральная гипотензия, головокружение, слабость, усталость, головная боль. В незначительной степени выражена сонливость, сухость во рту, импотенция. В целом препарат переносится хорошо.

Обладает значительным гиполипидемическим свойством. Можно применять при артериальной гипертензии с нарушенной функцией почек.

Доксазозин относится к сильнодействующим антагонистам α_1 -адренорецепторов, структурно близок к празозину и теразозину. Блокада α_1 -адренорецепторов периферических сосудов

приводит к вазодилатации. Снижение ОПСС вызывает снижение среднего АД как в покое, так и при физической нагрузке. При этом увеличения ЧСС и сердечного выброса не наблюдается. Поскольку α_1 -адренорецепторы представлены в предстательной железе, мочевом пузыре, наблюдается снижение сопротивления мочеотку. Доксазозин вызывает снижение уровня общего ХС, ХС ЛПНП и ЛПОНП, незначительное увеличение ЛПВП. Это показано у пациентов с гиперлипидемией и артериальной гипертензией, курильщиков, пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом. Механизм антиатерогенного действия доксазозина обусловлен подавлением окисления ЛПНП гидроксиметаболитами препарата.

У больных сахарным диабетом доксазозин клинически значимо не влияет на углеводный метаболизм. Уровень норадреналина не менялся или слегка повышался при лечении доксазозином, а уровень адреналина, ренина, дофамина и серотонина оставался прежним.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Биодоступность доксазозина составляет 62–69%, пик концентрации в крови наблюдается через 1,7–3,6 ч после приема внутрь. Препарат подвергается в организме О-деметилированию и гидроксильрованию, и метаболиты выводятся с фекалиями, а небольшая часть препарата в неизменном виде с мочой и фекалиями. Конечный $T_{1/2}$ колеблется от 16 до 22 ч, и на него не влияет возраст, состояние функции почек, доза.

Применяют в дозе от 1 до 16 мг 1 раз в сутки, причем «эффект первой дозы» не выражен.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: головокружение, тошнота, головная боль.

Блокаторы β -адренорецепторов¹. Обладая структурным сходством с эндогенными катехоламинами, препараты этой группы связываются с β -адренорецепторами постсинаптических мембран и блокируют действие катехоламинов на сердце и сосуды (рис. 10.14). β -адреноблокаторы различаются по своему сродству к β_1 - или β_2 -адренорецепторам, по наличию внутренней

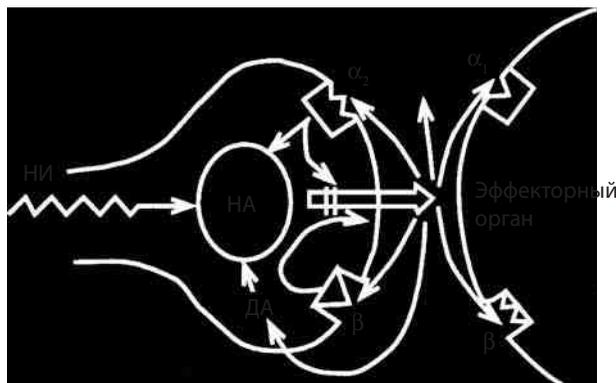


Рис. 10.14. Схема адренергического синапса (по Браунвальду):

НИ — нервный импульс; НА — норадреналин; ДА — дофаминамин (перечеркнутая стрелка — блокада высвобождения НА)

симпатомиметической активности и мембраностабилизирующему эффекту (табл. 10.24).

Гипотензивное действие опосредуется различными эффектами β -адреноблокаторов. Его механизмы полностью еще неясны. Под их влиянием сердечный выброс падает на 15–20%, уровень ренина уменьшается на 60%. Блокада центральных β -адренорецепторов снижает симпатическую иннервацию. Блокада периферических β_2 -адренорецепторов может привести к усилению вазоконстрикторных влияний α -адренорецепторов, так что ОПСС несколько повышается. Однако через несколько недель тонус сосудов возвращается к норме или даже понижается. Падение тонуса сосудов является результатом обратных ауторегуляторных реакций при приеме некоторых β -адреноблокаторов. Снижение ОПСС имеет более важное значение в поддержании гипотензивного эффекта β -адреноблокаторов, так как уменьшение сердечного выброса и активности ренина проявляется сразу после назначения препарата, независимо от его действия на АД. При приеме внутрь β -адреноблокаторы снижают АД в течение нескольких часов, стабильный же гипотензивный эффект наступает через более длительный срок (рис. 10.15). Одно из привлекательных свойств β -адреноблокаторов — постоянство их гипотензивного эффекта, который мало зависит от физической активности, положения тела, температуры и может поддерживаться в течение

¹ Фармакологические свойства препаратов этой группы см. в предыдущем разделе.

Таблица 10.24

Фармакодинамика и кардиальные эффекты β -адреноблокаторов

Препарат	Кардиоселективность	Частичная агонистическая активность	Мембраностабилизирующая активность	Влияние на ЧСС	Ответ сердца на нагрузку	Сократимость миокарда	Влияние на АД	Влияние на АВ-проводимость	Антиаритмический эффект
Ацебутолол	β_1	+	+	↓	↓	↓	↓	↓	Выражен
Алпренолол	$\beta_1\beta_2$	++	+	↓↔	↓	↓↔	↓	↓↔	Выражен
Атенолол	β_1			↓	↓	↓	↓	↓	Выражен
Метопролол	β_1		±	↓	↓	↓	↓	↓	Выражен
Оксипренолол	$\beta_1\beta_2$	++	+	↓↔	↓	↓↔	↓	↓↔	Выражен
Пиндолол	$\beta_1\beta_2$	+++	+	↓↔	↓	↓↔	↓	↓↔	Выражен
Пропранолол	$\beta_1\beta_2$	-	++	↓	↓	↓	↓	↓	Выражен
Соталол	$\beta_1\beta_2$	±	-	↓	↓	↓	↓	↓	Выражен
Тимолол	$\beta_1\beta_2$	±	-	↓	↓	↓	↓	↓	Выражен
Лабеталол	$\alpha_1\beta_1\beta_2$	-	+	↓	↔	↔	↓	↔↓	Не выражен

Примечания. Кардиоселективность β -адреноблокаторов сохраняется только для низких терапевтических концентраций; при более высоких концентрациях кардиоселективность препаратов исчезает; ↓ — уменьшение; ↓↔ — уменьшение или отсутствие изменений; ↔ — отсутствие изменений; «+++» — выраженная; «++» — умеренная; «+» — слабая; «±» — неопределенная активность; «-» — отсутствие активности.

длительного времени (10 лет) при приеме достаточных доз препаратов.

Широкое распространение получило комбинированное применение β -адреноблокаторов с диуретическими препаратами. При этом добавление диуретика значительно повышает эффективность гипотензивной терапии.

Заслуживают внимания данные об использовании β -адреноблокаторов в анестезиологической практике. Рекомендуется:

- избегать одновременного применения с β -адреноблокаторами энфлурана, метоксифлурана, эфира, циклопропана, хлороформа (из-за усугубления отрицательного инотропного действия, гипотензии, бронхоспазма);
- с осторожностью применять барбитураты на фоне лечения β -адреноблокаторами;
- считать галотан безопасным средством для больных, получающих β -адреноблокаторы.

Нецелесообразно и опасно прерывание терапии β -адреноблокаторами при плановых хирургических операциях, особенно у больных, страдающих стенокардией и кардиомиопатией, а также у лиц со стенозом почечной артерии или находящихся на гемодиализе (табл. 10.25).

% от контроля

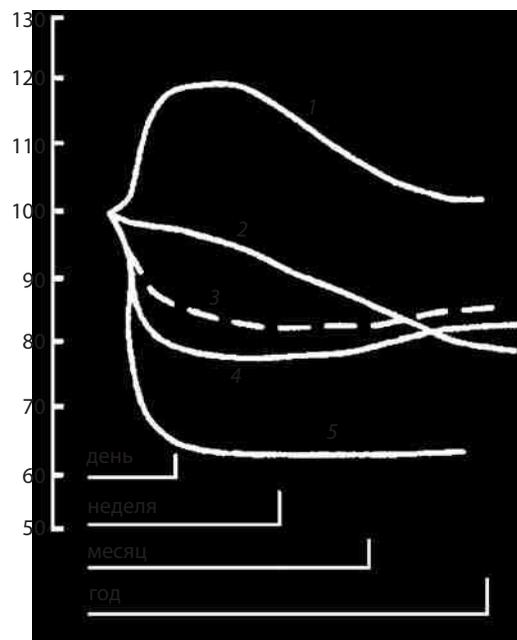


Рис. 10.15. Фармакодинамика гипотензивного действия β -адреноблокаторов (по Фрику):

1 — периферическое сопротивление; 2 — АД; 3 — центральная вазомоторная активность; 4 — минутный выброс; 5 — активность ренина; на оси абсцисс указана продолжительность приема препарата

Таблица 10.25

Влияние β -адреноблокаторов на функцию почек

Препарат	Функция почек	Изменения, %
Пропранолол	Почечный кровоток	-18,0
Атенолол	Клубочковая фильтрация	-13,0
Пиндолол	Почечный кровоток	-11,6
Оксипренолол		-10,4
Надолол		От 17 до +26

Примечание: «-» — уменьшение функции; «+» — увеличение функции.

Последствия многих взаимодействий вполне предсказуемы на основе знания фармакологических свойств β -адреноблокаторов. Под их влиянием усиливается брадикардия, вызываемая дигоксином. В связи с этим на фоне терапии β -адреноблокаторами нельзя ориентироваться на малую ЧСС как на показатель токсичности дигоксина. Под влиянием β -адреноблокаторов усиливается отрицательное инотропное действие антиаритмических препаратов — хинидина, дизопирамида и прокаинамида, а также барбитуратов.

Появление нежелательных эффектов при лечении β -адреноблокаторами отражает неспецифическую блокаду β_1 - или β_2 -адренорецепторов; в ряде случаев требуется полная отмена препарата или ограничение дозы.

Основными побочными явлениями, ограничивающими применение пропранолола, являются не только бронхоспазм, но и расстройства периферической сосудистой системы (похолодание конечностей, нарастание симптомов перемежающейся хромоты). Чувство усталости связано с уменьшением церебрального кровотока и может встречаться при применении почти всех препаратов.

У некоторых больных возникают симптомы, связанные с прямым влиянием β -адреноблокаторов на ЦНС: бессонница, тревожные сны, галлюцинации. Их появление в большей мере, чем остальные побочные эффекты, зависит от дозы β -адреноблокатора и более свойственно жирорастворимым препаратам, которые легче проникают в ЦНС. Другие побочные действия, характерные для симпатолитиков (сонливость,

сухость во рту, депрессия, постуральная гипотензия, импотенция), встречаются очень редко. Развитие застойной сердечной недостаточности встречается реже, чем это можно ожидать, вероятно, в связи с тем, что снижение АД облегчает работу сердца в такой степени, что функция сердца не ухудшается даже в условиях снижения сердечного выброса.

При лечении β -адреноблокаторами больных сахарным диабетом иногда наблюдаются гипогликемические состояния, так как регуляция ответа на гипогликемию осуществляется через симпатическую нервную систему. Однако больные с компенсированным сахарным диабетом могут принимать β -адреноблокаторы без особого риска. Назначение кардиоселективных β -адреноблокаторов уменьшает опасность возникновения гипогликемии. Больным с феохромоцитомой не следует назначать β -адреноблокаторы из-за серьезной опасности развития гипертонического криза. Не рекомендуется принимать β -адреноблокаторы при беременности. Некоторые β -адреноблокаторы (например, надолол) в достаточно больших количествах проникают в молоко матери. Уменьшению побочных действий при лечении этими средствами способствует адекватный подбор дозы, прием препарата 1–2 раза в день и использование селективных β -адреноблокаторов.

Блокаторы α - и β -адренорецепторов. *Лабеталол* как α -адреноблокатор в 2–7 раз менее активен, чем фентоламин (регитин), а как β -адреноблокатор в 5–18 раз менее активен, чем пропранолол. Препарат блокирует α - и β -адренорецепторы в соотношении 1:3. АД снижается в основном за счет уменьшения ОПСС при сохраненном или незначительно сниженном сердечном выбросе (табл. 10.26).

Лабеталол снижает активность ренина плазмы. Однако при комбинации с диуретиками активность ренина возрастает, а гипотензивный эффект усиливается. Это указывает на независимость гипотензивного эффекта от активности ренина плазмы. Препарат повышает уровень калия в плазме крови. При внутривенном введении в дозе 1–2 мг/кг массы тела лабеталол быстро купирует гипертонический криз. После внутривенного введения отмечается небольшая

тахикардия. Способность лабеталола в отличие от пропранолола быстро понижать АД при внутривенном введении указывает на то, что гипотензивный эффект в большей степени зависит от β -адреноблокирующих свойств лабеталола (табл. 10.27).

Таблица 10.26

Гемодинамические эффекты пропранолола и лабеталола

Параметр	Пропранолол	Лабеталол
ЧСС	↓↓	↓↔
ОПСС	↔↓	↓
АД	↓	↓↓
Сократимость сердца	↓	↓↔
Сердечный выброс	↓	↓↔
Уровень ренина в плазме	↓	↓

Примечание: ↓ — уменьшение; ↓↔ — уменьшение или отсутствие изменений.

Таблица 10.27

Сравнение фармакологических характеристик пропранолола и лабеталола

Показатель	Пропранолол	Лабеталол
β -адреноблокирующая способность относительно лабеталола (лабеталол-1)	1,5–4	1
α -адреноблокирующий эффект	–	+
Кардиоселективность	–	–
Частичная агонистическая активность	–	–
Мембраностабилизирующая активность	+	+
Степень абсорбции (% от дозы)	90	90
Биоактивность, зависящая от дозы	+	+
Растворимость в липидах	Сильная	Слабая
Активные метаболиты	+	+
Метаболизм в печени	+	+

Примечание: «+» — имеется; «–» — отсутствует.

Фармакокинетика. Лабеталол быстро абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме отме-

чается через 2 ч после его приема внутрь. Почти 50% препарата находятся в связанном с белком состоянии. После внутривенного введения пик концентрации наступает через 2 мин, но уже через 8,5 мин она снижается. $T_{1/2}$ препарата составляет 3,5–4,5 ч и не изменяется при почечной недостаточности.

Форма выпуска: таблетки по 100 и 200 мг, ампулы 20 мл, содержащие 100 мг лабеталола.

Лабеталол вводят внутривенно по 100–125 мг либо единичным болюсом, либо медленно в виде капельной инфузии (50–200 мг/сут) в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Внутрь его принимают по 100 мг 3 раза в сутки после еды. Дозу увеличивают постепенно с интервалом 1 нед. максимально до 2000–2400 мг/сут. Лабеталол можно комбинировать с диуретиками и β -адреноблокаторами.

Препарат назначают внутривенно при гипертоническом кризе; внутрь — при гипертонической болезни и феохромоцитоме (по 800–6400 мг/сут).

Противопоказания. Лабеталол противопоказан при АВ-блокаде, склонности к бронхоспазмам, в первые месяцы беременности.

Гипотензивные агенты с комбинированным механизмом действия:

- Лабеталол: блокада β_1 -, β_2 -, α -рецепторов.
- Карведилол: неселективная β -блокада + вазодилатация, а также блокада α_1 -рецепторов.
- Целипролол: β_1 -блокада + α_2 -блокада, возможно β_2 -агонизм.

10.3.3. Вазодилататоры

Для лечения больных с артериальной гипертензией пользуются артериолярными и смешанными вазодилататорами. К первой группе лекарственных средств относятся гидралазин, диазоксид и миноксидил, ко второй — нитропруссид натрия и изосорбида динитрат.

Артериолярные вазодилататоры понижают ОПСС, непосредственно воздействуя на артериолы. Емкость венозных сосудов при этом не изменяется. Вследствие расширения артериол увеличивается сердечный выброс, частота сердечбиений и сила сокращений миокарда. Это сопровождается возрастанием потребности мио-

карда в кислороде и может способствовать появлению симптомов коронарной недостаточности. Под влиянием возрастающей симпатической активности увеличивается секреция ренина. Препараты вызывают задержку натрия и воды, вторичный альдостеронизм и нарушение внутрисердечной гемодинамики. Смешанные вазодилаторы помимо этого обуславливают расширение вен с уменьшением венозного возврата крови к сердцу. Комбинированное назначение вазодилаторов с диуретиками и, особенно, с адренергическими блокаторами предотвращает развитие большинства нежелательных эффектов (рис. 10.16).

Гидралазин — артериолярный вазодилатор. Гипотензивный эффект развивается по-

степенно даже после внутривенного введения. Учащение сердцебиений и увеличение силы сокращений миокарда возникают не только рефлекторно в ответ на снижение АД, но и вследствие прямого кардиостимулирующего действия через β -адренорецепторы. Прием препарата может привести к значительному подъему давления в легочной артерии, что небезразлично для больных с митральным пороком сердца и стенокардией.

Фармакокинетика. Гидралазин хорошо абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация его в крови достигается через 3–4 ч после приема внутрь. $T_{1/2}$ составляет 2–3 ч. Фармакологические эффекты хорошо коррелируют с концентрацией препарата в крови. Экс-

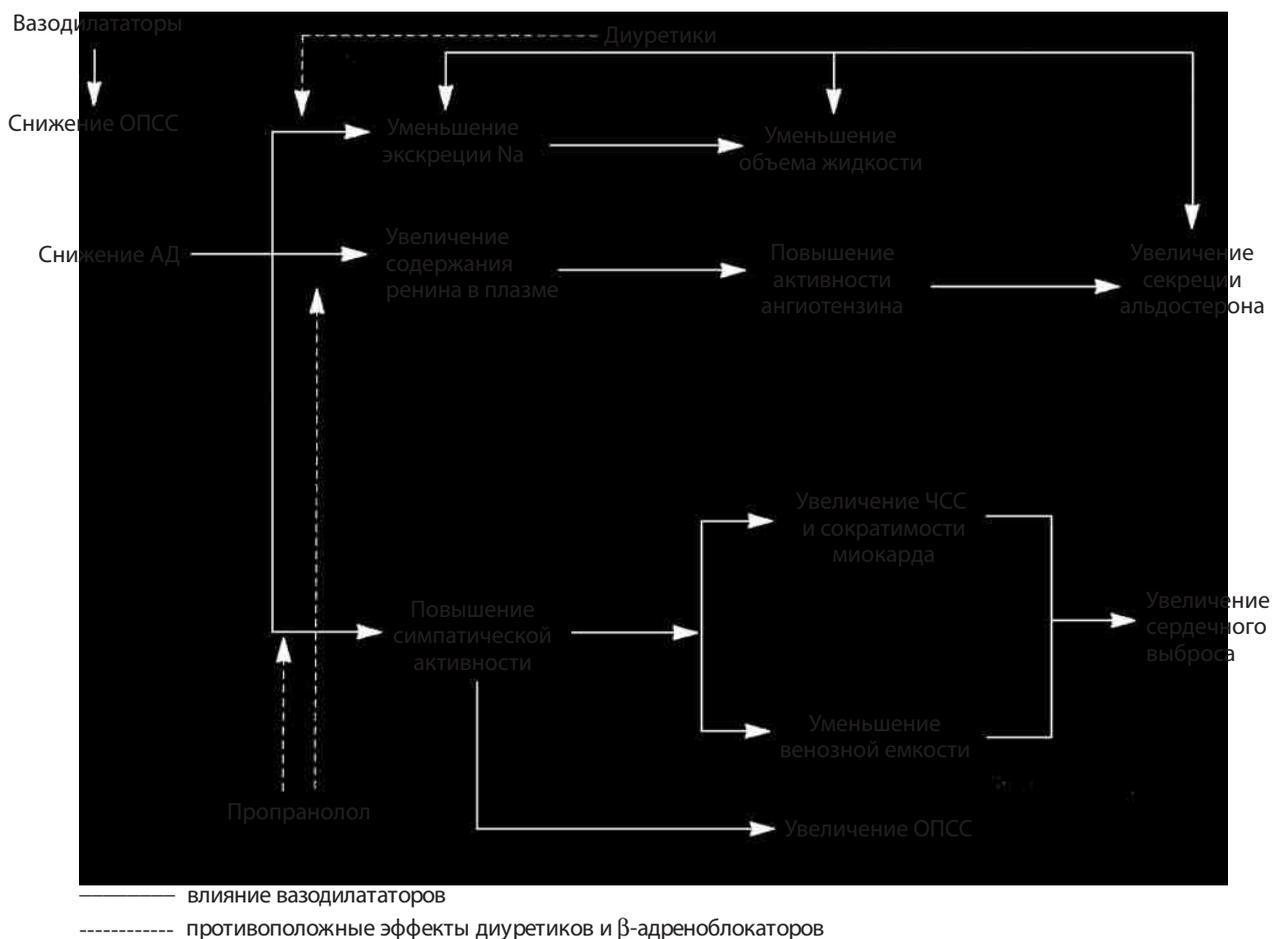


Рис. 10.16. Эффекты, вызываемые вазодилаторами, и взаимодействие их с диуретиками и β -адреноблокаторами (по Коху—Везеру)

кретируется гидралазин главным образом с мочой (86%) и с фекалиями (10,5%). В организме препарат претерпевает очень сложные превращения. Одним из путей его биотрансформации является ацетилирование с помощью N-ацетилтрансферазы. При этом суточная доза гидралазина у лиц с медленной ацетиляцией должна быть в 2–4 раза меньше, чем у лиц с быстрой ацетиляцией. Назначение гидралазина больным с медленной скоростью метаболических процессов, без учета фенотипа ацетилирования, может привести к различным серьезным побочным эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы, а при длительном приеме — к так называемой лекарственной красной волчанке. Лечение больных — «быстрых ацетиляторов» обычными дозами препарата может быть неэффективным.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки и драже по 0,01 и 0,025 г, ампулы 1 мл (содержащие 20 мг).

Препарат принимают внутрь, начиная с 10–25 мг 2–4 раза в сутки. Через 2–4 дня дозу увеличивают до достижения гипотензивного эффекта. Обычная суточная доза составляет 100–200 мг, максимально допустимая — 400 мг/сут. Внутривенно или внутримышечно вводят по 10–20 мг препарата (при гипертоническом кризе); инъекции можно повторять через 2–6 ч.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: тахикардия, покраснение лица, головная боль, ухудшение состояния при стенокардии, волчаночноподобный синдром.

П р о т и в о п о к а з а н и я. Гидралазин абсолютно противопоказан при идиосинкразии к нему, СКВ и относительно противопоказан при язве желудка, активных аутоиммунных процессах, состояниях, при которых противопоказаны β -адреноблокаторы, и при резко выраженном атеросклерозе церебральных артерий.

Диазоксид — артериоларный вазодилатор. Внутривенное введение препарата больным с артериальной гипертензией вызывает быстрое падение систолического и диастолического АД, увеличение сердечного выброса и тахикардию. Ортостатическая гипотензия не развивается. Максимальный гипотензивный эффект наступает через 2–5 мин после внутривенного введения препарата и продолжается 2–12 ч, в большин-

стве случаев — 3 ч. Диазоксид вызывает задержку натрия и воды в организме, снижает скорость клубочковой фильтрации и экскрецию мочевой кислоты в канальцах. У больных с сердечной недостаточностью возможно появление отеков. Диазоксид является сильным релаксантом матки.

С белками плазмы связывается 90% препарата, поэтому внутривенное введение должно быть быстрым. Гипотензивный эффект зависит от дозы диазоксида, введенного внутривенно. Метаболизируется около 60% препарата, другая часть его экскретируется с мочой в неизменном виде.

При гипертонических кризах препарат вводят быстро, в течение 10–30 с в дозе 75–300 мг. Максимальная разовая доза диазоксида — до 600 мг. Вливание можно повторять до 4 раз в сутки. При заболевании почек снижается связывание диазоксида с белком, поэтому необходимо уменьшать дозу вводимого препарата.

Препарат применяется для купирования гипертонического криза и противопоказан при расслаивающей аневризме сердца.

Миноксидил — артериоларный вазодилатор. Как гипотензивное средство более эффективен, чем гидралазин. Механизм его действия такой же, как у гидралазина. Препарат эффективен при тяжелой гипертонии и почечной недостаточности. Так же как и гидралазин, миноксидил вызывает вторичное повышение сердечного выброса и задержку жидкости в организме. Эти эффекты устраняются совместным применением препарата с диуретиками и β -адреноблокаторами.

Ф а р м а к о к и н е т и к а миноксидила мало изучена. $T_{1/2}$ лекарственного вещества — 4 ч. Более продолжительный фармакодинамический эффект объясняется накоплением препарата и его метаболитов в сосудистой стенке.

Миноксидил назначают внутрь по 1–2,5 мг 2 раза в сутки, постепенно дозу увеличивают до 40 мг/сут.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. Специфическим побочным действием является профузный рост волос и оволосение лица, что с успехом используется для лечения облысения; разработана мазевая форма препарата, при локальном применении которой наблюдается рост волос.

Противопоказания к применению лекарственного средства не установлены.

Нитропруссид натрия — артериолярный и венозный вазодилататор. Препарат снижает ОПСС (действие на артериолы) и повышает венозную емкость (действие на вены), уменьшая таким образом пост- и преднагрузку на сердце. Гипотензивный эффект нитропруссид натрия сопровождается учащением сердцебиений без увеличения сердечного выброса (в отличие от диазоксиды). При снижении сократительной функции левого желудочка нитропруссид натрия увеличивает ударный объем и сердечный выброс, что обосновывает его применение при сердечной недостаточности и отеке легких. При лечении этим препаратом почечный кровоток и клубочковая фильтрация не изменяются, а секреция ренина увеличивается.

Форма выпуска: ампулы, содержащие 50 мг, с приложением ампул с растворителем (2 мл 5% раствора глюкозы) для получения исходного раствора.

Нитропруссид натрия вводят только внутривенно, так как при приеме внутрь он не оказывает гипотензивного действия. При внутривенном введении его гипотензивный эффект развивается в первые 1–5 мин и прекращается через 10–15 мин после окончания введения. Начальная доза препарата — 0,5–1,5 мкг/кг/мин, затем ее повышают на 5–10 мкг/кг/мин каждые 5 мин до достижения нужного эффекта. Нитропруссид натрия (50 мг) перед введением обязательно разводят в 500 или 250 мл 5% раствора декстрозы. Скорость введения раствора препарата выражается количеством капель в минуту. Поэтому вводить его лучше с помощью микрокапельницы с регулятором. Гипотензивный эффект наступает очень быстро и прямо коррелирует с дозой вводимого препарата, что требует постоянного контроля за АД. При почечной недостаточности препарат назначают с осторожностью из-за возможности накопления в крови тиоцианидов — метаболитов нитропруссиды натрия.

Нитропруссид натрия показан при гипертонических кризах, расслаивающей аневризме аорты, острой левожелудочковой недостаточности; он противопоказан при коарктации аорты, артериовенозных шунтах.

10.3.4. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

В 1898 г. Tigerstedt и Bergman обнаружили в эксперименте повышение АД давления при введении почечного экстракта. Содержащееся в этом экстракте гипертензивное вещество они назвали ренином.

В 1934 г. Goldblatt показал, что при сужении почечной артерии также развивается гипертензия, связанная с увеличением секреции ренина. В последующие годы было установлено, что ренин является ферментом, который необходим для образования вазоактивного ангиотензина. В 1958 г. показана связь системы ренин–ангиотензин с секрецией альдостерона и регуляцией гомеостаза воды и натрия. Позже представления о роли этих факторов, циркулирующих в крови, дополнены данными о механизме трансформации ангиотензина I (AI) в ангиотензин II (AII) при участии АПФ и о их связи с симпатической активностью, о роли местных ренин-ангиотензиновых систем (РАС) в разных органах. Именно этим системам придают особое значение в развитии и прогрессировании таких хронических поражений, как артериальная гипертензия и сердечная недостаточность. Через них также обеспечивается и терапевтический эффект ингибиторов АПФ (ИАПФ) при этих, а также ряде других заболеваний.

Благоприятный эффект ИАПФ при ряде патологических состояний, а также экспериментальные данные позволили уточнить и некоторые патогенетические факторы, лежащие в их основе.

Впервые вещества с активностью ИАПФ были получены из яда змей, затем их стали получать химическим путем.

Серьезным достижением кардиологии стало создание в 1975 г. в лаборатории фирмы Squibb (Ondetti, Rubin, Cushman) первого перорального ИАПФ каптоприла.

РАС придается большое значение в гомеостазе.

В секреции ренина главную роль играют клетки юкстагломерулярного аппарата в стенке афферентных артериол клубочков почек. Осво-

бождение ренина, накапливающегося в гранулах этих клеток, стимулируется при повышении в цитоплазме их цАМФ и уменьшается при повышении кальция. Подобная регуляция с угнетением секреции под влиянием кальция является необычной. Секреция ренина происходит в ответ на падение АД в почечных сосудах ниже 85 мм рт. ст., что связывают с чувствительностью клеток юкстагломерулярного аппарата к растяжению, а также повышением β_1 -симпатической активности. При этом закрытие кальциевых каналов приводит к снижению цитоплазматического кальция и изменению функции клеток. Секреция ренина тормозится АП, вазопрессином.

Увеличение содержания натрия в дистальных канальцах влияет на секрецию ренина. Таким путем организм предупреждает избыточную потерю натрия и воды.

Ренин превращает α -глобулин ангиотензиноген (синтезируется в печени) в АІ путем перемещения аминокислот. Другой менее специфичный АПФ трансформирует АІ в АІІ.

АПФ (кининаза II) — протеаза, содержащая цинк, которая взаимодействует с АІ. АПФ присутствует в мембранах клеток эндотелия, особенно в сосудах легких. АПФ включен в мембраны клеток многих органов и имеет внутри- и внеклеточные области (домены), позволяющие вызывать эффект как внутри, так и внеклеточно. Известен ряд его субстратов, оказывающих различное действие, включая сосудорасширяющее (брадикинин). Экспрессия мРНК АПФ показана с помощью полимеразной цепной реакции в почках, миокарде, надпочечниках, аорте. Образующийся АІІ попадает в органы и клетки-мишени, прежде всего в миокарде, сосудах и коре надпочечников. В миокарде АІІ образуется в наибольшей степени в капиллярном русле.

АІІ стимулирует миофиброз также через секрецию корой надпочечников альдостерона с образованием фибронектина (экспрессия мРНК в фибробластах).

Эффекты АІІ на клетки-мишени осуществляются через рецепторы. Информация внутриклеточно передается так называемыми регуляторными G-протеинами. В зависимости от того, в какой ткани это происходит, они реализуют торможение

аденилатциклазы, или активацию фосфолипазы С, или открывают кальциевые каналы клеточной мембраны. В результате происходит уменьшение концентрации цАМФ или повышение уровня кальция и образования инозитолтрифосфата и диацилглицерола. Изменение уровня этих внутриклеточных вторичных мессенджеров является причиной различных клеточных эффектов органов-мишеней. Это касается в первую очередь изменения тонуса гладкомышечных клеток сосудистых стенок. Имеются также данные об усилении пролиферации клеток, что контролируется кальцием в сочетании с диацилглицеролом через протеинкиназу С.

Ауторегуляция почечного кровообращения является известным примером локальной (тканевой) РАС. Доказательством существования тканевых РАС является наличие клеток, которые продуцируют или поглощают ренин и ангиотензин и которые содержат АПФ, как и рецепторы к АІІ. Предшественники ренина, формирующиеся в результате экспрессии гена, и ангиотензиноген преобразуются и накапливаются в пузырьках (рис. 10.17). Образование АІІ происходит внутри клеток, тогда как его активация с синтезом АІІ происходит внеклеточно под контролем АПФ, связанного с мембраной клетки.

С учетом его ауто- или паракринной функции АІІ реагирует с рецепторами тех же или соседних клеток. С помощью современной молекулярно-биологической техники показано наличие локальных РАС во многих органах: мозг, сердечно-сосудистая система, гипофиз, почки, надпочечники, слюнные, половые железы, тонкий кишечник. Их наличие определяет две главных сферы активности: гомеостаз кровообращения и водно-солевой баланс.

Активация РАС (рис. 10.18) приводит к вазоконстрикции в результате прямого действия АІІ на гладкомышечные клетки сосудов и вторично в результате альдостеронзависимой задержки натрия (что также повышает сосудистый тонус). Происходящее при этом увеличение объема крови повышает преднагрузку и сердечный выброс, что связано также с прямым инотропным эффектом, который является Са-зависимым и сопровождается иногда аритмиями.

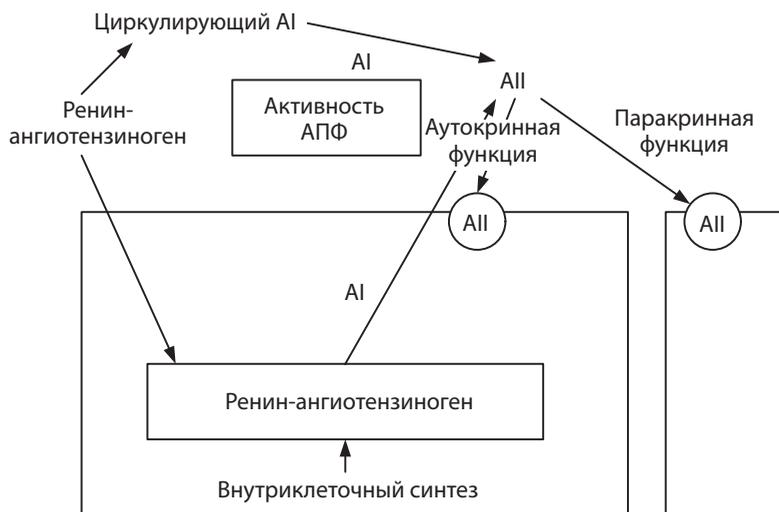


Рис. 10.17. Тканевая система ренин-ангиотензин (Орие L, 1993)

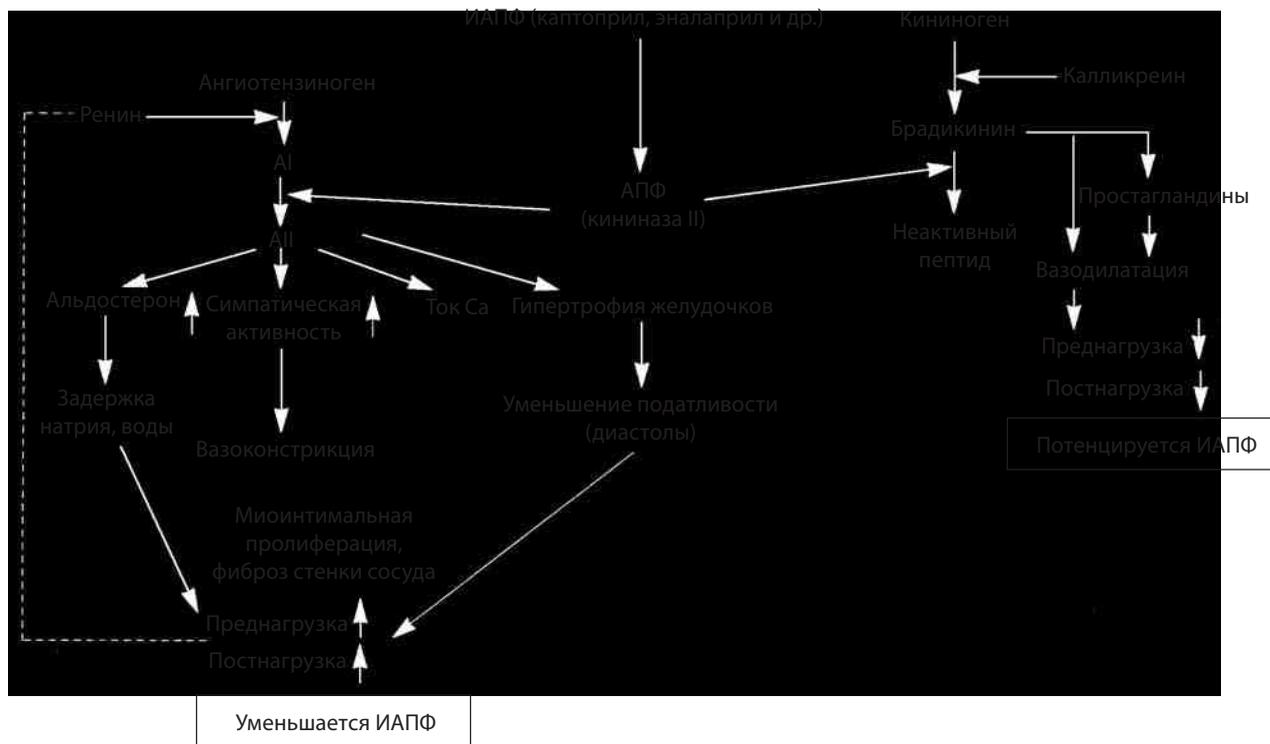


Рис. 10.18. Ренин-ангиотензиновая система, сосудистый тонус и сердце

Наличие локальной РАС в правом предсердии можно интерпретировать как монитор центрального венозного давления.

РАС взаимодействует с другими системами, регулирующими АД, прежде всего с баро-

рефлекторной системой. РАС (AII) активирует симпатический тонус, чему способствует синтез и освобождение норадреналина, повышение чувствительности к катехоламинам α_1 -адренорецепторов клеток-мишеней.

В водно-электролитном гомеостазе эффект альдостерона дополняется повышением секреции АКТГ и АДГ, усилением жажды. Предсердный натрийуретический фактор является антагонистом эффектов РАС.

В интактном эндотелии сосудов эффект АП через рецепторы на клетках участвует в метаболизме сосудорасширяющих веществ — простаглицлина (PGI_2) и NO. Локальные РАС участвуют в развитии структурных адаптивных изменений, включая гипертрофию сосудистой стенки и миокарда и увеличение механической нагрузки на них. Вторичный мессенджер кальций участвует в этих процессах, стимулируя синтез белков, рост и митогенные свойства клеток.

Изучение РАС привело к созданию ИАПФ, которые оказывают терапевтическое действие при разнообразной патологии, прежде всего при гипертензии и сердечной недостаточности.

В настоящее время показана роль РАС, особенно локальных, в развитии и хронизации ряда заболеваний. При этом уровень ренина плазмы может быть нормальным и даже сниженным.

Повышение продукции ренина с увеличением его циркуляции наблюдается при симптоматических гипертензиях: редких опухолях почек, секретирующих ренин (нефробластома Вильмса), при стенозе почечных артерий с постстенотическим падением АД в юктагломерулярной области и с компенсаторным увеличением секреции ренина и системным повышением АД.

При гипертонической болезни (эссенциальной гипертензии) у большинства больных содержание ренина в крови и уровень АП нормальные или даже снижены.

При гипертонической болезни снижение АД под влиянием ИАПФ происходит, по разным данным, у 40–80% больных.

В эксперименте экспрессия мРНК АПФ увеличивалась втрое в сердцах с левожелудочковой гипертрофией по сравнению с контролем. Экспериментальная гипертензия, вызванная сужением аорты, почти устранялась разными гипотензивными препаратами, но обратное развитие гипертрофии вызвал лишь ИАПФ. Этот эффект достигается независимо от выраженности гипотензивного эффекта. По данным более 100 исследований (Dahlof, 1992), ИАПФ обладают более

выраженным обратным влиянием на гипертрофию при гипертензии по сравнению с другими средствами.

Терапевтический эффект ИАПФ указывает на значимость локальных РАС в патогенезе этой патологии.

Механизм гипотензивного действия ИАПФ при длительном лечении гипертонической болезни представлен ниже:

1. Ингибция циркулирующих факторов РАС.
2. Ингибция тканевой и сосудистой РАС.
3. Снижение освобождения норадреналина в терминальных нейронах.
4. Увеличение образования брадикинина и сосудорасширяющих простаглицлинов.
5. Уменьшение задержки натрия в результате снижения секреции альдостерона и увеличение почечного кровотока.

Эти эффекты основаны в значительной степени на влиянии на элементы, представленные на рис. 10.18.

При этом длительный антиальдостероновый эффект может вести к повышению уровня калиемии и априорно позволяет считать целесообразным сочетание ИАПФ с салуретиками, несколько усиливающими выведение калия (и эффективными, как известно, при гипертензии и сердечной недостаточности).

Особенно важны показанные при длительном лечении ИАПФ эффекты на гипертоническое сердце (связанные с АП) в виде улучшения податливости и уменьшения гипертрофии миокарда.

Возможны и другие пути воздействия на РАС, прежде всего, при гипертензии. Помимо ИАПФ, угнетение этой системы возможно на этапе превращения ангиотензиногена в АІ и в виде блокады взаимодействия АІ с рецептором (применение БРА II).

Активация РАС и связанных с ней факторов (альдостерон, симпатoadреналовая система) характерна для сердечной недостаточности. При этом возникает и структурная адаптация — ремоделирование в виде гипертрофии и дилатации миокарда. Таким путем достигается адаптационное повышение сердечного выброса при развитии также системной вазоконстрикции, которая позволяет обеспечить оптимальную перфузию

жизненно важных органов: сердца, мозга, почек. Однако при длительном существовании этих изменений возникают патологические расстройства периферической микроциркуляции и декомпенсация с нарастанием дилатации миокарда. Обе части РАС (циркулирующая и локальная) участвуют в развитии сердечной недостаточности.

Факторы РАС, циркулирующие в крови, приводят к увеличению ОПСС, сердечного выброса и объема циркулирующей крови. Локальные (тканевые) факторы РАС (АП) в миокарде обуславливают гипертрофию, ремоделирование и изменение структуры сосудов с перераспределением крови. Изменения активности РАС в крови и тканях при развитии сердечной недостаточности представлены на рис. 10.19. Можно, видимо, констатировать, что активация РАС и одновременно других нейрогормональных факторов способствует, с одной стороны, компенсации деятельности сердечно-сосудистой системы в ответ на снижение сердечного выброса, а с другой — прогрессированию поражения сердца. При различных причинах и типах поражения сердца с перегрузкой давлением или объемом происходит повышение напряжения стенки желудочка, что и приводит к индукции АПФ, увеличению местного образования АП и ремоделированию сердца (гипертрофии и дилатации), отличающегося при разных патологических процессах.

ИАПФ, вызывая вазодилатацию и перестройку кровообращения, оказывают благоприятное действие при сердечной недостаточности.

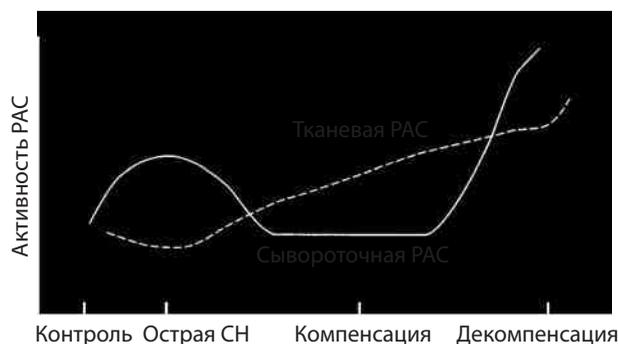


Рис. 10.19. Система ренин–ангиотензин (РАС) при сердечной недостаточности (СН) (Hirsch, 1990)

Применение ИАПФ после инфаркта миокарда значительно уменьшало выраженность изменений, характерных для ремоделирования сердца у больных со сниженной фракцией выброса. Это подтверждено в многоцентровых исследованиях SOLVD (уменьшались число госпитализаций и выраженность сердечной недостаточности).

Несмотря на положительную в целом оценку действия ИАПФ при сердечной недостаточности, существует и ряд проблем.

В некоторых случаях при использовании ИАПФ у больных с ХСН отмечается ухудшение клубочковой фильтрации с возникновением проявлений острой почечной недостаточности, включая гиперкалиемию. Обычно это происходит вскоре после начала лечения, однако возникновение этого осложнения возможно после месяцев или лет успешного применения ИАПФ. К возникновению данного осложнения предрасполагает дегидратация, низкое АД, выраженный двусторонний стеноз почечных артерий (или артерии единственной почки), а также применение нефротоксичных препаратов. Функция почек обычно восстанавливается после отмены ИАПФ, после чего лечение ИАПФ можно с осторожностью возобновить при условии, что были устранены предрасполагающие факторы.

Сомнительным остается назначение ИАПФ при сердечной недостаточности, протекающей с гипотензией, на фоне аортального стеноза. Эффект терапии может отсутствовать у части больных с выраженной сердечной недостаточностью и блокадой левой ножки пучка Гиса, очень высоким давлением в левом предсердии, повышением креатинина, гипернатриемией.

Важным аспектом действия РАС является участие в развитии ИБС.

В связи с вышесказанным механизмы потенциального антиишемического действия ИАПФ могут быть следующими (Vogt M., 1993):

1. Ингибция образования АП (системно и локально).
2. Уменьшение пред- и постнагрузки левого желудочка.
3. Взаимодействие с симпатической нервной системой (уменьшение высвобождения норадреналина).

4. Отсутствие рефлекторной тахикардии.
5. Взаимодействие с метаболизмом брадикинина.
6. Участие в синтезе простагландинов.
7. Участие в эндотелийзависимой релаксации и модуляция эндотелийзависимой вазоконстрикции.
8. Изменение проницаемости сосудистой стенки.
9. Торможение хемотаксиса лейкоцитов.

РАС и эндотелийзависимые вазоактивные вещества, регулирующие сосудистый тонус, тесно связаны между собой и участвуют в развитии проявлений хронической ИБС. Эта связь и влияние ИАПФ осуществляются через обмен брадикинина, который является сильным активатором NO-системы.

В некоторых сосудах АП активирует также эндотелиновую вазопрессорную систему, что также имеет значение в механизме действия ИАПФ.

Непосредственный и отдаленный эффекты лечения сказываются на изменении свойств миокарда и (в меньшей степени) улучшении коронарного кровотока. Признается все более важным улучшение структуры сосудов на различном уровне, включая благоприятное влияние на молекулярную биологию клеток.

In vitro АП оказывал митогенный, т. е. усиливающий пролиферативные процессы, эффект на основные компоненты сосудистой стенки, такие как гладкомышечные клетки и фибробласты, с развитием гипертрофии меди, склероза, а также микроангиопатии при сахарном диабете.

Пролиферация и миграция упомянутых клеток — важнейший механизм в патогенезе атеросклероза, в развитие которого РАС также оказывается вовлеченной.

В эксперименте ИАПФ тормозили развитие атеросклероза.

Установлено, что полиморфизм гена АПФ — важный фактор риска ИБС.

У больных с нормальным уровнем ЛПНП и холестерина крови, нормальной массой тела присутствие гена гомозиготного полиморфизма АПФ связано с трехкратным увеличением риска инфаркта миокарда.

Исследования последних лет показали, что применение ИАПФ способствует уменьшению

частоты осложнений при инфаркте миокарда как в острый период заболевания, так и при последующем длительном использовании. Кроме того, у больных с высоким риском осложнений атеросклероза некоторые препараты этой группы способствуют их предотвращению. Поэтому помимо ХСН наличие ИБС и других атеросклеротических заболеваний у больных с артериальной гипертензией — одно из показаний для длительного применения ИАПФ.

ИАПФ не оказывали неблагоприятного действия на липидный и углеводный метаболизм (в отличие от β -блокаторов).

Имеются данные об уменьшении толерантности к нитратам под влиянием ИАПФ.

Развитие гломерулосклероза при сахарном диабете все в большей степени связывают с расстройствами внутривисцеральной гемодинамики, прежде всего с влиянием АП на эфферентные сосуды, что приводит к повышению давления в капиллярах петель клубочков и гиперфльтрации. В дальнейшем происходит развитие гломерулосклероза. Этот процесс прогрессирует в результате опосредованного АП сокращения сосудов и пролиферации мезангиальных клеток.

ИАПФ устраняет эфферентную вазоконстрикцию, что уменьшает гиперфльтрацию и такое проявление диабетической нефропатии, как микроальбуминурия. Этот эффект сохраняется при возникновении у больных гипертензии, которая может быть скорректирована.

Имеются основания и небольшой опыт применения ИАПФ при легочной гипертензии у больных с пороками сердца, особенно после операции на сердце с коррекцией внутрисердечной гемодинамики, а также при синдроме Рейно, в том числе при системной склеродермии, нефритах.

ИАПФ сравнительно редко дают побочные эффекты. Помимо аллергических реакций (включая ангионевротический отек), нарушений циркуляции с гипотензией (с ухудшением функции почек), наиболее известным является появление сухого кашля. Существует предположение, что причиной этого может быть чрезмерная дегградация брадикинина в слизистой оболочке бронхов с ростом ее чувствительности или повышение реактивности бронхов в резуль-

тате стимуляции гистамином тучных клеток и базофилов в их слизистой. Кашель отмечают у 8 % больных, длительно принимающих ИАПФ. Частота и выраженность кашля оказались значительно ниже при лечении фозиноприлом по сравнению с остальными ИАПФ. В связи с возможностью гипотензии важно начинать лечение при сердечной недостаточности с малой дозы препарата, назначая, например, каптоприл по 6,25 мг или даже 3,125 мг на прием.

Выделяют препараты короткого действия (менее 24 ч) и длительного действия (более 24 ч), которые при однократном применении активно блокируют АПФ на это время. К первой группе относится каптоприл, который при приеме внутрь дает максимальный эффект через 2–4 ч (снижение системного АД, изменение гемодинамики), продолжительность его действия равна 6–8 ч. Ко второй группе относят эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл, спираприл, периндоприл, при однократном приеме которых эффективно блокируется активность АПФ более чем на 24 ч с соответствующими изменениями гемодинамики.

Каптоприл ингибирует фермент, превращающий неактивный АІ в активный прессорный АІ и разрушающий вазодепрессор брадикинин. Каптоприл снижает артериальное давление при любом исходном уровне ренина, но в большей степени при повышенном. Препарат повышает сердечный выброс, уменьшает конечное диастолическое давление в левом желудочке и снижает ОПСС. Помимо этого каптоприл снижает давление в легочных венах и артериях, в правом предсердии. Он не изменяет или несколько уменьшает ЧСС, не влияет на почечный кровоток. Каптоприл способствует повышению уровня калия в сыворотке крови. Гипотензивный эффект потенцируется одновременным применением диуретиков.

Фармакокинетика. Каптоприл быстро абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи уменьшает его биодоступность на 35–40 %. Только 25–30 % препарата связываются с белками плазмы. Максимальная концентрация его в крови (94 ± 20 нг/мл) достигается в течение часа. $T_{1/2}$ свободного каптоприла 1 ч, а в комплексе с метаболитом он составляет 4 ч; 50 % дозы препарата экскретиру-

ются почками в неизменном виде. Объем распределения — 0,7 л/кг, а клиренс — 56 л/ч. При тяжелой ХПН $T_{1/2}$ увеличивается до 21–32 ч, что требует уменьшения наполовину суточной дозы и увеличения интервала между приемами препарата.

Форма выпуска: таблетки по 25 мг.

Препарат назначают внутрь, начиная с дозы 25 мг 2–3 раза в день. При необходимости через 2–3 нед. дозу повышают до 50 мг 2–4 раза в день (при тяжелой гипертензии).

Побочные действия. Наиболее частыми побочными эффектами являются кашель, кожная сыпь и нарушение вкусовой чувствительности. После прекращения лечения эти симптомы исчезают. Описаны случаи развития тубулопатии и лейкопении.

Противопоказания. Каптоприл противопоказан больным с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией.

Эналаприл малеат также снижает активность АПФ, уровень ренина и АІ в плазме крови.

Фармакокинетика. Эналаприл малеат при приеме внутрь гидролизует и превращается в эналаприлат. Биодоступность его около 40 %. После приема внутрь у здоровых лиц и больных с артериальной гипертензией препарат обнаруживается в крови через 1 ч, концентрация его достигает максимума через 6 ч. $T_{1/2}$ равен 4 ч. В крови эналаприл малеат на 50 % связывается с белками, экскретируется с мочой; почечный клиренс его составляет 150 ± 44 мл/мин. Выведение эналаприла из организма замедляется при снижении клубочковой фильтрации. Фармакокинетика эналаприла у больных с сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией существенно не меняется.

Препарат назначают при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности в дозе по 5–10 мг 2 раза в день. Во избежание чрезмерной гипотензии при приеме первой дозы лечение начинают с приема 2,5 мг препарата. Побочные явления возникают очень редко.

Периндоприл аргинин не содержит сульфгидрильной группы. В организме превращается в активный метаболит (периндоприлат). Метабо-

лизируясь в печени, полностью инактивируется. Действие препарата в организме сохраняется в течение суток. Пик эффекта (в частности, гипотензивного) достигается через 4–8 ч, начало действия чаще всего через 1–2 ч. Одновременный прием препарата с пищей тормозит превращение периндоприла в периндоприлат. Связывание его с белками составляет 30 %, зависит от концентрации препарата.

При гипертензии рекомендуется дозировка 5–10 мг с однократным приемом в сутки в утренние часы. Как правило, титрование дозы периндоприла аргинина до 10 мг позволяет добиться адекватного контроля АД у большинства пациентов. При необходимости дополнительно контроля можно принимать препарат с диуретиком. Оптимальное сочетание в данном случае периндоприл аргинин и индапамид.

При сердечной недостаточности доза, как правило, ниже, лечение рекомендуется начинать с 2,5 мг.

Артериальная гипертензия. Периндоприл аргинин является эффективным препаратом для лечения артериальной гипертензии любой степени тяжести: мягкой, умеренной и тяжелой. На фоне его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении лежа и стоя. Снижение АД достигается достаточно быстро. У больных с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца. При этом эффекта «привыкания» не наблюдается.

Прекращение лечения не сопровождается развитием «синдрома отмены». Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка. Сопутствующее назначение тиазидных диуретиков усиливает гипотензивный эффект. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Сердечная недостаточность. Периндоприл аргинин нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

У больных с хронической сердечной недостаточностью, получавших периндоприл, было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение общего периферического сопротивления сосудов;
- повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса.

Было показано значительное снижение риска возникновения повторного инсульта (как ишемической, так и геморрагической природы) порядка 28 % (95 % CI (17; 38), $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо (10,1 % vs 13,8 %). Дополнительно было показано значительное снижение риска:

- фатальных или приводящих к инвалидности инсультов;
- основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, в том числе с летальным исходом;
- деменции, связанной с инсультом;
- серьезных ухудшений когнитивных функций.

Данные терапевтические преимущества наблюдаются как у больных артериальной гипертензией, так и при нормальном АД, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета и типа инсульта.

Стабильная ИБС. В ходе международного мультицентрового рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого исследования EUROPA продолжительностью 4 года, изучался эффект периндоприла у пациентов со стабильной ИБС. Через 4, 2 года результатом терапии периндоприлом в дозе 8 мг один раз в сутки зарегистрировано значительное уменьшение относительного риска на 20% развития сердечно-сосудистых осложнений: у) пациентов из группы, принимающей периндоприл.

Результат при этом не зависел от пола, возраста, АД и наличия инфаркта миокарда в анамнезе.

Показанию к применению:

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзитор-

ное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;

- стабильная ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильной ИБС.

Лизиноприл относится к активным метаболитам эналаприла. Он на длительное время блокирует активность АПФ, способствует подавлению активности АП и уменьшает освобождение альдостерона. Кроме того, лизиноприл вызывает накопление в крови вазодилаторов — брадикинина и простагландинов. Биодоступность лизиноприла составляет 25–50%; прием пищи не влияет на скорость его всасывания. После однократного приема препарата концентрация в крови достигает максимума через 6–8 ч и совпадает с максимальным гипотензивным эффектом. Выделяется он в неизменном виде с мочой. У больных с ХПН $T_{1/2}$ удлиняется до 50 ч. У пожилых больных концентрация препарата в крови в 2 раза выше, чем у молодых. У пожилых больных с тяжелой сердечной недостаточностью меняется показатель АУС: у здоровых лиц молодого и пожилого возраста он равен 526 и 870 нг/мл/ч соответственно, а у пожилых больных с сердечной недостаточностью — 1200 нг/мл/ч. Падает также тотальный клиренс препарата.

Фармакокинетического взаимодействия между лизиноприлом и глибенкламидом, нифедипином, пропранололом, гидрохлортиазидом и дигоксином не выявлено. Лизиноприл взаимодействует с нитратами, однако клинических проявлений такого взаимодействия не обнаружено. Может задерживать элиминацию лития.

Назначают однократный ежедневный прием препарата в дозе 20–80 мг при терапии больных с артериальной гипертензией и 2,5–20 мг для лечения пациентов с сердечной недостаточностью. По гипотензивному эффекту не уступает β -адреноблокаторам, антагонистам кальция, диуретикам и каптоприлу. Создается впечатление, что монотерапия лизиноприлом при сердечной недостаточности более эффективна, чем лечение каптоприлом или дигоксином и диуретиками.

У больных с артериальной гипертензией и тяжелой почечной недостаточностью или стенозом почечной артерии дозы лизинопри-

ла должны быть уменьшены. При клубочковой фильтрации от 10 до 30 мл/мин начальная доза составляет 2,5–5 мг, а при клиренсе менее 10 мл/мин — 2,5 мг. Доза подбирается строго индивидуально по уровню АД и обычно не превышает 40 мг/сут.

Рамиприл относится к длительно действующим ИАПФ, не содержащим сульфгидрильные группы.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. У здоровых лиц при однократном приеме внутрь 10 мг $T_{1/2\alpha}$ составляет 1,1–4,5 ч, $T_{1/2\beta}$ — около 110 ч. Пик концентрации наблюдается через 1 ч, а терапевтическая концентрация в крови после приема внутрь достигается через 2,1–2,7 ч; 56% препарата выводятся почками, 38% — с желчью.

С белками крови связано 73% рамиприла и 56% его активного метаболита.

Около 60% рамиприла и его метаболитов выделяются с фекалиями и 40% — с мочой. При билиарной экскреции выделяются метаболиты и невсосавшийся рамиприл. Через почки удаляется рамиприлат и его конъюгированный метаболит. Рамиприл и рамиприлат превращаются в неактивные дикетопиперазиновые дериваты, которые обнаруживаются в моче. Ренальный клиренс рамиприла и рамиприлата равен 10 и 100 мл/мин соответственно. Активный метаболит рамиприла имеет сложную фармакокинетику: он прочно связывается с тканевым АПФ, и через 15 дней после приема рамиприла его можно определить в крови. $T_{1/2}$ рамиприлата колеблется от 13 до 17 дней, чем и объясняется длительное фармакодинамическое действие рамиприла.

Старческий возраст, наличие почечной недостаточности приводят к снижению почечной экскреции рамиприла и его метаболитов, причем концентрация их в крови и АУС повышаются в 2–4 раза, что требует уменьшения дозы препарата до 2,5–5 мг/сут или через день.

В з а и м о д е й с т в и е. Рамиприл, примененный вместе с дигоксином, кумаринами, гипотиазидом, фуросемидом, индометацином, антацидами, не изменяет фармакокинетики и фармакодинамики этих лекарств. При однократном приеме 10 мг/сут активность АПФ снижается на 80%.

Прослеживается связь гипотензивного эффекта рамиприла с дозой как у здоровых лиц,

так и у больных с артериальной гипертензией. У больных с нарушенной функцией почек снижается скорость элиминации рамиприла с мочой, возрастает его концентрация в крови и удлинняется $T_{1/2}$.

Дозы препарата при лечении больных с артериальной гипертензией колеблются от 2,5 до 10 мг/сут; препарат принимают однократно в сутки.

Имеются данные об эффективности рамиприла при тяжелой сердечной недостаточности.

Побочные действия: тошнота, головная боль, слабость.

Для усиления гипотензивного эффекта рекомендуют использовать ингибиторы синтеза АП в сочетании с β -адреноблокаторами (атенолол и метопролол), диуретиками (гидрохлортиазид), антагонистами кальция (нифедипин).

Цилазаприл относится к мощным ИАПФ. Однократный прием блокирует активность АПФ плазмы крови на 90%. В организме гидролизует до активной формы — диацита цилазаприлата.

Фармакокинетика. После приема внутрь максимум концентрации наблюдается через 1–2 ч, $T_{1/2\beta}$ равен 30–50 ч. Препарат метаболизируется в печени и элиминируется с мочой.

При артериальной гипертензии легкой и средней тяжести используют дозы от 1,25 до

5 мг однократно в сутки, начиная с 1,25 мг и постепенно увеличивая дозу. Имеются данные об эффективности цилазаприла при застойной недостаточности кровообращения.

Периндоприл не содержит сульфгидрильной группы. В организме превращается в активный метаболит (периндоприлат). Метаболизируясь в печени, полностью инактивируется. Действие препарата в организме сохраняется в течение суток. Пик эффекта (в частности, гипотензивного) достигается через 4–8 ч, начало действия чаще всего через 1–2 ч. Одновременный прием препарата с пищей тормозит превращение периндоприла в периндоприлат. Связывание его с белками составляет 30%, зависит от концентрации препарата.

При гипертензии рекомендуется дозировка 2–4 мг с однократным приемом в сутки в утренние часы. При необходимости дозу можно увеличить до 6–8 мг или принимать препарат с луретиком.

При сердечной недостаточности доза, как правило, ниже, но лечение также можно начинать с 2 мг.

Выбор ИАПФ. Появляются новые препараты ИАПФ с более высокой эффективностью и лучшей переносимостью. В связи с этим возникает проблема выбора препарата ИАПФ для конкретного больного с артериальной ги-

Таблица 10.28

Структура, молекулярная масса, активное состояние ИАПФ

Препарат	Активная химическая группа	Молекулярная масса, Да	Неактивная форма препарата	Липофильность
Беназеприл	COOH	424	Да	+
Каптоприл	SH	217	Нет	+
Цилазаприл	COOH	389	Да	+
Делаприл	COOH	424	Да	++
Эналаприл	COOH	348	Да	++
Фозиноприл	Фосфор	453	Да	+++
Лизиноприл	COOH	405	Нет	0
Периндоприл	COOH	340	Да	+
Квинаприл	COOH	396	Да	++
Рамиприл	COOH	388	Да	+
Спирраприл	COOH	521	Да	+
Трандоприл	COOH	430	Да	++
Зофеноприл	SH	325	Да	+++

пертензией, сердечной недостаточностью или другой патологией. При этом следует учитывать возраст, поражение органов, показатели метаболизма, сопутствующую патологию. Необходимо также учитывать, что при указанной патологии лечение должно продолжаться годами, поэтому важно иметь в виду склонность самого больного к этому лечению и высокое качество жизни.

ИАПФ подразделяются на три группы в зависимости от функционально активного соединения, связанного с АПФ-цинк-лигандом. Большинство препаратов содержат карбоксильную группу, другие — сульфгидрильную и, наконец, фосфорильную (табл. 10.28). Прочность связи этой группы с цинк-лигандом и число дополнительных участков связи определяют степень ингибиции АПФ и, таким образом, активность препарата.

В зависимости от того, вызывает эффект сам препарат или его активный метаболит, образующийся в печени, эти препараты делятся также на три группы: 1) отсутствие активации и метаболизма в печени (лизиноприл); 2) активация препарата с образованием действующего вещества и последующим метаболизмом в печени (например, эналаприл); 3) активный препарат, вызывающий терапевтический эффект, подвергающийся метаболизму в печени (каптоприл). В связи с этим у больных с печеночной недостаточностью при необходимости лучше предпочесть лизиноприл.

В некоторых ситуациях важно учитывать показатели времени достижения максимальной концентрации препарата и $T_{1/2}$ (табл. 10.29). В начале лечения, когда антигипертензивный эффект связан с блокадой циркулирующих факторов РАС, а не блокадой тканевой РАС, важно, чтобы эффективная концентрация препарата в крови была достигнута как можно быстрее.

$T_{1/2}$ не всегда совпадает с продолжительностью антигипертензивного эффекта. Однако в целом в зависимости от этого показателя препарат следует вводить повторно или однократно в течение суток для достижения достаточного эффекта.

Степень липофильности ИАПФ и их молекулярная масса влияют на степень проник-

новения клеточных мембран и ГЭБ. От этого зависит величина блокирования тканевых РАС и паракринной и аутокринной функций тканевого АП. Как видно из табл. 10.29, степень липофильности снижается среди имеющихся ИАПФ от фозиноприла к лизиноприлу. Однако следует учесть также возможность специфического более выраженного эффекта разных препаратов в различных органах.

Таблица 10.29

Время пиковой концентрации в плазме и $T_{1/2}$ разных ИАПФ (Leonetti, 1995)

Препарат	T_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч
Беназеприл	1,5	21,0
Каптоприл	1,0	2,0
Зофеноприл	1,0	5,5
Цилазоприл	4,0	4,0
Эналаприл	4,0	11,0
Фозиноприл	3,0	12,0
Лизиноприл	7,0	13,0
Периндоприл	4,0	9,0
Квинаприл	2,0	3,0
Рамиприл	3,0	12,0
Спираприл	2,5	30,0
Трандолоприл	4,0	16–24

ИАПФ выводятся в основном в виде активных соединений через почки и в значительно меньшей степени через печень (табл. 10.30). Это означает, что дозы препарата должны быть уменьшены при гипертензии у больных с почечной недостаточностью пропорционально снижению клиренса креатинина. Однако фозиноприл, рамиприл, спироприл и трандолаприл имеют двойной путь элиминации, и при уменьшении выведения через один орган компенсаторно увеличивается экскреция альтернативным путем. В связи с этим указанные препараты у больных с почечной недостаточностью вводятся в той же дозе, что и обычно.

Фармакодинамические свойства ИАПФ имеют значение при проведении терапии. При назначении любого из препаратов в достаточной дозе при артериальной гипертензии отмечают антигипертензивный эффект, который практически имеет мало отличий для каждого препарата. Некоторые отличия наблюдаются в отношении времени появления (от 0,5 до 2 ч) и максималь-

ного снижения АД (от 1 до 8 ч) (табл. 10.31). Эффект наступает быстрее при введении активно действующего вещества.

Таблица 10.30

Путь выведения ИАПФ

Препарат	Путь	Отношение, %
Беназеприл	Почки + печень	
Каптоприл	Почки (КФ + КС)	
Цилазаприл	Почки (КФ + КС)	
Делаприл	Почки + печень	
Эналаприл	Почки (КФ + КС)	
Фозиноприл	Почки + печень	50/50
Лизиноприл	Почки (КФ)	
Периндоприл	Почки (КФ + КС)	
Квинаприл	Почки (КФ + КС)	
Рамиприл	Почки + печень	70/30
Спираприл	Почки + печень	50/50
Трандолоприл	Почки + печень	30/70
Зофеноприл	Почки + печень	65/35

Примечание: КФ — клубочковая фильтрация; КС — канальцевая секреция.

Таблица 10.31

Время начала и максимума антигипертензивного эффекта ИАПФ

Препарат	Начало эффекта, ч	Максимальный эффект, ч
Беназеприл	1	2–4
Каптоприл	0,2–0,3	1
Цилазаприл	1	3–7
Делаприл	1–2	4–6
Эналаприл	1	4–6
Фозиноприл	1	3–6
Лизиноприл	1	4–6
Периндоприл	1	3–4
Квинаприл	1	4
Рамиприл	1–2	3–6
Спираприл	2	4–8
Трандолоприл	2	6–8
Зофеноприл	1	2

Кратность введения препарата в сутки зависит от продолжительности гипотензивного действия и определяет склонность больного к лечению. В случае однократного введения препарата

помимо большей комплаентности отмечается меньшая частота и тяжесть побочных эффектов. При оценке гипотензивного эффекта препаратов предложено определять индекс или отношение величины снижения давления перед приемом следующей дозы к величине максимального снижения давления. Желательно, чтобы это отношение было более 50%. При этом достигается относительно выраженное и постепенное снижение АД с незначительными его колебаниями. Оценка этого отношения наиболее эффективна при мониторинговании АД в течение суток. При этом может быть исключена так называемая гипертензия «белого халата». Результаты исследования и оценки этого отношения представлены в табл. 10.32. Очевидно, что среди изученных препаратов беназеприл и квинаприл имеют это отношение ниже 50%, тогда как эналаприл, лизиноприл, трандолоприл показали отношение более 50% при однократном введении. Таким образом, эналаприл и лизиноприл могут обеспечить более адекватный контроль гипертензии и гарантируют лучший суточный профиль АД в течение суток при однократном введении препарата.

Таблица 10.32

Отношение конечного к пиковому эффекту ИАПФ на диастолическое давление при мониторинговании АД (Leonetti, 1995)

Препарат	Число больных	Дозы, мг	Эффект конечный/пиковый, %
Каптоприл	45	12,5–100 (2)	0–40
Беназеприл	72	5–40 (1)	10–40
Периндоприл	21	4–8 (1)	30
Квинаприл	29	20–40 (1)	30–40
Рамиприл	76	10–40 (1)	40–50
Лизиноприл	148	10–80 (1)	40–70
Эналаприл	118	5–20 (1)	50–80
Трандолоприл	54	2 (1)	80–100

Адекватный контроль гипертензии с эффективным снижением АД при монотерапии ИАПФ достигается у 40–80% больных. Поэтому нередко приходится для нормализации АД назначать несколько антигипертензивных средств. ИАПФ могут хорошо сочетаться с диуретиками, антагонистами кальция и α_1 -адреноблокаторами. В то

же время результаты комбинированной терапии β -блокаторами остаются сомнительными.

ИАПФ при длительном применении отчетливо уменьшают выраженность гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией. Причем это уменьшение гипертрофии представляется более существенным, чем степень снижения АД. Это позволяет предположить, что ИАПФ действуют, вероятно, непосредственно на тканевую РАС, уменьшая пролиферативный эффект АП, и модулируют состояние симпатической нервной системы. Этот эффект оказался более выраженным у препаратов типа ИАПФ по сравнению с другими гипотензивными средствами.

Гипертензия часто сочетается с резистентностью к инсулину, с гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе и дислипидемией. Эти метаболические нарушения являются независимыми факторами риска ИБС. Все это определяет важность оценки влияния гипотензивных средств на указанные метаболические нарушения. В многочисленных исследованиях было показано, что все ИАПФ увеличивают чувствительность к инсулину, способствуя нормализации нарушений углеводного обмена, и одновременно благоприятно влияют на липидный обмен, уменьшая содержание в крови триглицеридов и свободных жирных кислот. В связи с благоприятным влиянием этих препаратов на метаболизм липидов и углеводов можно ожидать и более благоприятный эффект на продолжительность жизни больных с сердечно-сосудистой патологией.

Нефропротективный эффект ИАПФ привлекает в последнее время все больше внимания. Впервые он был показан у больного с системной склеродермией и ренальным кризом, у которого лечение каптоприлом позволило сохранить функцию почек. Как при кратковременном, так и более длительном применении различных ИАПФ у больных диабетической нефропатией, особенно с гипертензией, было показано уменьшение микроальбуминурии, а также протеинурии, что свидетельствовало об улучшении функции почек у этих больных. У больных ХПН лечение ИАПФ в течение более 2 лет обнаружило замедление ухудшения почечной функции

и более позднюю потребность в гемодиализе, чем у больных, не получавших эту терапию. Механизм антипротеинурического эффекта ИАПФ предположительно связывают со снижением внутрисосудового давления в результате расширения эфферентных почечных артериол, с уменьшением гиперфильтрации, благоприятным эффектом на мезангиальные клетки. Хотя нефропротективный эффект показан при лечении каптоприлом, эналаприлом, есть основания считать, что им обладают и другие ИАПФ.

Артериальная гипертензия, легкая или умеренная, часто наблюдается у пожилых больных. Незначительное повышение АД считалось раньше зависимым от возраста и не требовало систематической терапии. Недавние клинические наблюдения с применением различных гипотензивных средств, в частности ИАПФ, у пожилых больных с незначительным повышением АД (не более 160/90 мм рт. ст.) показали определенный клинический эффект. Снижение давления приводило к значительному увеличению продолжительности жизни и уменьшению частоты серьезных осложнений гипертензии и ишемической болезни сердца и мозга. Переносимость пожилыми больными с гипертензией различных ИАПФ, в частности каптоприла, эналаприла, периндоприла, была достаточно хорошей, частота побочных явлений при длительной терапии не превышала таковую у более молодых больных.

Таким образом, изучение различных ИАПФ не показало больших преимуществ какого-либо из них в отношении антигипертензивной активности, переносимости. Имеющиеся данные о предпочтительном применении некоторых из них, например лизиноприла, при печеночной недостаточности и ряда препаратов при почечной недостаточности, по-видимому, не повлияют сколько-нибудь на распространенность любого из этих препаратов. Значимость соотношения снижения конечного АД к максимальному требует дальнейшего исследования и оценки.

10.3.5. Ингибиторы рецепторов ангиотензина II

Лозартан относится к ингибиторам рецепторов ангиотензина II типа АТ₁. Блокада рецепторов ангиотензина II (БРА II) предупреждает

все фармакологические эффекты этого пептида: симпатическую активацию, вазоконстрикцию, увеличение объема циркулирующей жидкости, обусловленное стимуляцией ангиотензином синтеза альдостерона.

Фармакокинетика. После всасывания в ЖКТ подвергается интенсивному первичному метаболизму в печени с образованием активного метаболита E-3174. Биодоступность составляет 33%. Пиковая концентрация лозартана достигается через 1 ч, $T_{1/2}$ — 2 ч, а метаболита E-3174 соответственно — 3–4 и 6–9 ч. Выводится преимущественно печенью (более 90%).

Показания. «Мягкая» и умеренная артериальная гипертензия. Обычная и начальная поддерживающая дозы для большинства больных — 50 мг 1 раз в день. Максимальный гипотензивный эффект достигается через 3–6 нед. после начала терапии. У некоторых больных для достижения большего эффекта может потребоваться увеличение дозы до 100 мг 1 раз в день. При назначении препарата пациентам с дегидратацией (например, получившим большие дозы диуретиков) начальная дозировка может составлять 25 мг 1 раз в день. Пациентам с заболеванием печени в анамнезе рекомендуется назначать более низкие дозы.

Лозартан может использоваться вместе с другими гипотензивными средствами, принимают независимо от приема пищи. Препарат показан также при диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом типа 2.

Противопоказания. Лозартан противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к любому из компонентов данного препарата. У пациентов с дегидратацией (например, получавших лечение большими дозами диуретиков) может возникать симптоматическая гипертензия. Необходимо проводить коррекцию таких состояний до назначения лозартана или начинать лечение с более низкой дозы.

Взаимодействие. Клинически значимого взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не отмечено. В фармакокинетических клинических исследованиях использовались гидрохлортиазид, дигоксин, варфарин, циметидин и фенobarбитал.

Побочные действия. В большинстве случаев лозартан хорошо переносится, побочные эффекты носят слабый преходящий характер и не требуют отмены препарата. Суммарная частота неблагоприятных действий лозартана сравнима с плацебо. При проведении контрольных клинических испытаний препарата у пациентов с эссенциальной гипертензией единственным отмеченным побочным эффектом было головокружение, которое наблюдалось чаще, чем при назначении плацебо, и возникало у 1% пациентов или более. Помимо этого у менее чем 1% пациентов отмечались ортостатические реакции, зависевшие от дозировки препарата.

Лабораторные показатели. При проведении контролируемых клинических испытаний значимые изменения стандартных лабораторных показателей лишь в редких случаях были связаны с приемом лозартана. У 1,5% больных отмечалась гиперкалиемия (калий сыворотки крови более 5,5 ммоль/л), однако в этих испытаниях необходимости в отмене лозартана не было. Повышенный уровень АЛТ отмечался в редких случаях и обычно возвращался к норме после отмены терапии.

Лекарственные средства, воздействующие на РАС, могут повышать уровень мочевины в крови и креатинина в плазме у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии единственной почки. Хотя таких данных для лозартана не получено, эта реакция потенциально может иметь место и при терапии антагонистами рецепторов АП.

У некоторых больных, как и при лечении другими гипотензивными средствами, может возникнуть симптоматическая гипотензия. Пациенты должны находиться под врачебным контролем для выявления симптомов нарушения водно-электролитного баланса и контроля уровня электролитов.

Валсартан

Фармакокинетика. Абсорбция вариабельна. Биодоступность составляет 23%. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2 ч. При назначении с пищей АУС уменьшается в 2 раза, что, однако, не приводит к снижению терапевтического эффекта. Связь с белками плазмы крови составляет 94–97%.

Препарат метаболизируется ферментной системой CYP2C9. Выводится через кишечник (70%) и почками (30%) в неизменном виде. $T_{1/2}$ составляет 9 ч. Клинически появление эффекта отмечается через 2 ч после приема, максимум через 4–6 ч.

При лечении артериальной гипертензии валсартан применяют в дозе 80–160 мг 1 раз в сутки, при сердечной недостаточности и после инфаркта миокарда целевая доза составляет по 160 мг 2 раза в сутки.

Кандесартан

Фармакокинетика. Кандесартан циклосил является пролекарством, в организме быстро превращается в фармакологически активный кандесартан. Расчетная абсолютная биодоступность таблетированной формы — около 15% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 ч. Конечный $T_{1/2}$ 9 ч. Препарат не кумулируется. Выводится почками и с желчью, в основном в неизменном виде.

При лечении артериальной гипертензии кандесартан применяют в дозе 4–32 мг 1 раз в сутки. При ХСН начальная доза составляет 4 мг 1 раз в сутки, затем ее удваивают как минимум каждые 2 нед. до 32 мг 1 раз в сутки.

Ирбесартан

Фармакокинетика. Абсорбция высокая, биодоступность составляет 60–80%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5–2 ч. Связь с белками плазмы составляет 90%. Ирбесартан метаболизируется в печени путем окисления с участием цитохромов CYP2C9 и последующей конъюгации с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ составляет 11–15 ч. Выводится печенью (80%) и почками (20%). Не кумулируется. Клинически максимальный эффект развивается через 3–6 ч после однократного приема.

Назначают в начальной дозе 150 мг 1 раз в сутки, которую при необходимости увеличивают до 300 мг 1 раз в сутки.

Для лечения артериальной гипертензии применяется также *телмисартан* (в дозе 20–80 мг 1 раз в сутки) и *эпросартан* (600–800 мг 1 раз в сутки).

Для валсартана, лозартана, телмисартана и ирбесартана имеются лекарственные формы для приема 1 раз в сутки, в которых различные дозы БРА II сочетаются с низкой дозой гидрохлортиазида (12,5 мг).

10.3.6. Ганглиоблокирующие препараты

Эти средства блокируют одновременно как симпатические, так и парасимпатические узлы. В связи с блокадой парасимпатических узлов могут возникать паралитический илеус, парез желчного пузыря, нарушения аккомодации глаз, импотенция. Поэтому эти препараты почти никогда не применяют длительно, а только парентерально при острых ситуациях — гипертонических кризах. Они противопоказаны при остром инфаркте миокарда, тромбозе мозговых артерий, феохромоцитоме.

К ганглиоблокирующим препаратам относятся пентамин, триметафана камфорсульфонат (арфонад) и бензогексоний.

Бензогексоний — Н-холиноблокатор симпатических и парасимпатических ганглиев. Гипотензивное действие бензогексония объясняется угнетением симпатических ганглиев, что влечет за собой расширение артериальных и венозных сосудов. Блокада парасимпатических ганглиев вызывает торможение моторики пищеварительного тракта, угнетение секреции желез желудка и слюнных желез, что определяет основные нежелательные эффекты препарата.

Бензогексоний снижает тонус артериол и уменьшает ОПСС. Значительно падает тонус вен и венозное давление, а также давление в легочной артерии и правом желудочке. В результате депонирования крови в расширенных венах брюшной полости и конечностей быстро уменьшается объем циркулирующей крови, поэтому в первые 2 ч после введения препарата наблюдается ортостатическая гипотензия. Уменьшение венозного возврата крови приводит к разгрузке сердца, улучшению сократительной функции миокарда, что сопровождается увеличением сердечного выброса. Бензогексоний оказывает седативное действие на ЦНС, угнетает функциональное состояние симпатoadренальной системы, тормозит функцию щитовидной желе-

зы и повышает чувствительность к инсулину у больных сахарным диабетом.

Форма выпуска: таблетки по 0,1 и 0,25 г; ампулы по 1 мл 2,5% раствора.

Вводят внутримышечно или подкожно по 0,5–1 мл 2,5% раствора (12,5–25 мг). Разовая доза не должна превышать 100 мг, а суточная — 400 мг. К препарату развивается привыкание.

Показания: гипертонические кризы, сопровождающиеся левожелудочковой недостаточностью, ретинопатией, энцефалопатией или кровоизлиянием в мозг.

Противопоказания: инфаркт миокарда в острой стадии, тромбоз в системе мозговых артерий (в течение 2 мес.), феохромоцитомы.

Пентамин — ганглиоблокирующий препарат, механизм действия и фармакодинамика которого такие же, как и у бензогексония.

Форма выпуска: ампулы по 1 и 2 мл 5% раствора.

Пентамин при гипертоническом кризе применяют в виде внутривенного медленного введения в дозе 0,2–0,5–0,75 мл 5% раствора, разведенного в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Внутримышечно вводят 0,3–0,5–1 мл 5% раствора пентамина. АД снижается в течение 5–15 мин с максимальным эффектом через 30 мин, эффект продолжается 3–4 ч, иногда до 12 ч.

Противопоказания: те же, что для бензогексония.

Триметафана камфорсульфонат (арфонад) — ганглиоблокатор быстрого действия. Применяют в виде 0,1% раствора для капельного внутривенного вливания (500 мг арфонада на 500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида). Скорость введения препарата регулируют по уровню АД, начиная с 30–50 капель в минуту. Его действие начинается через 1–2 мин, достигает максимума через 5 мин и заканчивается через 10 мин после прекращения введения.

Препарат показан для экстренного снижения АД при острой гипертонической энцефалопатии, отеке мозга, расслаивающей аневризме аорты.

Противопоказан при склонности к аллергическим реакциям.

10.3.7. Антагонисты кальция

По современным представлениям, антагонисты кальция являются наиболее специфичными корректорами основного патофизиологического механизма гипертензии — повышенного ОПСС, так как они блокируют патологически возрастающий при гипертензии трансмембранный ток ионов Ca^{2+} в клетки гладкой мускулатуры сосудов. Установлено, что содержание внутриклеточного кальция у больных гипертонической болезнью значительно повышено, что обуславливает склонность к генерализованной вазоконстрикции. В настоящее время доказано, что гемодинамические эффекты антагонистов кальция при артериальной гипертензии выгодно отличаются от эффектов диуретиков, β -адреноблокаторов и многих других гипотензивных средств. Это связано с тем, что антагонисты кальция не только корригируют АД, но и улучшают перфузию жизненно важных органов (сердце, головной мозг, почки), повышая растяжимость крупных артериальных стволов, аорты, каротидных, церебральных, коронарных и почечных артерий.

Блокаторы кальциевых каналов, повышая перфузию миокарда и улучшая его сократительную функцию, могут способствовать регрессу гипертрофии левого желудочка. Поэтому коррекция АД препаратами этой группы является также попыткой профилактики прогрессирования структурно-морфологических изменений миокарда при гипертензии.

Антагонисты кальция, или блокаторы медленных кальциевых каналов, — группа веществ с различной химической структурой, но имеющих необходимую молекулярную конфигурацию, что позволяет им специфически связываться с расположенными на клеточных мембранах рецепторами, регулирующими функцию кальциевых каналов. Терапевтическое действие обусловлено их способностью ингибировать поступление ионов Ca^{2+} в клетку через кальциевые каналы в период деполяризации мембран кардиомиоцитов и клеток гладкой мускулатуры.

По классификации А. Fleckenstein, имеются сильные специфические средства (группа А), блокирующие ток Ca^{2+} внутрь клетки на

90–100 % без изменения натриевого тока (верапамил, дилтиазем, производные дигидропиридина); промежуточные специфические вещества (группа В), ограничивающие вход Ca^{2+} на 50–70 % (бепридил, циннаризин, прениламин); и слабые неспецифические (группа С), обладающие способностью умеренно влиять на ток Ca^{2+} внутрь клетки (фенитоин, пропранолол, индометацин). Различают также препараты по их селективному свойству воздействовать на сосудистую стенку, проводящую систему сердца и т. д.

Наиболее широко распространены и получили положительную клиническую оценку антагонисты кальция следующих групп (каждая из которых имеет фармакологические особенности):

- 1) фенилалкиламины — прототип верапамил, дериваты — галлопамил;
- 2) дигидропиридины — прототип нифедипин, дериваты — амлодипин, нитрендипин, никардипин, нисольдипин, фелодипин, исрадипин;
- 3) бензотиазепины — прототип дилтиазем;
- 4) пиперазины — прототип лидофлазин, дериваты — циннаризин, флунаризин.

При артериальной гипертензии эффективны большинство препаратов первых трех групп. Данные о дозировке и фармакокинетике, а также селективности некоторых из них изложены выше. Наиболее перспективны при лечении больных с артериальной гипертензией длительно действующие дигидропиридины.

В отличие от большинства вазодилататоров, имеющих иной механизм действия, антагонисты кальция не вызывают ортостатических явлений и в терапевтических дозах не снижают нормальное АД.

Показания: артериальная гипертензия средней тяжести (в качестве средств монотерапии), гипертонический криз (производные дигидропиридина); гипертоническая болезнь в сочетании с ИБС или вазоспастической стенокардией; гипертоническая болезнь у больных со склонностью к пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии (верапамил, дилтиазем); гипертоническая болезнь у больных с бронхообструктивным синдромом или астмой физи-

ческого усилия; гипертоническая болезнь с легочной гипертензией; артериальная гипертензия при первичном гиперальдостеронизме (синдром Конна); тяжелая рефрактерная гипертензия (в комплексе с другими препаратами); нефрогенная гипертензия.

Противопоказания: АВ-блокада II–III степени (для верапамила и дилтиазема); ХСН (для всех препаратов, кроме амлодипина и фелодипина); синдром слабости синусового узла; стеноз устья аорты; беременность и период грудного вскармливания.

При гипертонических кризах наиболее эффективными препаратами являются нифедипин и его аналоги. При сублингвальном приеме препарата гипотензивный эффект развивается через 5–15 мин и, постепенно усиливаясь, достигает максимума в течение 30–60 мин. Однако из-за слишком быстрого и неконтролируемого снижения АД, способного вызвать ишемические осложнения, применять короткодействующие препараты нифедипина необходимо в минимальной дозе (5–10 мг) с крайней осторожностью. При ИБС такой способ снижения АД противопоказан. Многие полагают, что короткодействующие препараты нифедипина при гипертонических кризах использовать не следует. При гипертонических кризах, сопровождающихся пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией, средством выбора является верапамил, который вводят внутривенно в дозе 5–10 мг.

При монотерапии при артериальной гипертензии легкой и средней тяжести установлена высокая эффективность производных дигидропиридина, верапамила и дилтиазема. Стабильный гипотензивный эффект достигается в течение 1–2 нед. регулярного приема препаратов в индивидуально подобранной дозе. Повышение ЧСС, которое иногда наблюдается в начальный период терапии короткодействующими препаратами нифедипина, нежелательно при ИБС. Этот эффект в меньшей степени выражен у длительно действующих производных дигидропиридина, хотя нитрендипин, нисольдипин, фелодипин и исрадипин тоже вызывают кратковременное учащение ритма сердца в начале лечения. Поэтому препараты этой группы часто сочетают

с β -адреноблокаторами. Верапамил и дилтиазем корригируют гипертензию без учащения ритма сердца. При тяжелой артериальной гипертензии, не поддающейся монотерапии антагонистами кальция, их используют в комбинации с другими гипотензивными средствами; рационально сочетание производных тиенопиридина с β -адреноблокаторами, ИАПФ, диуретиками.

Клинический опыт применения антагонистов кальция при артериальной гипертензии показывает, что более чувствительны к этим препаратам больные с низким уровнем ренина плазмы, особенно пожилые. В целом антагонисты кальция, прежде всего дигидропиридины, приводят к более быстрому снижению АД, чем другие гипотензивные средства, включая мочегонные. В отличие от других препаратов, прежде всего β -адреноблокаторов и мочегонных, антагонисты кальция не вызывают существенных метаболических сдвигов, в частности изменений липидного обмена, повышения содержания в крови альдостерона, сахара (включая больных диабетом), мочевой кислоты. При длительном лечении дигидропиридины предупреждают развитие гипертрофии миокарда и повреждения сосудистой стенки у больных с артериальной гипертензией.

Преимущества антагонистов кальция перед другими гипотензивными препаратами определяются следующими факторами: они снижают АД пропорционально дозе препарата, не вызывая ортостатической гипотензии; легко подбирать эффективную терапевтическую и поддерживающую дозу антагонистов кальция; гипотензивное действие их обусловлено дилатацией артериол и венул и не связано с уменьшением сердечного выброса; они расширяют сосуды почек, значительно увеличивая почечный кровоток, и не приводят к задержке натрия и воды; не нарушают циркадный ритм изменений АД; при снижении АД не происходит существенного увеличения содержания в плазме ангиотензина и ренина, хотя уровень норадреналина может увеличиться.

Антагонисты кальция при длительном, многомесячном применении у больных с артериальной гипертензией могут воздействовать на функцию органов-мишеней, т. е. вызывать обратное

развитие гипертрофии левого желудочка и обладать нефропротективными свойствами.

Сравнение действия антагонистов кальция между собой и с другими антигипертензивными препаратами вызывает трудности, особенно принимая во внимание четкую зависимость их эффекта от дозы. Разовые дозы нифедипина варьируют индивидуально от 10 до 20 мг, дилтиазема — от 60 до 120 мг, верапамила — от 80 до 160 мг. Соответственно суточные дозы составляют 80, 360 и 480 мг.

Короткодействующие антагонисты кальция (обычные таблетки и капсулы) уступают место лекарственным формам с длительным высвобождением (см. предыдущий раздел) и препаратам с большим $T_{1/2}$ (амлодипин, фелодипин ER и т. д.), которые все чаще используют для лечения больных с артериальной гипертензией.

Из новых дигидропиридинов, заслуживающих внимания при лечении больных артериальной гипертензией, остановимся на нитрендипине и фелодипине.

Нитрендипин — препарат дигидропиридинового ряда, обладает высокоселективным сосудорасширяющим свойством, в 3 раза более сильным по сравнению с нифедипином. При полном всасывании в ЖКТ биодоступность препарата равна 60–70%. Заболевания печени могут существенно влиять на фармакокинетику и требуют уменьшения дозы. Помимо системной вазодилатации с уменьшением ОПСС (что обуславливает гипотензивный эффект), препарат вызывает дилатацию почечных сосудов, увеличивает выделение натрия и воды, повышает содержание в крови предсердного натрийуретического пептида. При лечении нитрендипином не происходит активации симпатoadреналовой и ренин-альдостероновой систем. Наибольший эффект, как и у других дигидропиридинов, достигается у пожилых больных с низкорениновой гипертензией. Толерантности к препарату не возникает. Возможно его применение как одного, так и в комбинации с гипотиазидом и пропранололом. Хотя есть данные о возможности однократного приема препарата в сутки, у каждого больного в достаточности этого желательно убедиться при суточном мониторинговании АД. При длительном приеме препарата выявлено обратное развитие

гипертрофии миокарда. Препарат, как и нифедипин, можно применять при гипертонических кризах под язык до полного рассасывания. При длительном лечении нитрендипин применяют в таблетках в суточной дозе 5–40 мг.

Фелодипин — гипотензивный препарат, оказывающий высокоселективное действие на сосуды. Важным его достоинством является возможность однократного суточного приема, отсутствие толерантности к нему при длительном приеме, в том числе у пожилых больных с коронарной и сердечной недостаточностью, бронхообструктивным синдромом. При контакте с жидкостью в желудке на поверхности таблетки образуется гель и фелодипин диффундирует с постоянной медленной скоростью. При предварительном разделении таблетки на части и разжевывании скорость всасывания значительно возрастает. Препарат обладает избирательным воздействием на сосуды, не оказывает отрицательного инотропного действия и не влияет на проводимость. Препарат практически полностью всасывается независимо от приема пищи, но биодоступность его 15%.

Эффективность фелодипина зависит от дозы при гипертензии любой тяжести, включая пожилых больных, страдающих реноваскулярной и почечной гипертензией. Он более эффективен по сравнению с нифедипином (в дозе 40–60 мг), комбинацией гидралазина с пропранололом, а также с гипотиазидом. Влияния препарата на метаболизм не обнаружено, хотя возможно развитие небольших отеков.

Ф о р м а в ы п у с к а: таблетки по 10 мг.

Начинают лечение с 5 мг. Обычно достаточный эффект достигается при приеме 10 мг. Более 20 мг назначают редко. Принимают препарат однократно в утренние часы. При нарушении функции печени начальная доза должна быть меньше.

У больных с заболеваниями печени и почек дозирование антагонистов кальция должно быть строго индивидуальным. Применение высоких доз нифедипина при почечной недостаточности может привести к ее нарастанию вследствие снижения клубочковой фильтрации.

Амлодипин — описание препарата представлено выше.

10.3.8. Общие принципы антигипертензивной терапии

Диагноз артериальной гипертензии (АГ) устанавливают при повышении САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Ее классификация представлена в табл. 10.33.

Таблица 10.33

Классификация артериальной гипертензии в зависимости от величины АД у лиц в возрасте 18 лет и старше

Категория	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.
Оптимальное АД	< 120	и	< 80
Нормальное АД	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное АД	130–139	и/или	85–89
АГ I степени	140–159	и/или	90–99
АГ II степени	160–179	и/или	100–109
АГ III степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	и	< 90

П р и м е ч а н и е. Если САД и ДАД находятся в разных категориях, присваивается более высокая категория. САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; АГ — артериальная гипертензия.

При диагностике артериальной гипертензии следует учитывать вариабельность АД, поэтому перед началом лечения его рекомендуется измерять повторно в течение достаточно длительного времени (до 3–6 мес. при легкой гипертензии). В этот период следует использовать нелекарственные методы: снижение массы тела, уменьшение употребления алкоголя и соли, физические упражнения, хотя они эффективны лишь у части больных. Естественно, в более тяжелых случаях срок наблюдения может быть существенно сокращен. Необходимо также принимать во внимание, что величина АД зависит от условий, в которых проводится измерение (например, разговор и предшествующий прием кофе повышают АД). Примерно у 20% больных с легкой гипертензией причиной повышения АД является сам факт его измерения врачом («гипертензия белого халата»). В последнем случае полезным дополнением является самостоятельное измерение

АД больным. Важное значение придают также амбулаторному мониторингованию АД, которое позволяет зарегистрировать до 100 показателей в течение суток. Этот метод особо показан для оценки эффективности длительно действующих препаратов, которые назначают 1 раз в сутки.

Целесообразность лечения артериальной гипертензии сегодня ни у кого не вызывает сомнения. Крупномасштабные исследования, проведенные в последние десятилетия, убедительно доказали, что антигипертензивная терапия значительно снижает риск развития инсульта и сердечной недостаточности; несколько менее выраженным оказалось ее влияние на течение ИБС. Снижение диастолического АД на 5–6 мм рт. ст. сопровождается снижением риска инсульта на 35–40%. По данным метаанализа результатов 14 исследований, антигипертензивная терапия привела к снижению риска коронарных осложнений на 14% (Collins). Наибольшего ответа следует ожидать при лечении более тяжелой гипертензии, в то время как более важен вопрос о терапии «мягкой» гипертензии. Решение этого вопроса имеет важнейшее социально-экономическое значение, так как на практике врачи чаще всего сталкиваются именно с «мягкой» (умеренной) гипертензией. В первую очередь, необходимо определить порог АД, при котором следует начинать лечение. При снижении этого порога число пациентов, которым показана терапия, возрастает в геометрической прогрессии.

Целевые значения АД на фоне антигипертензивной терапии периодически пересматриваются в сторону снижения. Так, согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии (2007), следует поддерживать АД на уровне менее 140/90 мм рт. ст. в целом, а у больных с высоким риском сосудистых осложнений (сахарный диабет, хроническая нефропатия и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений) — менее 130/80 мм рт. ст. При решении вопроса о лечении помимо величины диастолического и систолического АД необходимо учитывать наличие других факторов риска сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней (табл. 10.34 и 10.35).

Подход к антигипертензивному лечению больных с артериальной гипертензией, пред-

ложенный Европейским обществом по артериальной гипертензии в 2007 г., представлен на рис. 10.20.

У больных с исходно невысоким АД антигипертензивную терапию можно начинать с назначения одного препарата. При отсутствии достаточного эффекта дозу его увеличивают или добавляют второй препарат. При легкой и умеренной гипертензии монотерапия обычно эффективна в 50–60% случаев, а применение комбинации двух препаратов позволяет добиться снижения АД у 80% больных. В остальных случаях приходится использовать комбинацию нескольких препаратов различного механизма действия.

На основании многолетнего изучения было определено, какие классы лекарственных средств и их оптимальные комбинации предпочтительно использовать для лечения артериальной гипертензии. Схема выбора препаратов, предложенная Европейским обществом по артериальной гипертензии в 2007 г., представлена на рис. 10.21.

Широкий спектр антигипертензивных средств позволил выдвинуть концепцию индивидуализированного выбора средств первого ряда в лечении артериальной гипертензии (N. Kaplan, J. Laragh). Учитывая сходную эффективность антигипертензивных препаратов, при их выборе следует принимать во внимание прежде всего переносимость, удобство применения, влияние на гипертрофию левого желудочка, функцию почек, обмен веществ и т. п. Причина, по которой исследователи стремятся к более широкому использованию специфических вазодилаторов на первой ступени антигипертензивной терапии, заключается в следующем: в контролируемых исследованиях β -адреноблокаторы (атенолол), к которым при недостаточной эффективности добавляли диуретик, при сходном влиянии на уровень АД в меньшей степени снижали частоту инсультов и мало влияли на частоту коронарных осложнений и смертность. Одним из объяснений этого факта является неблагоприятное влияние тиазидов и некоторых β -адреноблокаторов на обмен веществ, в частности липидов. В этой ситуации новые препараты, не влияющие на липопротеидный спектр крови (ИАПФ, антагонисты кальция) имеют преимущества. Более

Таблица 10.34

Критерии повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти у больных с АГ

Фактор риска	Субклиническое поражение органов-мишеней
Уровень САД и ДАД Уровень пульсового АД (у пожилых) Возраст (мужчины > 55 лет, женщины > 65 лет) Курение Дислипидемия: Общий ХС > 5 ммоль/л (190 мг/дл), или ХС ЛПНП > 3 ммоль/л (115 мг/дл), или ХС ЛПВП < 1 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) для женщин, или ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл) Отличающийся от нормы глюкозотолерантный тест Абдоминальное ожирение: окружность талии > 102 см для мужчин, > 88 см для женщин Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет)	ГЛЖ ЭКГ: индекс Соколова—Лайона > 38 мм, Корнельское про- изведение > 2440 мм/мс Эхо-КГ: ИММЛЖ ≥ 125 г/м ² для мужчин, ≥ 110 г/м ² для женщин Утолщение стенки сонной артерии (толщина комплекса интима–медиа > 0,9 мм) или атеросклеротическая бляшка Скорость распространения пульсовой волны между сонной и бедренной артериями > 12 м/с Лодыжечно-плечевой индекс < 0,9 Незначительное повышение креатинина плазмы: 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл) для мужчин и 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) для женщин Низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации ^a (< 60 мл/мин/1,73 м ²) или клиренса креатинина ^b (< 60 мл/мин) Микроальбуминурия: 30–300 мг/сут или альбумин/креа- тинин в моче ≥ 22 мг/г для мужчин и ≥ 31 мг/г для женщин
Сахарный диабет	Установленные сердечно-сосудистые заболевания или за- болевания почек
Глюкоза плазмы натощак ≥ 7 ммоль/л (126 мг/дл) при по- вторных измерениях, или Глюкоза плазмы после нагрузки глюкозой ≥ 11 ммоль/л (198 мг/дл)	Цереброваскулярная болезнь: – ишемический инсульт – кровоизлияние в мозг – транзиторная ишемическая атака Болезни сердца: – инфаркт миокарда – стенокардия – реваскуляризация – сердечная недостаточность Болезни почек: – диабетическая нефропатия – нарушение функции почек (креатинин сыворотки > 133 мкмоль/л для мужчин и > 124 мкмоль/л для женщин) – протеинурия (> 300 мг/сут) Заболевания периферических артерий Тяжелая ретинопатия: – кровоизлияния или экссудаты – отек соска зрительного нерва
Сочетание 3 из 5 факторов риска (абдоминальное ожирение, нарушенная гликемия натощак, АД > 130/85 мм рт. ст., низкий уровень ХС ЛПВП, высокий уровень ТГ как определено выше) указывает на наличие метаболического синдрома	

Примечание. Максимальный риск для концентрической ГЛЖ: увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и увеличение отношения толщина стенки/радиус более 0,42. ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ТГ — триглицериды.

^a По формуле MDRD.

^b По формуле Кокрофта—Гаулта.

того, в клинических и экспериментальных исследованиях продемонстрированы антиатеросклеротические эффекты антагонистов кальция. Однако, с другой стороны, следует учитывать, что данные о меньшем воздействии терапии, основанной на β -адреноблокаторах, на частоту

осложнений артериальной гипертензии и обмен веществ касаются в основном сочетания средних доз атенолола и тиазидного мочегонного. Есть свидетельства, что другие β -адреноблокаторы, в особенности с дополнительными вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол),

Десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти у больных артериальной гипертензией

Другие ФР, ПОМ или заболевания	АД, мм рт. ст.				
	Нормальное АД САД 120–129 или ДАД 80–84	Высокое нормальное АД САД 130–139 или ДАД 85–89	Степень I АГ САД 140–159 или ДАД 90–99	Степень II АГ САД 160–179 или ДАД 100–109	Степень III АГ САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110
Нет других ФР	Средний риск		Низкий добавочный риск	Умеренный добавочный риск	Высокий добавочный риск
1–2 ФР	Низкий добавочный риск		Умеренный добавочный риск		Очень высокий добавочный риск
≥ 3 ФР, метаболический синдром, ПОМ или сахарный диабет	Умеренный добавочный риск	Высокий добавочный риск			Очень высокий добавочный риск
Установленные сердечно-сосудистые заболевания или болезни почек	Очень высокий добавочный риск				

Примечание. Термин «добавочный» означает, что во всех категориях риск выше среднего популяционного. ФР — фактор риска; ПОМ — поражение органов-мишеней.

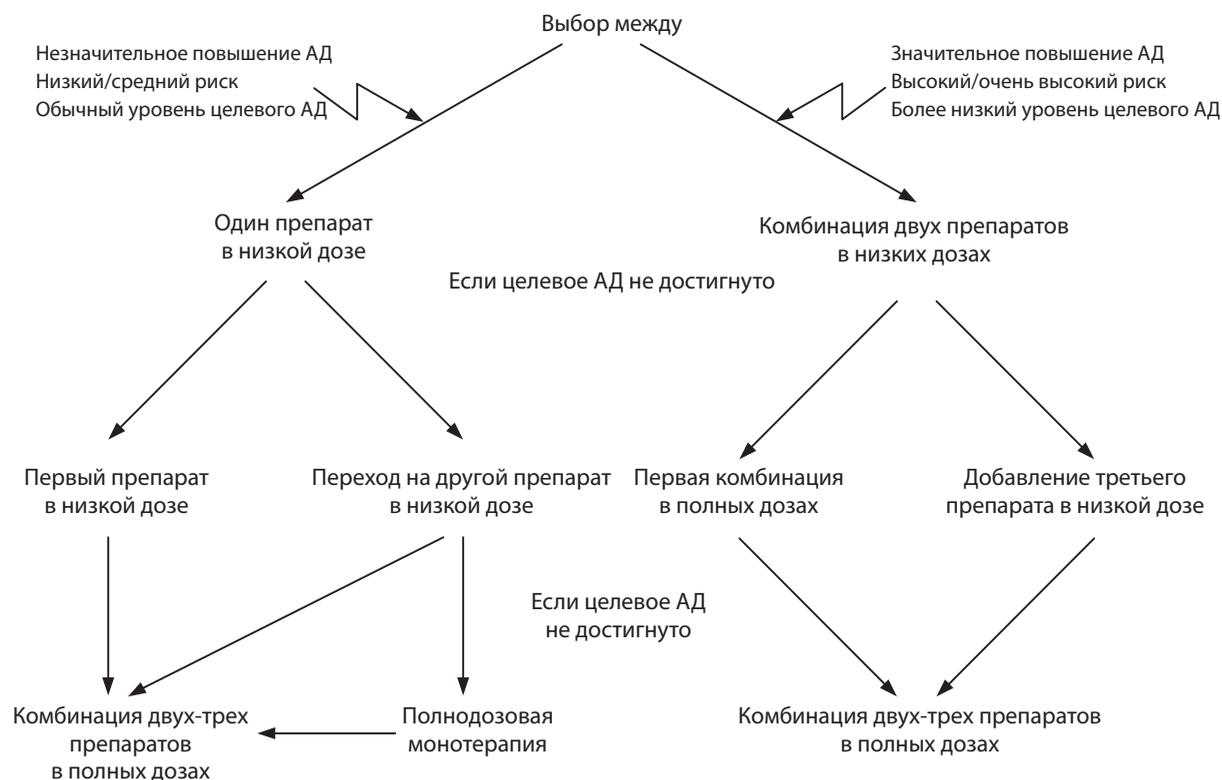


Рис. 10.20. Рекомендации Европейского общества по артериальной гипертензии по медикаментозному лечению

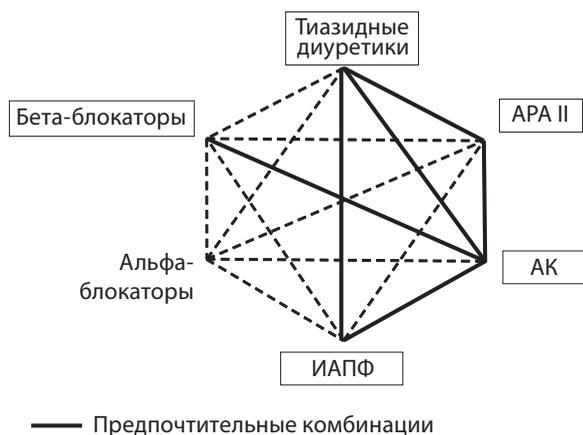


Рис. 10.21. Классы антигипертензивных препаратов для лечения артериальной гипертензии и их комбинации. Наиболее рациональные комбинации обозначены непрерывными линиями. В рамке — классы лекарственных средств, эффективность которых доказана в контролируемых клинических исследованиях:

АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II; *АК* — антагонисты кальция

оказывают не столь выраженное дисметаболическое действие или лишены его вовсе.

В целом единственно правильным следует считать индивидуализированный подход, так как лечить нужно все-таки не артериальную гипертензию, а больного со всеми его сопутствующими заболеваниями и факторами риска, которые могут отразиться на выборе антигипертензивного препарата. Например, диуретикам следует отдавать предпочтение у женщин среднего возраста с избыточной массой тела и отеками, у пожилых лиц; β -адреноблокаторам — у больных с инфарктом миокарда, ИБС, сердечной недостаточностью; антагонистам кальция — при наличии вазоспастической стенокардии, синдрома Рейно, бронхиальной астмы; ИАПФ и антагонистам рецепторов ангиотензина II — при сахарном диабете, перенесенном инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, нарушенной функции почек (табл. 10.36).

Кроме того, для одного больного главное значение имеет стоимость лекарственного препарата, а для другого — удобство его применения (1 раз в день). Если не учесть желание пациента,

то не исключено, что он через некоторое время просто прекратит прием назначенного ему препарата.

Большинству больных с артериальной гипертензией рано или поздно приходится добавлять 2–3-й антигипертензивный препарат. При переходе ко второй ступени лечения артериальной гипертензии необходимо учитывать, что некоторые средства усиливают действие друг друга. Оптимальные с точки зрения эффективности и безопасности сочетания антигипертензивных средств представлены на рис. 10.21. Во многих случаях одним из компонентов комбинированной терапии является диуретик, который входит в состав большинства фиксированных комбинированных препаратов. Вместе с тем из-за дисметаболического действия комбинация β -адреноблокатор + тиазидный диуретик представляется нежелательной, по крайней мере у молодых больных и/или лиц с выраженными нарушениями углеводного и липидного обмена.

Артериальная гипертензия у пожилых. По данным эпидемиологических исследований, артериальная гипертензия встречается у 30–50% лиц старше 60 лет. Примерно у $1/3$ пожилых больных с артериальной гипертензией наблюдается изолированное повышение систолического АД. Как и у более молодых, старческая гипертензия является основным фактором риска инсульта и сердечной недостаточности, а также ИБС, почечной недостаточности и атеросклероза периферических сосудов. Повышение систолического АД имеет более неблагоприятное прогностическое значение, чем диастолического АД.

Результаты ряда крупных исследований, проведенных в 1960–1980 гг., показали, что антигипертензивная терапия снижает риск осложнений и увеличивает продолжительность жизни больных с артериальной гипертензией в возрасте до 60 лет. Однако целесообразность активного лечения больных более пожилого возраста долгое время вызывала определенные сомнения. В частности, представлялось маловероятным, что благоприятные эффекты антигипертензивной терапии успеют проявиться у пожилых больных. Кроме того, высказывалось опасение, что в пожилом возрасте будут чаще встречаться побочные эффекты антигипертензивных средств.

Таблица 10.36

Рекомендации для индивидуального выбора препарата для лечения артериальной гипертензии

Класс препаратов	Показания	Противопоказания	Возможные противопоказания
Диуретики тиазидные	СН Пациенты пожилого возраста Систолическая АГ АГ у лиц негроидной расы Сахарный диабет Высокий коронарный риск Вторичная профилактика инсультов	Подагра	Метаболический синдром Нарушенная толерантность к глюкозе Беременность
β-адреноблокаторы	Стенокардия Перенесенный ИМ СН Беременность Высокий коронарный риск Тахикардия Глаукома	ХОБЛ Обструктивные заболевания сосудов АВ-блокада II–III степени	Спортсмены и физически активные пациенты Заболевания периферических сосудов Нарушенная толерантность к глюкозе Метаболический синдром ХОБЛ
Блокаторы кальциевых каналов	Стенокардия Систолическая АГ (длительно действующие дигидропиридины) Пациенты пожилого возраста Атеросклероз сонных/коронарных артерий Беременность ГЛЖ АГ у лиц негроидной расы Суправентрикулярная тахикардия (недигидропиридины)	АВ-блокада II–III степени (верапамил и дилтиазем) СН (верапамил и дилтиазем)	Тахикардия (дигидропиридины) СН (дигидропиридины)
ИАПФ	СН Систолическая дисфункция ЛЖ Перенесенный ИМ Сахарный диабет Диабетическая/недиабетическая нефропатия Вторичная профилактика инсультов Высокий коронарный риск ГЛЖ Атеросклероз сонных артерий Протеинурия/микроальбуминурия Фибрилляция предсердий Метаболический синдром	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий Ангионевротический отек	—
БРА II	Непереносимость ИАПФ (кашель) Сахарный диабет Диабетическая/недиабетическая нефропатия ГЛЖ После ИМ Протеинурия/микроальбуминурия Фибрилляция предсердий Метаболический синдром	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий Ангионевротический отек	—
Диуретики, антагонисты рецепторов альдостерона	СН После ИМ	—	Почечная недостаточность Гиперкалиемия
Диуретики петлевые	Почечная недостаточность СН	—	—

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИМ — инфаркт миокарда; ЛЖ — левый желудочек; СН — сердечная недостаточность; ХОБЛ — хронические обструктивные болезни легких.

Однако результаты крупных многоцентровых исследований заставили изменить отношение к лечению артериальной гипертензии у пожилых больных. В эти исследования в целом было включено 12 483 больных пожилого возраста (в среднем от 69 до 76 лет), а длительность лечения варьировала от 2,1 до 5,8 лет. Все исследования были рандомизированными, 4 проводились слепым методом. В 4 исследованиях изучались результаты лечения (в основном, диуретиками и β -адреноблокаторами) больных с систолической гипертензией, в 1 — с изолированной систолической гипертензией. В контрольных группах у больных, не получавших антигипертензивные средства, было отмечено значительное снижение как систолического (на 9–18 мм рт. ст.), так и диастолического (на 6–10 мм рт. ст.) АД. Тем не менее антигипертензивная терапия привела к дополнительному снижению АД (на 11–22 и 4–10 мм рт. ст. соответственно по сравнению с контролем). В целом у больных основных групп отмечено снижение частоты инсультов на 40 %, сердечно-сосудистых осложнений на 30 %, осложнений ИБС на 15 %. Следует заметить, что профилактический эффект лечения был выше при более тяжелом течении артериальной гипертензии.

Представляет интерес сравнение результатов антигипертензивной терапии легкой гипертензии у больных до 60 лет и артериальной гипертензии у пожилых пациентов. В пожилом возрасте терапия оказалась в несколько раз эффективнее и позволяла предупредить значительно большее число осложнений, чем у более молодых больных с легкой гипертензией.

Очень важное значение имеют результаты исследования SHEP. В него было включено 4736 больных в возрасте старше 60 лет (в среднем 72 года), страдавших изолированной систолической гипертензией (САД 160–219 мм рт. ст., ДАД < 90 мм рт. ст.). В течение 4,5 лет больным проводили терапию плацебо или тиазидным диуретиком в низкой дозе (хлорталидон 12,5–25 мг/сут), добавляя к последнему атенолол при необходимости. Активная терапия привела к снижению частоты инсультов на 37 %, инфаркта миокарда на 25 %, всех сердечно-сосудистых осложнений на 32 %. Отмечено также недо-

верное снижение общей сердечно-сосудистой смертности и коронарной смертности. Таким образом, была подтверждена целесообразность лечения не только систолической, но и изолированной систолической гипертензии.

Одним из основных факторов, сдерживающих назначение антигипертензивных препаратов больным пожилого возраста, является опасность побочных эффектов. Однако на самом деле их риск не так велик. В среднем активное лечение было прекращено из-за побочных реакций в 3,6 % случаев, а прием плацебо — в 1,7 %. Тем не менее при лечении больных пожилого возраста следует соблюдать особую осторожность (особенно в самом начале терапии) и при подборе препарата осматривать пациентов чаще, чем более молодых людей.

У больных пожилого возраста артериальная гипертензия характеризуется низкой активностью ренина плазмы, снижением растяжимости стенки артерий и повышением ОПСС. Теоретически в таких условиях максимального эффекта позволят добиться диуретики, антагонисты кальция и ИАПФ, хотя фактически в контролируемых исследованиях β -адреноблокаторы не уступали диуретикам. Для большинства больных старческой гипертензией средством выбора считают диуретики, учитывая их доказанную эффективность и хорошую переносимость у пожилых людей. Фактически во всех крупных исследованиях диуретики применяли в низких дозах (12,5–25 мг гидрохлортиазида), что позволяет свести до минимума их неблагоприятное влияние на обмен веществ. Антагонисты кальция увеличивают податливость стенок артерий, которая с возрастом снижается в результате атеросклероза и дегенеративных изменений. В ряде небольших исследований продемонстрирована их особая эффективность у больных со старческой гипертензией, хотя благоприятное влияние на смертность пока не подтверждено. ИАПФ могут рассматриваться как средства выбора, если артериальная гипертензия в пожилом возрасте сочетается с нарушением систолической функции левого желудочка (снижение фракции выброса левого желудочка менее 40 %) и сахарным диабетом. Применение других препаратов (в частности, центрального действия) обычно не

рекомендуется, так как они не имеют каких-либо преимуществ.

Ошибки и проблемы при лечении артериальной гипертензии. Главные проблемы лечения артериальной гипертензии: 1) многие больные не знают о том, что у них повышено АД; 2) те, кто знает, часто не лечатся; 3) те, кто лечится, нередко получают неэффективное лечение.

Целью лечения является профилактика поздних осложнений артериальной гипертензии (инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и др.) и высокое качество жизни. К сожалению, врачи чаще всего стараются добиться непосредственного эффекта, придавая меньшее значение отдаленным последствиям заболевания. Типичным примером может служить известная практика курсового введения антигипертензивных средств (обычно дибазола). Конечно, такое лечение может привести к быстрому снижению АД, однако не имеет большого смысла и не может заменить планомерный подбор перорального антигипертензивного препарата для длительной терапии.

При начальном подборе антигипертензивного препарата врачи обычно допускают следующие ошибки:

- применение заведомо малоэффективных или неэффективных средств; к ним можно отнести раунатин и папазол у пациентов молодого возраста с пограничной или легкой гипертензией;
- длительное применение препаратов центрального действия типа клонидина также не обосновано.

Клонидин долгое время являлся одним из самых популярных антигипертензивных препаратов в нашей стране, хотя он явно не отвечает требованиям к средствам первого ряда лечения артериальной гипертензии. Основным недостатком клонидина является высокая частота побочных эффектов (прежде всего, сухость во рту, а также ортостатическая гипотензия, задержка жидкости и др.). С точки зрения врача, подобные побочные эффекты являются не слишком серьезными, но, тем не менее, именно они являются частой причиной отказа больных от лечения. Кроме того, клонидин нецелесообразно использовать в течение длительного времени, так как в этом случае

модифицируется течение артериальной гипертензии в сторону большей ее резистентности к любой терапии и увеличивается интенсивность жалоб вегетативно-невротического характера.

Опасаясь привыкания, врачи склонны периодически менять антигипертензивные средства даже при наличии хорошего эффекта. Если лечение определенным препаратом позволяет контролировать АД, его следует принимать до тех пор, пока сохраняется эффект.

Рекомендуется постепенно снижать АД (в том числе при гипертонических кризах), так как слишком быстрое его падение может привести к нарушению перфузии жизненно важных органов. Интенсивная внутривенная терапия показана лишь при наличии непосредственной угрозы жизни больного, в то время как в остальных случаях желателен пероральный прием антигипертензивных средств. Для достижения более быстрого эффекта некоторые препараты можно принимать под язык (например, нифедипин или клонидин). Независимо от пути введения лекарственных средств, АД в первые 30–120 мин от начала лечения осложненного гипертензивного криза можно снижать не более чем на 25–30%. При длительном лечении увеличивать дозу антигипертензивных препаратов следует постепенно. Как правило, полный эффект можно оценить лишь через месяц.

Пациентов со стабильным повышением АД следует с самого начала ориентировать на пожизненную терапию. Больной должен четко представлять, что периодический прием лекарственных препаратов (например, при появлении головной боли) не принесет ему особой пользы и не предотвратит развитие осложнений. Очень важно, чтобы врач рассматривал больного как партнера, который принимает самое непосредственное участие в лечении артериальной гипертензии (в частности, путем регулярного контроля АД). Естественно, причиной отказа от лечения могут быть и побочные эффекты лекарственных средств или неудобная схема применения. В связи с этим в последние годы для лечения гипертензии широко используют пролонгированные препараты, которые принимают всего 1 раз в день.

Новые антигипертензивные средства и перспективы гипотензивной терапии. Несмотря на

достаточно большое число эффективных и хорошо переносимых антигипертензивных препаратов, далеко не всегда они позволяют добиться нормализации АД. В связи с этим поиск новых средств для лечения артериальной гипертензии продолжается.

Препараты, влияющие на РАС, очевидно, будут занимать важное место в лечении гипертензии.

Создание препаратов, ингибирующих превращение АІ в АІІ, в 1970-х годах стало одним из наиболее крупных достижений современной медицины. ИАПФ II поколения отличаются от каптоприла отсутствием сульфгидрильной группы и особенностями фармакокинетики (в частности, все они обладают длительным $T_{1/2}$, что позволяет назначать их 1–2 раза в сутки), но, по-видимому, существенно не превосходят каптоприл по антигипертензивной активности и переносимости.

Перспективным направлением считают создание препаратов, блокирующих рецепторы АІІ. Прототипом подобных веществ стал пептид саралазина ацетат. К сожалению, он оказался малоэффективным (в частности, за счет частичного стимулирующего действия на рецепторы ангиотензина) и представляет интерес только с исторической точки зрения. В отличие от саралазина новые блокаторы ангиотензиновых рецепторов не являются пептидами и обладают хорошей биодоступностью. Одним из таких препаратов является лозартан (козаар), блокирующий все гемодинамические эффекты АІІ. Результаты клинических исследований лозартана продемонстрировали его сопоставимую гипотензивную активность с таковой других антигипертензивных средств, в том числе ИАПФ. Возможным преимуществом лозартана является хорошая переносимость, в частности отсутствие побочных эффектов, свойственных ИАПФ. Еще один подход к лечению артериальной гипертензии — применение ингибиторов ренина (например, эналакирен), хотя опыт их изучения пока еще невелик.

β -адреноблокаторы остаются одними из основных средств лечения артериальной гипертензии, хотя у части больных они вызывают различные побочные реакции (спазм перифе-

рических сосудов, бронхоспазм, импотенция, снижение умственной активности и т. д.). Чтобы устранить хотя бы часть побочных эффектов, были разработаны селективные β -адреноблокаторы (атенолол, метопролол, бетаксоллол) и препараты, обладающие собственной симпатомиметической активностью (ацебутолол, пиндоллол). Преимущества их перед пропранололом оказались весьма относительными. Так, например, при увеличении дозы селективных препаратов они могут оказывать действие не только на β_1 -, но и β_2 -адренорецепторы. Достоинством некоторых препаратов является большая продолжительность действия, которая позволяет назначать их 1 раз в сутки.

В настоящее время активно изучаются принципиально новые β -адреноблокаторы, обладающие сосудорасширяющими свойствами (табл. 10.37).

Таблица 10.37

β -адреноблокаторы, обладающие вазодилатирующими свойствами

Препарат	Свойства
Лабеталол	α_1 -адреноблокатор
Карведилол	α_1 -адреноблокатор Прямое вазодилатирующее действие
Целипролол	α_1 -адреноблокатор (?) β_2 -адреномиметик Прямое вазодилатирующее действие
Буциндолол	α_1 -адреноблокатор (?) β_2 -адреномиметик
Невиволол	Прямое вазодилатирующее действие

Механизм их сосудорасширяющей активности объясняется блокадой α_1 -адренорецепторов, стимуляцией β_2 -адренорецепторов или прямым действием на α - или β -адренорецепторы. В процессе изучения некоторых препаратов были выявлены и дополнительные свойства. Например, оказалось, что карведилол является антиоксидантом, ингибирует пролиферацию гладких мышечных клеток сосудов и снижает размер инфаркта миокарда на модели у животных. Трудно сказать, каково клиническое значение указанных свойств β -адреноблокаторов с вазодилатирующими

свойствами. Контролируемые сравнительные испытания этих препаратов проводились у небольших групп больных. Они продемонстрировали достаточно высокую гипотензивную активность новых средств, которая, однако, не превышала активность более известных препаратов. Тем не менее можно полагать, что подобные β -адреноблокаторы смогут найти применение у определенных групп больных.

Антагонисты кальция более 25 лет применяются в клинической практике для лечения артериальной гипертензии. Наибольшей популярностью пользуются препараты группы дигидропиридина (типа нифедипина), хотя верапамил и дилтиазем не уступают им по гипотензивной активности. Антагонисты кальция отвечают всем требованиям, которые предъявляют к современным антигипертензивным средствам: они снижают повышенное ОПСС, мало влияют на нормальное АД (что очень важно при лечении лабильной гипертензии), не дают серьезных побочных эффектов, не изменяют показатели липопротеидного профиля крови, благоприятно влияют на почечный кровоток, оказывают вазопротективное действие, вызывают регресс гипертрофии левого желудочка, возможно, предупреждают развитие и прогрессирование атеросклероза. Недостатком нифедипина является достаточно высокая частота побочных эффектов, связанных с быстрой вазодилатацией (головная боль, приливы, тахикардия).

Появление антагонистов кальция II поколения в 1980-х годах позволило в определенной мере решить эту проблему. Новые препараты можно разделить на две группы: производные препаратов-прототипов, обладающие улучшенными фармакокинетическими свойствами (амлодипин, исрадипин, лацидипин, фелодипин), и новые формы препаратов-прототипов с замедленным высвобождением активного вещества. Основными особенностями дигидропиридинов II поколения являются большая продолжительность действия (практически все они применяются всего 1 раз в сутки), избирательное действие на тонус сосудов и постепенное развитие антигипертензивного эффекта. Последнее свойство позволяет избежать резкого расширения периферических сосудов и снизить риск побочных

эффектов, свойственных нифедипину. По выраженности гипотензивного действия антагонисты кальция II поколения примерно соответствуют нифедипину, однако их несомненными преимуществами являются удобная схема применения и лучшая переносимость.

α_1 -адреноблокаторы (празозин, теразозин, доксазозин) снижают ОПСС за счет блокады постсинаптических α_1 -адренорецепторов сосудов. Основным представителем этой группы является доксазозин, который имеет длительный $T_{1/2}$ и применяется 1 раз в сутки.

Препараты центрального действия (клонидин и α -метилдопа) снижают АД за счет угнетения активности симпатической нервной системы. Действие их связывали со стимуляцией центральных α_2 -адренорецепторов. Основным недостатком обоих препаратов является седативное действие и сухость во рту. Попытки улучшить переносимость препаратов центрального действия долгое время были безуспешными. Появление препаратов с более высоким сродством к α_2 -адренорецепторам головного мозга не привело к увеличению их антигипертензивной активности, в то время как профиль побочных эффектов не изменился. Было высказано предположение, что воздействие на эти рецепторы и является причиной побочных реакций, но одновременно не позволяет полностью объяснить антигипертензивный эффект препаратов центрального действия. Итогом проводимых исследований стала разработка принципиально новых препаратов (рилменидин и моксонидин), которые действуют на недавно открытые имидазолиновые I-рецепторы в ЦНС и мало влияют на α_2 -адренорецепторы. Проведенные исследования показали, что препараты II поколения обладают выраженной антигипертензивной активностью, но реже вызывают побочные реакции, свойственные клонидину.

10.3.9. Гипертонический криз

Резкие и внезапные подъемы АД, сопровождающиеся соответствующей клинической симптоматикой гипертонического криза, требуют безотлагательного терапевтического вмешательства. Быстрое повышение диастолического давления (120 мм рт. ст. и более) создает реальную угрозу

развития энцефалопатии вследствие срыва компенсаторной вазоконстрикции церебральных сосудов при выраженном гемодинамическом «ударе». В этом случае необходимо быстро ликвидировать периферическую вазоконстрикцию, гиперволемию и церебральные симптомы (судороги, рвота, возбуждение и т. д.).

При угрожающих жизни осложнениях средством выбора является парентеральное введение лекарственных средств (табл. 10.38 и 10.39). Нитропруссид натрия обычно вводят тяжелобольным в условиях палат интенсивного наблюдения при тщательном контроле за уровнем АД, так как небольшая передозировка препаратов может

Таблица 10.38

Лекарственные средства для купирования гипертонического криза

Препарат	Доза и путь введения	Начало/ продолжитель- ность действия	Побочные эффекты*	Специальные показания, комментарии, предостереже- ния
<i>Препараты для парентерального введения</i>				
Нитропруссид	0,25–10 мкг/кг/мин в/в инфузия	Немедленное/ 2–5 мин	Тошнота, рвота, потливость, мышечные подергивания, тиоцианатная и цианидная интоксикация	Большинство неотложных состояний с повышением АД; связь с повышенным ВЧД, азотемией
Нитроглицерин	5–100 мкг/мин в/в инфузия	2–5 мин/3–5 мин	Головная боль, тошнота, метгемоглобинемия, толерантность при продолжительном применении	Ишемия миокарда
Эналаприлат	0,625–1,25 мг каждые 6 ч в/в	15–30 мин/6 ч	Вариабельность ответа; существенное снижение АД при гиперренинемии	Острая левожелудочковая недостаточность; избегать при остром ИМ
Гидралазин	10–20 мг в/в 10–50 мг в/м	10–20 мин 20–30 мин/3–8 ч	Тахикардия, головная боль, приливы, рвота, усиление стенокардии	Эклампсия
Фентоламин	5–15 мг в/в	1–2 мин/ 3–10 мин	Тахикардия, приливы, головная боль	Избыток катехоламинов
Фуросемид	20–40 мг в/в или в/м	5 мин/2–3 ч	При частых введ. снижение слуха, выраженная потеря Na, K	—
Азаметония бромид	0,2–0,5–0,75 мл 5% р-ра в 20 мл растворителя в/в или 0,3–1 мл 5% р-ра в/м	5–15 мин/3–4 ч	Ортостатический коллапс, парез кишечника, атония мочевого пузыря	Осторожно в пожилом возрасте, при остром ИМ, в предродовом периоде, при почечной недостаточности
Клонидин	0,1–0,2 мг в/в медленно или 0,1 мг в/м	3–6 мин/2–8 ч	Коллапс, брадикардия, сухость во рту, сонливость	Осторожно при СН, депрессии
<i>Препараты для приема перорально</i>				
Клонидин	0,075–0,15 мг п/о	30–60 мин 15–20 мин/8–12 ч	Сухость во рту, седативный эффект	С осторожностью у пациентов с АВ-блокадой II–III ст., брадикардией, СССУ
Нифедипин	5–10 мг п/о	5–10 мин 15–20 мин/4–6 ч	Головная боль, тахикардия, приливы, головокружение, стенокардия	Опасность чрезмерного непрогнозируемого снижения АД с усугублением ишемии миокарда и/или мозга
Каптоприл	12,5–25 мг п/о, п/я	15–60 мин/4–6 ч	Тяжелая АГ при гиперрениновом состоянии	Опасность неуправляемой АГ, чрезмерного снижения АД при гиповолемии

* Все указанные лекарственные средства потенциально могут вызвать артериальную гипотензию.

вызвать коллапс. При менее тяжелых кризах эффективное и надежное снижение АД вызывает внутривенное введение диазоксид. Цель лечения — снижение среднего АД за 30–120 мин не более чем на 25%. Если это хорошо переносится, в ближайшие 2–6 ч АД можно понизить до 160/100–110 мм рт. ст. Если состояние больного не ухудшается, нормализации АД можно добиваться на протяжении 24–48 ч с помощью пероральных препаратов. Исключением является расслоение аорты, когда систолическое АД рекомендуют снижать ниже 100 мм рт. ст. как можно быстрее, если это хорошо переносится. В ранние сроки ишемического инсульта АД рекомендуют с осторожностью снижать только в случаях, когда оно превышает 220/120 мм рт. ст.

Таблица 10.39

Фармакотерапия осложненного гипертонического криза

Осложнение	Рекомендуемые препараты
Гипертоническая энцефалопатия	Лабеталол Никардинин Нитропруссид/нитроглицерин
Левожелудочковая недостаточность	Эналаприлат Нитроглицерин Фуросемид (при перегрузке жидкостью) Нитропруссид
Острый коронарный синдром	Нитроглицерин β-адреноблокатор
Расслаивающая аневризма аорты	β-адреноблокатор + нитропруссид/нитроглицерин
Феохромоцитома	Лабеталол α- плюс β-адреноблокатор

Для лечения эклампсии, устранения судорог внутривенно вводят раствор магния сульфата. Однако в больших дозах он может угнетать дыхательный центр. В этом случае антидотом является 10% раствор кальция хлорида (10 мл в/в).

При гипертоническом кризе, сопровождающемся отеком легких или протекающем на фоне застойной сердечной недостаточности, показаны быстродействующие препараты, снижающие как пост-, так и преднагрузку (нитропруссид, нитроглицерин). Для уменьшения гиперволемии назначают внутривенно фуросемид. При отеке легких и застойной сердечной недостаточности

противопоказаны гипотензивные препараты, увеличивающие нагрузку на сердце или снижающие сердечный выброс (гидралазин, диазоксид, клонидин, α-адреноблокаторы).

Лечение гипертонического криза на фоне почечной недостаточности направлено на уменьшение гиперволемии и вазоконстрикции. Предпочтение отдают препаратам, усиливающим почечный кровоток (гидралазин). Те же препараты применяют и при повышении давления у беременных (гидралазин, фуросемид).

Снижение АД при расслаивающей аневризме аорты проводят быстродействующими препаратами: β-адреноблокаторы и их сочетание с нитропруссидом или арфонадом, действие которых направлено на снижение пред- и постнагрузки. При этом вазодилаторы диазоксид и гидралазин противопоказаны.

При неосложненном гипертоническом кризе рекомендуют прием препаратов внутрь, постепенно снижая АД на протяжении ближайших суток (табл. 10.40). Частая ошибка — слишком быстрое и выраженное снижение АД у данной категории больных, что может приводить к возникновению ишемических осложнений.

Таблица 10.40

Фармакотерапия неосложненного гипертонического криза

Препарат	Доза, мг	Пик действия
Клонидин	0,075–0,15	30–60 мин (<i>per os</i>)
Каптоприл	12,5–25	15–30 мин (п/я) 15–60 мин (<i>per os</i>)
Лабеталол	200–400	20–120 мин
Карведилол	12,5–25	30–60 мин
Фуросемид	40–80	30–60 мин
Амлодипин	5–10	1–6 ч
Фелодипин	5–10	2–5 ч
Исрадинин	5–10	1–1,5 ч
Празозин	1–2	1–2 ч

Во всех случаях после купирования криза необходимо немедленно начать гипотензивную терапию с приемом препаратов внутрь сразу в достаточно больших дозах, а не в малых, как рекомендуют при стабильной неугрожающей артериальной гипертензии.

10.3.10. Симптоматические артериальные гипертензии

Артериальные гипертензии при заболеваниях почек. Повышение АД при остром гломерулонефрите непосредственно связано с олигурией, задержкой жидкости в организме и гиперводемией. Поэтому первой лечебной мерой при остром гломерулонефрите является ограничение потребления жидкости и поваренной соли. Полное прекращение приема жидкости и пищи в течение 24 ч показано больным (обычно детям), у которых возник застой в легких. Нередко уже такая мера вызывает быстрое увеличение диуреза. Если к концу суток диурез достигает 1 л и нет признаков нарастающего повреждения почек, то разрешают прием жидкости до 1500 мл, соли до 2,9 г и белка до нормального количества. При меньшем суточном диурезе прием жидкости ограничивают: 400 мл плюс количество воды, равное объему выделенной за предыдущие сутки мочи. Потребление соли не должно превышать 2,3 г, белка — 0,5 г/кг массы тела в сутки. Уменьшение скорости клубочковой фильтрации ниже 50–60 мл/мин и острая азотемия являются показаниями к назначению фуросемида внутрь по 40 мг 3 раза в день с постепенным увеличением дозы, при необходимости — до 200 мг 3–4 раза в день. Тяжелобольным фуросемид вводят внутривенно, не опасаясь нефротоксических реакций. Быстрому выведению соли и воды может способствовать прием внутрь 70% раствора сорбита до появления поноса. Таким путем удается за несколько часов снизить массу тела больного на 3–5 кг и устранить часто развивающуюся гиперкалиемию. В случаях гипертонической энцефалопатии АД снижают с помощью быстродействующих гипотензивных средств, преимущественно периферических артериальных вазодилататоров (гидралазин, диазоксид). В последующем переходят к пероральному приему гипотензивных средств по обычной схеме.

У больных с хроническими заболеваниями почек (гломеруло- и пиелонефрит, диабетическая нефропатия, дистрофия почек) артериальная гипертензия наблюдается как при ХПН, так и без нее.

Больные, у которых скорость клубочковой фильтрации более 40 мл/мин и отсутствует за-

держка продуктов азотистого обмена, должны получать гипотензивную терапию, аналогичную той, которая применяется при гипертонической болезни. При ХПН скорость клубочковой фильтрации у больных колеблется от 40–30 до 15 мл/мин. Для лечения таких больных еще не используется гемодиализ. Большое внимание в их лечении уделяют диете: суточное потребление белка не должно превышать 20–40 г, а поваренной соли — 3–4 г. В этом случае не рекомендуется бессолевая диета, так как у больных ХПН нередко отмечается неспособность удерживать натрий, поэтому при резком ограничении потребления соли может возникнуть солевой и водный дефицит, уменьшение объема циркулирующей плазмы, что способствует дальнейшему понижению скорости клубочковой фильтрации и нарастанию азотемии.

При уровне креатинина в плазме более 360 мкмоль/л тиазидные диуретики и близкие им соединения становятся неэффективными. Не рекомендуется назначать также калийсберегающие диуретики. Препаратами выбора в этих условиях являются фуросемид и этакриновая кислота. Синдром потери солей — противопоказание к любой терапии диуретиками.

При устойчивой гипертензии в стадии почечной недостаточности применяют комбинацию мощных диуретиков с β -адреноблокаторами в достаточно больших дозах. Дозы клоидина и допегита должны быть уменьшены из-за повышения риска развития побочных явлений. Показана комбинация вазодилататоров с β -адреноблокаторами. Следует учитывать, что при снижении АД менее 160/90 мм рт. ст. у больных с ХПН возможно падение клубочковой фильтрации и ухудшение функции почек. Необходимо контролировать концентрацию калия в плазме крови, а также величину диуреза. В конечной стадии почечной недостаточности, когда скорость клубочковой фильтрации снижается до 10 мл/мин и неэффективны многие лекарственные средства, прибегают к гемодиализу. В междиализный период используют те же средства, что и ранее. Последней возможностью устранения рефрактерной к лечению тяжело протекающей или злокачественной гипертензии является двусторонняя нефрэктомия,

искусственная эмболия почечных артерий или трансплантация почек.

Лечение реноваскулярной гипертензии обычно осуществляется хирургическим путем или с помощью катетерной дилатации почечной артерии, реже — с помощью лекарственных средств и диеты. Больные должны потреблять около 60–90 ммоль натрия или 3,5–5,5 г поваренной соли в день. Подбор гипотензивных препаратов производят так же, как и при гипертонической болезни. В средних и тяжелых случаях назначают три препарата (диуретик, β -адреноблокатор, периферический вазодилататор). Отмечается высокая эффективность каптоприла. Присоединение почечной недостаточности исключает возможность использования тиазидных или калийсберегающих диуретиков. Фуросемид и этакриновую кислоту применяют прерывисто вместе с гидралазином, миноксидилом или каптоприлом. Особенно большое значение придают лечебному питанию. В самых тяжелых случаях прибегают к гемодиализу, пересадке почки.

Эндокринные формы артериальной гипертензии. При альдостеронизме, вызванном опухолью надпочечника, проводят резекцию надпочечника с удалением опухоли. Предоперационная подготовка включает 4–6-недельное лечение спиронолактоном в дозе 200 мг/сут, что обычно способствует нормализации АД и устранению выраженных метаболических нарушений. Длительно действующие симпатолитики следует отменять не позже, чем за 3 нед. до операции.

При двусторонней гиперплазии надпочечников операция нецелесообразна. Больным назначают спиронолактон в среднем по 300–400 мг/сут или больше в течение 1 мес., затем дозу снижают до 200–100 мг/сут на длительный период. При плохой переносимости спиронолактон с успехом может быть заменен амилоридом (ежедневное увеличение дозы до 40 мг/сут, разделенных на два приема).

При гипертензивном кризе у больных с феохромоцитомой следует приподнять головной конец кровати под углом 45° (ортостатическое снижение давления) и затем внутривенно ввести 5 мг фентоламина (5 мг сухого препарата в ампуле разводят перед употреблением в 1 мл воды и затем разбавляют 20 мл изотонического

раствора натрия хлорида); введение необходимо повторять каждые 5 мин до снижения давления. Если после введения 5–10 мг фентоламина АД существенно не понизится (на 35/20 мм рт. ст. и более в течение 2 мин), то диагноз феохромоцитомы становится весьма сомнительным. После стабилизации АД на умеренном уровне фентоламин вводят внутривенно по 2,5–5 мг каждые 2–4 ч, пока не будут назначены длительно действующие средства. В случаях, когда криз сопровождается резкой синусовой тахикардией или тахиаритмией, в вену вводят 1–2 мг пропранолола гидрохлорида в течение 5–10 мин (!).

Кроме α -адреноблокаторов и нитропрусида натрия, все другие быстродействующие гипотензивные средства при феохромоцитоме неэффективны.

Лечение неоперабельных больных феохромоцитомой (или подготовка к операции) включает в себя использование длительно действующих α -адреноблокаторов (феноксibenзамин гидрохлорид — 40–200 мг/сут в два приема). При синусовой тахикардии или аритмии присоединяют β -адреноблокаторы.

Особенно активное лечение проводят при злокачественной гипертензии. В этих случаях всегда применяют комбинацию средств, включающую диуретик (фуросемид, спиронолактон), симпатолитик (метилдопа, клонидин, гуанетидин), вазодилататор (гидралазин, миноксидил), ИАПФ.

10.3.11. Гипертензия беременных

Гипертензия является частым осложнением беременности и встречается у 10–15% первородящих. Критерием гипертензии беременных является повышение АД до 140/90 мм рт. ст. и более. Серьезным осложнением следует уже считать повышение АД в сочетании с выраженной протеинурией. АД 170/110 мм рт. ст. и более требует неотложного лечения и срочной госпитализации.

Независимо от вызвавшей ее причины гипертензия у беременных является серьезным фактором риска осложнений и даже смерти плода и матери. Причинами вторичной гипертензии беременных могут быть хроническое заболевание почек, реноваскулярные нарушения,

эндокринное заболевание, включая поражение щитовидной железы, надпочечников, яичников. Однако чаще всего причиной повышения АД у беременных является гипертоническая болезнь, частота которой увеличивается с возрастом. Преэклампсия является третьей важной причиной гипертонии беременных. Помимо нее это состояние сопровождается протеинурией, нарушением функции печени с гипоальбуминемией и повышением активности аминотрансфераз, нарушениями свертываемости крови. Причина и механизм развития преэклампсии остаются невыясненными, однако существуют обоснованные предположения о значении эндотелия сосудов матери и трофобластов плода в ее развитии.

Гипертензия независимо от вызвавшей ее причины имеет следующие неблагоприятные потенциальные последствия для матери и плода:

- Прогрессирование гипертонии с возникновением ДВС-синдрома и тяжелым поражением органов.
- Задержка внутриутробного развития плода вплоть до его смерти.
- Преждевременные роды, спонтанные или связанные с состоянием матери и плода.
- Преэклампсии с протеинурией, гиперурикемией вплоть до развития тяжелого поражения почек с терминальной почечной недостаточностью.

В связи с этим своевременная коррекция гипертензии может иметь важные последствия в течении беременности.

Задача лечения — предотвратить развитие серьезных осложнений гипертензии у матери и создать условия нормального развития плода.

Беременные с гипертензией, независимо от ее причины, должны быть своевременно взяты под наблюдение, проинструктированы. При этом следует иметь в виду, что даже умеренное нарушение функции почек с незначительным повышением уровня креатинина имеет неблагоприятное прогностическое значение. Особенно тщательно должны наблюдаться беременные с высоким риском преэклампсии. К ним относятся больные с признаками поражения почек, первородящие и после множественных беременностей, особенно связанных с различными пар-

терами. Эти больные должны быть тщательно обследованы, включая подробное биохимическое исследование, определение суточного выделения катехоламинов и суточной протеинурии, а также ультразвуковое исследование плода. Регулярное последующее обследование позволит своевременно выявить развитие опасных осложнений.

Важным является ограничение физической и психической активности, своевременное уменьшение рабочей нагрузки, которое позволяет предупредить прогрессирование болезни. Большинство беременных с гипертензией могут употреблять соль и воду (ограничение соли ведет к учащению развития преэклампсии). Некоторые ограничения могут касаться женщин с серьезным поражением почек и объемзависимой гипертензией. Диета в целом должна быть сбалансированной и полноценной. При сохраняющейся гипертензии показано медикаментозное лечение. Это особенно касается беременных с угрожающей эклампсией и кровоизлиянием в мозг.

Медикаментозное лечение рекомендуют проводить при АД 150/95 мм рт. ст. и более, а при наличии осложнений — при АД 140/90 мм рт. ст. и более, стремясь снизить его до 120/70–75 мм рт. ст. Однако у 20-летней женщины с АД 130/80 мм рт. ст., имевшей до беременности 85/55 мм рт. ст., состояние может расцениваться как угрожающее и требует своевременного лечения.

Чрезвычайно важен выбор антигипертензивных препаратов у беременных с гипертензией. Прежде всего, при гипертензии беременных противопоказаны ИАПФ и БРА II. ИАПФ в эксперименте вызывали частое мертворождение. У новорожденных от женщин, леченных в период беременности ИАПФ, часто развивалась острая почечная недостаточность, что связывают со снижением перфузии почек в период беременности. Установлено, что фетальное кровообращение является АП-зависимым. В связи с этим уменьшение уровня АП под влиянием ИАПФ вызывает также тяжелую фетальную гипотензию. Некоторые новые антагонисты кальция в эксперименте вызывали рассасывание плода и множественные фетальные уродства, особенно при назначении больших доз, и поэтому не рекомендуются к применению в первой половине беременности (Галлери, 1995).

В настоящее время для неотложного снижения АД рекомендуют использовать лабеталол, нитропруссид, нитроглицерин. Альтернативной терапией может быть сублингвальный прием 5–10 мг нифедипина. При тяжелой гипертензии у беременной следует стремиться снизить АД с помощью парентеральной терапии до уровня диастолического АД приблизительно 90 мм рт. ст. После устранения urgentной ситуации должен быть решен вопрос о прерывании беременности. Во многих странах больных с угрожающей эклампсией лечат внутривенным введением магния сульфата. Однако это требует постоянного наблюдения с периодической оценкой содержания магния в сыворотке, особенно при нарушении функции почек. Внутривенное введение гидралазина, а также использование мочегонных в настоящее время считают нежелательными.

В менее тяжелых случаях подходят лабеталол, метилдопа, антагонисты кальция. Доза всех препаратов определяется степенью их антигипертензивного эффекта и клинической ситуацией. Метилдопу начинают вводить по 500 мг/сут, постепенно повышая дозу до 1,5–2 г.

Атенолол следует использовать с осторожностью, поскольку при его применении есть сообщения о задержке роста плода, которая зависит от длительности приема препарата. Это связывают с отсутствием β -симпатомиметического эффекта препарата, который вызывает антигипертензивное действие преимущественно благодаря снижению сердечного выброса. Происходящее при этом повышение ОПСС, возможно, оказывает негативное влияние на плод, в связи с чем препарат в настоящее время не рекомендуется для лечения в таких ситуациях.

Беременность должна быть прервана при возникновении серьезной угрозы здоровью и жизни плода и матери.

Показания к госпитализации беременных при гипертензии следующие (табл. 10.41): нестабильная или тяжелая гипертензия, увеличение протеинурии, повышенная нервная возбудимость, нарушение функции почек или печени (повышение уровня креатинина, активности аминотрансфераз), нарушение свертываемости крови (снижение числа тромбоцитов), прекра-

шение роста плода или нарушение его сердцебиения.

Таблица 10.41

Показания к вызыванию родов при гипертензии беременных

Абсолютные	Относительные
<i>У матери</i>	
Судороги	Тяжелая гипертензия
Возбудимость	Боль в эпигастрии
Сердечная недостаточность	Значительная протеинурия
Олигурия (< 20 мл/ч)	
Неконтролируемая гипертензия	
Повышение креатинемии	
Тромбоцитопения	
<i>У плода</i>	
Прекращение роста плода	
Отслойка плаценты	

После родов большинство больных с гипертензией отмечают значительное улучшение уже в первые сутки со снижением АД до нормального или близкого к нормальному уровню и улучшением биохимических и гематологических показателей. Однако у некоторых больных тенденция к гипертензии сохраняется, в связи с этим снижение дозы антигипертензивных средств должно проводиться постепенно. Эта терапия не влияет на кормление ребенка грудью.

10.4. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Сердечная недостаточность — состояние, при котором сердце не способно обеспечить кровоснабжение органов и тканей, соответствующее их метаболическим потребностям, или обеспечивает его за счет повышенной работы.

Симптомы сердечной недостаточности обусловлены снижением минутного объема сердца и/или застоем крови в малом и большом кругах кровообращения. С помощью современных методов исследования (эхокардиография, катетеризация сердца) выявляют скрытую сердечную недостаточность — снижение сократимости

миокарда и повышение давления в полостях, которые не сопровождаются какими-либо клиническими проявлениями. Особый и достаточно распространенный вариант ХСН — характерные клинические проявления у больных с сохраненной или незначительно сниженной ФВ левого желудочка. Полагают, что в этих случаях симптомы возникают из-за выраженной диастолической дисфункции сократительного миокарда.

Причинами сердечной недостаточности могут быть перегрузка желудочков давлением (аортальный стеноз, артериальная гипертензия) или объемом (аортальная недостаточность, артериовенозные шунты), поражения миокарда (миокардит, дилатационная кардиомиопатия), перикардит, повышение потребности тканей в притоке крови (гипертиреоз, анемия).

Основными компенсаторными механизмами, обеспечивающими поддержание минутного объема сердца на достаточном уровне при сниженной сократительной способности миокарда, являются активация симпатoadреналовой системы, приводящая к тахикардии, гипертрофия миокарда и увеличение силы сокращений за счет перерастяжения миофибрилл в диастолу (закон Франка—Старлинга).

В течение определенного времени компенсаторные механизмы обеспечивают насосную функцию сердца при снижении сократительной способности миокарда, однако возможности их ограничены. При срыве компенсаторных механизмов нарастают гемодинамические изменения и появляются клинические признаки сердечной недостаточности. Снижение минутного объема сердца приводит к спазму артериол и венул, за счет которого обеспечивается перераспределение кровотока в пользу жизненно важных органов. Уменьшение кровотока в почках способствует задержке натрия и воды в организме и возникновению отеков. Прогрессирующая сердечная недостаточность приводит к дистрофическим изменениям в органах и тканях — сердечной кахексии. Снижение минутного объема сердца наблюдается при большинстве заболеваний сердца, сопровождающихся сердечной недостаточностью: врожденные и приобретенные пороки сердца, ревмокардит, гипертоническая

болезнь, ИБС, кардиомиопатии и т. д. Однако при некоторых заболеваниях сердечная недостаточность может развиваться на фоне нормального или даже повышенного минутного объема сердца. К таким заболеваниям относятся тиреотоксикоз, артериовенозные фистулы, бери-бери, болезнь Педжета, анемии. Выделение сердечной недостаточности с низким и высоким (нормальным) минутным объемом сердца имеет большое практическое значение для выбора метода лечения. Следует также учитывать, что в развитии сердечной недостаточности важную роль играет не только снижение сократимости миокарда желудочков, но и нарушение их расслабления в диастолу. Нарушения диастолических свойств желудочков характерны для гипертонического сердца, амилоидоза сердца, гипертрофической кардиомиопатии.

Для оценки тяжести сердечной недостаточности в нашей стране традиционно используют классификацию Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко. Однако в последние годы широкое распространение получила классификация по функциональным классам, предложенная Нью-Йоркской ассоциацией сердца. Выделяют четыре функциональных класса сердечной недостаточности: I — одышка появляется только при большой физической нагрузке (например, подъем по лестнице на 3-й этаж); II — одышка при умеренной физической нагрузке (подъем по лестнице на один этаж или быстрая ходьба по ровному месту); III — одышка при незначительной физической нагрузке (обычная ходьба по ровному месту); IV — одышка в покое.

Лечение ХСН должно быть направлено в первую очередь на устранение ее причины (протезирование клапанов при пороках сердца, перикардэктомия при констриктивном перикардите, тиреостатические средства при гипертиреозе и т. д.) и провоцирующих факторов (аритмии, лихорадка, повышение АД).

Основные направления патогенетического лечения ХСН следующие: 1) уменьшение нагрузки на сердце; 2) уменьшение задержки натрия и воды в организме; 3) усиление сократительной способности миокарда (в отдельных случаях, если в основе ХСН лежит нарушенная сократимость).

Принципы лечения ХСН

I. Уменьшение нагрузки на сердце:

- физический и эмоциональный покой (однако при этом имеется несомненная польза от индивидуально подобранной дозированной физической активности);
- снижение массы тела;
- вазодилататоры, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- β -адреноблокаторы.

II. Уменьшение задержки натрия и воды в организме:

- ограничение потребления поваренной соли и жидкости;
- диуретики;

- механическое удаление жидкости (торакоцентез, парацентез, ультрафильтрация, флеботомия).

III. Усиление сократительной способности миокарда:

- сердечные гликозиды;
- симпатомиметические средства;
- другие препараты, оказывающие положительное инотропное действие.

Основные подходы к лечению ХСН с низкой ФВ левого желудочка в зависимости от ее тяжести приведены на рис. 10.22 и в табл. 10.42.

При лечении ХСН необходимо учитывать возраст больного, уровень физической активности, переносимость сердечных гликозидов

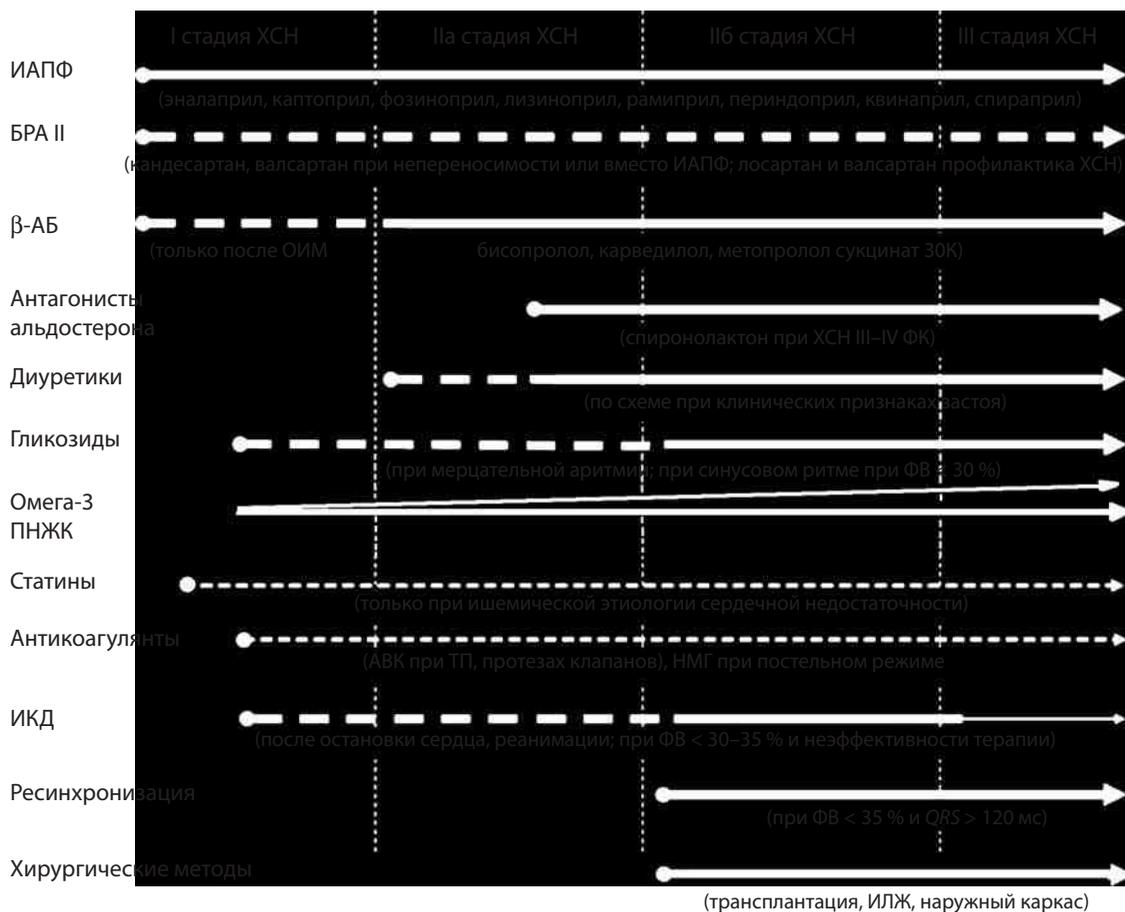


Рис. 10.22. Принципы лечения ХСН с низкой ФВ левого желудочка (по рекомендациям ВНОК и Общества специалистов по сердечной недостаточности, с дополнениями):

β -АБ — β -адреноблокаторы; ИКД — имплантируемый кардиовертера-дефибриллятор; ИЛЖ — искусственный левый желудочек

Таблица 10.42

Принципы лечения ХСН с низкой ФВ левого желудочка

Функциональный класс	Для уменьшения смертности	Для контроля симптомов
NYHA I	ИАПФ или БРА II при непереносимости ИАПФ Блокатор рецепторов альдостерона и β-адреноблокатор у перенесших ИМ	Снизить дозу или отменить диуретик
NYHA II	ИАПФ или БРА II при непереносимости ИАПФ β-адреноблокатор Блокатор рецепторов альдостерона у перенесших инфаркт миокарда	Диуретик при признаках задержки жидкости
NYHA III	ИАПФ или БРА II при непереносимости ИАПФ (возможно их сочетание) β-адреноблокатор Блокатор рецепторов альдостерона	Диуретик Сердечный гликозид, если сохраняются симптомы
NYHA IV	ИАПФ или БРА II при непереносимости ИАПФ (возможно их сочетание) β-адреноблокатор Блокатор рецепторов альдостерона	Диуретик Сердечный гликозид Рассмотреть необходимость временной инотропной поддержки

и других препаратов, возможность изменения образа жизни, наличие сопутствующих заболеваний и т. д.

10.4.1. Вазодилататоры

ХСН характеризуется повышением конечного диастолического давления в левом желудочке (преднагрузки) и сужением периферических сосудов, которое приводит к увеличению сопротивления сердечному выбросу (постнагрузки). Для снижения пред- и постнагрузки сердца у больных ХСН применяют вазодилататоры. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что вазодилататоры не только улучшают состояние этих больных, но и оказывают благоприятное влияние на прогноз, по-видимому, задерживая прогрессирование нарушения функции левого желудочка. В связи с этим вазодилататоры необходимо широко использовать в лечении сердечной недостаточности. Основным противопоказанием к их применению является артериальная гипотензия.

Нитраты позволяют быстро устранить проявления ХСН, связанные с застоем крови в легких. Однако для длительного лечения заболевания препараты этой группы не применяются. В редких случаях, когда ИАПФ и БРА II противопоказаны, возможно использование сочетания высоких доз изосорбида динитрата (160 мг/сут) и гидралазина (300 мг/сут).

Основой лечения ХСН, а также выраженной асимптомной сократительной дисфункции левого желудочка являются ИАПФ. Система ренин–ангиотензин–альдостерон активируется у большинства больных ХСН. ИАПФ тормозят действие фермента, превращающего АI в АII, который обладает сосудосуживающим свойством. Эти препараты снижают содержание в крови ангиотензина и значительно увеличивают активность ренина. Они также препятствуют инактивации брадикинина, повышая таким образом его содержание в крови. Кроме того, уменьшается количество циркулирующих катехоламинов. ИАПФ расширяют как артериолы, так и вены, уменьшая ОПСС и АД. При лечении ИАПФ давление наполнения в желудочках снижается, сердечный выброс увеличивается, хотя ЧСС существенно не меняется.

Препараты этой группы не только снижают содержание АII в плазме крови (эндокринная функция), но и оказывают действие на местные РАС, которые обнаружены в различных органах, в том числе в сердце (паракринная функция). Благодаря этому ИАПФ препятствуют прогрессированию дилатации левого желудочка и вызывают обратное развитие его гипертрофии.

ИАПФ способствуют более высокому эффекту мочегонных средств и сердечных гликозидов. Они эффективны при артериальной гипертензии и при низкой активности ренина крови.

Их гемодинамический эффект благоприятствует антиангинальному действию. В целом эти препараты оказывают благоприятное клиническое действие не только при выраженной, но и при начальной сердечной недостаточности, включая бессимптомную сократительную дисфункцию левого желудочка. ИАПФ, назначенные в надлежащих дозах, не только положительно воздействуют на симптомы заболевания, но и ощутимо снижают смертность, уменьшают частоту инфаркта миокарда и значительно улучшают качество жизни. Это объясняет их быстрое и широкое распространение для лечения ХСН. Одновременно происходит сокращение использования сердечных гликозидов. ИАПФ противопоказаны при почечной недостаточности и значительной артериальной гипотензии.

При применении ИАПФ у больных ХСН с существенно нарушенной сократимостью левого желудочка (низкой фракцией выброса) крайне важно стремиться достичь целевых доз препаратов (которые, по данным крупных клинических исследований, оказывали положительное влияние на выживаемость). Если этого сделать не удастся, надо применять максимально переносимую дозу ИАПФ. Препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз и их целевые дозы приведены в табл. 10.43.

Таблица 10.43

ИАПФ с доказанным положительным влиянием на прогноз при ХСН

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Каптоприл	6,25 мг 3 раза в сутки	50 мг 3 раза в сутки
Лизиноприл	2,5 мг 1 раз в сутки	20 мг 1 раз в сутки
Рамиприл	1,25 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки
Эналаприл	2,5 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки

При непереносимости ИАПФ (прежде всего, из-за кашля) альтернативой могут служить БРА II (валсартан в целевой дозе 160 мг 2 раза в сутки, кандесартан в целевой дозе 32 мг 1 раз в сутки). У больных с тяжелыми проявлениями ХСН эффективность терапии можно повысить за счет сочетания ИАПФ и БРА II.

К вазодилаторам относятся также антагонисты кальция, однако их использование при

ХСН, связанной с нарушенной сократимостью левого желудочка, противопоказано из-за возможного неблагоприятного влияния на прогноз. Исключение может быть сделано только для амлодипина и, возможно, фелодипина. Показано, что эти препараты не способствуют увеличению частоты неблагоприятных исходов и поэтому могут применяться при наличии артериальной гипертензии или стенокардии, с которыми не удастся справиться другими средствами.

10.4.2. β -адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы способны уменьшить смертность при ХСН и поэтому у больных с нарушенной сократительной способностью левого желудочка и достаточно тяжелыми проявлениями заболевания (II–IV функциональный класс по NYHA) должны применяться во всех случаях, когда нет противопоказаний. Лечение следует начинать у больных в стабильном состоянии (после ликвидации задержки жидкости) с малых доз (тем ниже, чем тяжелее ХСН). В последующем дозу постепенно увеличивают до целевой или, если это невозможно, до максимально переносимой. Препараты с доказанным положительным влиянием на смертность и их целевые дозы приведены в табл. 10.44.

Таблица 10.44

β -адреноблокаторы с доказанным положительным влиянием на смертность при ХСН

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Карведилол	3,125 мг 2 раза в сутки	25 мг 2 раза в сутки
Метопролола сукцинат пролонгированного действия	12,5 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки

Подбор дозы β -адреноблокатора может сопровождаться утяжелением симптомов ХСН, которое, как правило, удается преодолеть с помощью увеличения дозы мочегонного и временного снижения дозы β -адреноблокатора (если необходимо). Однако в последующем можно ожидать улучшения функции левого желудочка.

ка, уменьшения симптомов заболевания, предупреждения внезапной сердечной смерти.

β -адреноблокаторы могут быть полезны и больным без выраженной сократительной дисфункции левого желудочка, в частности, за счет предотвращения тахикардии, способствующей декомпенсации ХСН у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка.

10.4.3. Диуретики

В 1919 г. А. Вогл отметил увеличение диуреза у девочки с врожденным сифилисом, получавшей противосифилитический препарат мербафен (органическое соединение ртути). Это наблюдение послужило поводом для использования ртутных диуретиков в клинической практике и стимулировало поиск других менее токсичных веществ, обладающих мочегонными свойствами. Ими стали производные сульфаниламидов — тиазиды и фуросемид, которые в настоящее время являются одними из наиболее часто применяемых лекарственных средств.

При сердечной недостаточности поступление натрия всегда превышает его выведение из организма. Мочегонные средства увеличивают экскрецию натрия с мочой и вызывают повышенный диурез и уменьшение застоя крови в малом и большом круге кровообращения.

Диуретики подавляют ферменты, участвующие в транспорте натрия через клеточную оболочку, или снижают проницаемость мембран. Например, фуросемид и этакриновая кислота блокируют натриевые насосы, расположенные в области базальной мембраны канальцевого эпителия, а триамтерен, амилорид и альдактон влияют на пассивный транспорт натрия. Препараты, снижающие активный транспорт натрия, обладают более выраженными диуретическими свойствами.

Эффективность диуретиков зависит также от места их действия. Некоторые препараты, обладающие диуретической активностью (сердечные гликозиды, эуфиллин), повышают клубочковую фильтрацию. Их не считают диуретиками, поэтому они рассматриваются в других разделах.

На проксимальные канальцы действуют осмотические диуретики (мочевина, маннитол) и ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид),

на восходящую часть петли Генле — фуросемид и этакриновая кислота, тиазидные (гидрохлортиазид, индапамид) и нетиазидные диуретики — сульфаниламиды (хлорталидон); на дистальные канальцы — конкурентные (спиронолактон, канренол) и неконкурентные (триамтерен, амилорид) антагонисты альдостерона. Наиболее активны препараты, оказывающие действие на уровне восходящей части петли Генле, особенно фуросемид и этакриновая кислота, угнетающие реабсорбцию натрия на всем ее протяжении. Менее выражен эффект тиазидных диуретиков и сульфаниламидов, оказывающих действие на ограниченном участке петли Генле. Антагонисты альдостерона обладают слабой диуретической активностью, однако в отличие от других диуретиков они задерживают калий в организме. Эффективность спиронолактона повышается при вторичном гиперальдостеронизме.

Осмотические диуретики, ртутные препараты и ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид) в настоящее время практически не применяются для лечения сердечной недостаточности.

Наиболее распространенный тиазидный диуретик — гидрохлортиазид. Его применяют внутрь по 25–200 мг/сут. Диуретическое действие продолжается около 10–12 ч. Отличительное свойство тиазидных диуретиков — способность снижать клубочковую фильтрацию.

Близкими по клинико-фармакологическим свойствам к тиазидным диуретикам являются сульфаниламидные препараты — клопамид и хлорталидон.

Индапамид применяют в дозе 2,5 и 5 мг (1,5 и 4,5 мг для пролонгированной лекарственной формы) 1 раз в сутки. Диуретический эффект пролонгированной лекарственной формы продолжается 36 ч.

Клопамид относится к диуретикам умеренной силы действия, хотя мочегонная активность его выше таковой гипотиозида. Назначают по 20–40 мг/сут, длительность действия — 12–24 ч. При применении клопамида у большинства больных через 1–2 сут снижается АД.

Хлорталидон применяют по 50–200 мг/сут. Диуретический эффект продолжается 48–72 ч, что делает препарат удобным для амбулаторного лечения.

Петлевые диуретики — *фуросемид* и *этакриновая кислота* — самые мощные из существующих мочегонных препаратов. Они эффективны на всех стадиях сердечной недостаточности, а также при почечной недостаточности, гиперальдостеронизме, гипонатриемии и гипохлоремии, декомпенсированном метаболическом ацидозе. Фармакокинетика фуросемида отличается у больных ХСН и здоровых лиц (табл. 10.45).

При тяжелой сердечной недостаточности отмечено увеличение $T_{1/2}$, времени достижения максимальной концентрации, снижение общего и почечного клиренса, объема распределения фуросемида.

Фармакодинамика фуросемида и этакриновой кислоты, применяемых внутрь и внутривенно, несколько различается. Оба препарата, введенные внутривенно, снижают давление в легочной артерии и давление наполнения левого желудочка (хотя при этом и происходит потеря миофибриллами ионов калия), вызывают вено- и артериолодилатацию, с чем и связано улучшение сократительной функции сердца.

Фуросемид назначают внутрь по 20–240 мг/сут. Переносимость его хорошая. Действие начинается через 1 ч и продолжается в течение 4–6 ч. При внутривенном введении эффект наступает через 10–15 мин и продолжается 2–3 ч.

Этакриновую кислоту назначают по 50–200 мг в сутки. Максимальное действие при приеме внутрь наступает через 2 ч, продолжается около 4–6 ч. При внутривенном введении диуретический эффект наступает через 15 мин и продолжается 2–3 ч.

Этакриновая кислота и фуросемид влияют на разные звенья реабсорбции натрия, поэтому их можно назначать одновременно или заменять один препарат другим при снижении диуретического эффекта. Биотрансформация обоих препаратов нарушается при циррозе печени.

К мощным диуретическим препаратам относится *буметанид*, являющийся производным метаниламида. Препарат оказывает сильное кратковременное действие, сравнимое с действием фуросемида (1 мг буметанида соответствует 40 мг фуросемида). При приеме внутрь эффект наступает через 2 ч, длится около 4–6 ч; при внутривенном введении препарата диуретическое действие начинается через 15–30 мин и продолжается около 2 ч. Буметанид быстро и полностью всасывается в ЖКТ, на 90% связывается с белками плазмы и выводится с мочой в неизменном виде (60%) и с калом в виде конъюгатов (40%). Препарат назначают по 1–2 мг внутрь натощак, иногда 2 раза в сутки. Внутривенно буметанид вводят (0,5–1 мг) по тем же показаниям, что и фуросемид (лазикс). Препарат противопоказан при анурии, печеночной коме, резких электролитных нарушениях.

К этой же группе (петлевые диуретики) относится новый препарат — *торасемид*, его назначают по 2,5–5 мг/сут в один прием. Торасемид обладает большей продолжительностью действия, чем фуросемид.

Калийсберегающие диуретики в дистальных канальцах блокируют обмен натрия на ионы K^+ и H^+ . Конкурентные антагонисты альдостерона (спиронолактон) эффективны только при гиперальдостеронизме, в то время как неконкурентные антагонисты альдостерона триамтерен и амилорид оказывают слабое диуретическое действие независимо от содержания альдостерона в крови (в настоящее время их рекомендуют использовать только для профилактики гипокалиемии при непереносимости спиронолактона).

Триамтерен назначают по 100–200 мг/сут. Эффект наступает через 3 ч и длится в течение 18–24 ч. Триамтерен в дозе 300 мг/сут увеличивает суточный диурез в 1,7 раза, натрийурез в 2,8 раза и снижает калийурез в 1,6 раза.

Таблица 10.45

Фармакокинетика фуросемида у больных ХСН и у здоровых лиц ($M \pm m$)

Группа обследованных	$T_{1/2}$, мин	Объем распределения, л/кг	Клиренс, мл/кг/мин	Почечный клиренс, мл/кг/мин
Больные ХСН	122 ± 64	0,20 ± 0,09	1,40 ± 1,24	0,56 ± 0,70
Здоровые	9 ± 27	0,35 ± 0,34	1,84 ± 1,02	1,05 ± 0,65

Амилорид применяют по 10–20 мг, действие его продолжается 12–16 ч.

Спиронолактон в качестве диуретического средства назначают по 150–200 мг/сут и более, диуретический эффект наступает через 24–72 ч. Вместе с тем при выраженной ХСН, связанной с существенным снижением сократимости левого желудочка, положительное влияние на прогноз оказывают достаточно низкие дозы препарата (12,5–50 мг/сут), которые сочетаются с ИАПФ и β-адреноблокаторами.

Применение диуретиков. Диуретики применяют для уменьшения (в идеале — устранения) и предупреждения задержки жидкости в организме вне зависимости от того, нарушена сократительная способность миокарда или нет. Оптimalен ежедневный прием препаратов. Для поддержания правильного баланса жидкости при длительном лечении ХСН необходимо ежедневно определять массу тела, которая в первую очередь реагирует на задержку жидкости. При декомпенсации эффективность лечения можно оценивать по диурезу, который должен увеличиться в 1,5–2 раза (1,5–2 л мочи).

Подход к выбору диуретиков и их дозы при ХСН представлен в табл. 10.46. У больных ХСН I ФК по NYHA и ХСН II ФК, не имею-

щих признаков задержки жидкости, диуретики не требуются. При ХСН II ФК с признаками застоя показаны тиазидные диуретики; петлевые применяются только при неэффективности тиазидных. При ХСН III ФК используются петлевые (тиазидные) диуретики в сочетании с малыми дозами спиронолактона, при ХСН IV ФК — петлевые диуретики (иногда сочетание двух) в сочетании с тиазидными диуретиками и антагонистами альдостерона.

Для уменьшения риска возникновения гипокалиемии тиазидные и нетиазидные диуретики комбинируют с калийсберегающими средствами.

При наличии выраженного отеочного синдрома применяют мощные петлевые диуретики. Накопление жидкости в брюшной и плевральной полости, перикардальной сумке свидетельствует о наличии вторичного гиперальдостеронизма, поэтому в таких случаях фуросемид целесообразно сочетать со спиронолактоном (150–200 мг/сут). Повышение уровня альдостерона сопровождается задержкой натрия и воды и ведет к увеличению синтеза коллагена в миокарде с нарушением диастолических свойств левого желудочка. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что альдостерон оказывает

Таблица 10.46

Дифференцированное назначение диуретиков при ХСН (по рекомендациям ВНОК и Общества специалистов по сердечной недостаточности, с дополнениями)

Диуретики		Показание	Начальная доза	Максимальная доза
Тиазидные (если клиренс креатинина > 30 мл/мин)	Гидрохлоротиазид	ХСН II–III ФК.	25 мг 1–2 раза в сутки	200 мг
	Индапамид	ХСН II ФК	2,5 мг (1,5 мг для ретардированной формы) 1 раз в сутки	5 мг (4,5 мг для ретардированной формы) 1 раз в сутки
	Хлорталидон	ХСН II ФК (СКФ > 30 мл/мин)	1,25 мг 1 раз в сутки	100 мг
Петлевые (если клиренс креатинина > 5 мл/мин)	Фуросемид	ХСН II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	20 мг 1–2 раза в сутки	600 мг
	Буметанид		0,5 мг 1–2 раза в сутки	10 мг
	Этакриновая кислота		25 мг 1–2 раза в сутки	200 мг
	Торасемид		10 мг 1 раз в сутки	200 мг
Калийсберегающие	Спиронолактон	Декомпенсация ХСН (совместно с петлевыми диуретиками)	50 мг 2 раза в сутки	300 мг
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид	Легочно-сердечная недостаточность, апноэ во сне, алкалоз	250 мг 1 раз в сутки, 3–4 сут с перерывами 10–14 сут	750 мг

вазоконстрикторное действие. При высоком уровне альдостерона смертность больных с застойной сердечной недостаточностью в течение 6 мес. достоверно повышается. Одной из причин гиперальдостеронизма при сердечной недостаточности является активная диуретическая терапия, которая вызывает повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Лечение ИАПФ приводит к снижению уровня АП в крови, но в меньшей степени влияет (или совсем не влияет) на содержание альдостерона. Наиболее изученным антагонистом альдостерона является спиронолактон, применение которого даже в умеренных дозах (75–100 мг/сут) при тяжелой сердечной недостаточности позволяет преодолеть рефрактерность к петлевым диуретикам. Кроме того, для уменьшения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы всем больным с тяжелой ХСН (III–IV функционального классов по NYHA) показано добавление спиронолактона к ИАПФ и β -адреноблокаторам в достаточно низкой с точки зрения мочегонного эффекта дозе — 12,5–50 мг/сут. Очевидно, этот подход возможен лишь в отсутствие гиперкалиемии и выраженной почечной недостаточности, а терапию следует проводить под регулярным контролем уровня калия в крови и показателей функции почек. Важно учитывать, что активная мочегонная терапия может осложниться обезвоживанием, гипокалиемией и гипонатриемией, поэтому по мере улучшения состояния больного диуретики следует применять в меньшей дозе. У некоторых больных наблюдается резистентность к диуретическим средствам, которая может быть обусловлена изменениями их фармакодинамики и фармакокинетики (табл. 10.47).

Частота рефрактерности к диуретикам увеличивается по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Иногда даже значительное увеличение дозы петлевых диуретиков не позволяет добиться существенного мочегонного эффекта. В таких случаях больным необходимо назначать постельный или полупостельный режим и пересмотреть проводимую терапию: перевод на парентеральное введение сердечных гликозидов и диуретиков, добавление высоких доз спиронолактона (доза его может достигать

250–300 мг/сут). Следует учитывать, что внутривенная инфузия фуросемида эффективнее, чем болюсное введение высоких доз. В наиболее тяжелых случаях проводят ультрафильтрацию, которая дает возможность удалить до нескольких литров жидкости из организма.

Таблица 10.47

**Механизм резистентности
к сильнодействующим мочегонным
препаратам и способы ее преодоления**

Клиническая ситуация	Причина	Пути преодоления
Лечение НПВС	Блокада гемодинамического влияния простагландинов	Более частый прием препарата
Почечная недостаточность	Снижение числа действующих нефронов	Увеличение дозы препарата; комбинированная терапия
Нефротический синдром	Связывание диуретика с белком мочи	Увеличение дозы препарата, частый прием малых доз или внутривенное введение; комбинированная терапия
Цирроз печени	Изменение фармакодинамики или реакции (механизм неизвестен)	Увеличение дозы, частый прием малых доз; комбинированная терапия
ХСН	Неполная и замедленная абсорбция, изменение фармакодинамики или реакции (механизм неизвестен)	Увеличение дозы и кратности приема; внутривенное применение, внутривенная инфузия; комбинированная терапия

При правильном применении диуретиков побочные реакции наблюдаются довольно редко. В основном они связаны с непосредственным действием препаратов на электролитный баланс.

Наиболее частым осложнением терапии фуросемидом, этакриновой кислотой и тиазидными диуретиками является гипокалиемия, которая сопровождается мышечной слабостью, анорексией, характерными изменениями на ЭКГ (снижение сегмента ST и амплитуды зубца T). Риск развития гипокалиемии выше у больных пожилого возраста, а также при применении диуретиков

в больших дозах. Для коррекции уровня калия в крови используют калийсберегающие препараты. Диуретики могут вызывать и другие нарушения электролитного обмена (гипомагниемия, гипонатриемия) и обмена веществ (гиперурикемия, гипергликемия, гипертриглицеридемия).

Все больше внимания уделяют дефициту магния при лечении мочегонными. При этом уровень магниемии менее 0,8 ммоль/л может стимулировать развитие желудочковой экстрасистолии и тахикардии, мерцания предсердий и суправентрикулярной тахикардии, спазма коронарных артерий, повышенной чувствительности к гликозидам, распространение инфаркта миокарда, изменение проводимости и реполяризации на ЭКГ. Обычно гипомагниемия сочетается с гипокалиемией и гипохлоремическим метаболическим алкалозом. Поэтому стремятся указанные дефициты восполнять хлоридами магния и калия. Начинать лечение целесообразно с внутривенного введения магния в дозе 1 г с последующим приемом магния хлорида внутрь в дозе 6–8 г/сут.

Часто возникает также гипонатриемия (натрий сыворотки менее 135–120 ммоль/л). В случае более тяжелого дефицита иногда вводят натрия хлорид внутрь.

Лечение калийсберегающими диуретиками обычно осложняется гиперкалиемией, которая может привести к асистолии. Особенно высок риск развития гиперкалиемии при наличии ХПН.

10.4.4. Сердечные гликозиды

Свойства сердечных гликозидов еще в 1785 г. описал Уайтеринг, который рекомендовал назначать их при отеках, однако широкое применение при сердечной недостаточности гликозиды нашли только в середине XX в.

Общая фармакодинамика. Сердечные гликозиды повышают сократимость миокарда, замедляют предсердно-желудочковую проводимость, снижают ЧСС, увеличивают возбудимость сердечной мышцы. Кроме того, препараты оказывают сосудосуживающее и прямое диуретическое действие, не играющее существенной клинической роли.

Повышение силы сердечных сокращений (положительный инотропный эффект) приво-

дит к увеличению минутного объема сердца, уменьшению его размера, давления в полостях и объема циркулирующей крови, увеличению диуреза и уменьшению или ликвидации отеков. Этот эффект не зависит от влияния сердечных гликозидов на сердечный ритм, высвобождение или усиление действия катехоламинов. Повышение силы и скорости сокращений сердца происходит без увеличения потребности миокарда в кислороде.

Сердечные гликозиды в равной степени повышают сократимость миокарда при сердечной недостаточности и ее отсутствии. Однако применение сердечных гликозидов у здоровых лиц не сопровождается повышением минутного объема сердца, так как величина его определяется не только силой сердечных сокращений, но и их частотой, величиной пред- и постнагрузки. Рефлекторные изменения последних препятствуют заметному повышению сердечного выброса при усилении сократимости сердца.

Действие сердечных гликозидов на сократимость, возбудимость, проводимость и автоматизм сердечной мышцы объясняется подавлением Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы, приводящим к накоплению ионов Ca^{2+} в клетках, и увеличением активности блуждающего нерва (табл. 10.48). Степень угнетения фермента зависит от дозы сердечных гликозидов и индивидуальной чувствительности тканей к ним. Повышение возбудимости и автоматизма может проявляться желудочковой экстрасистолией и тахиаритмией. Сердечные гликозиды увеличивают рефрактерный период в предсердно-желудочковом узле и пучке, что приводит к нарушению предсердно-желудочковой проводимости (уменьшение ЧСС при наджелудочковой тахикардии, увеличение интервала $P-Q$ при синусовом ритме, иногда полная поперечная блокада).

Сердечные гликозиды вызывают сужение артериол и венул, которое объясняется прямым миотропным действием препаратов и стимуляцией α -адренорецепторов гладких мышц. В ряде случаев вазоспастическое действие сопровождается повышением АД, что необходимо учитывать при парентеральном введении сердечных гликозидов, например при остром инфаркте миокарда, когда транзиторное повышение ОПСС

Таблица 10.48

**Влияние сердечных гликозидов
на электрофизиологические свойства сердца**

Свойство	Эффект
Автоматизм	
синусно-предсердного узла	↔ или ↓ (↑ после введения атропина или приема токсических доз)
волокон Пуркинье	↑
Возбудимость	
предсердий	↔ (↓ при интоксикации дигиталисом)
предсердно-желудочкового узла	Варьирует (↑ при интоксикации дигиталисом)
волокон Пуркинье	↑ (при интоксикации дигиталисом)
Мембранная возбудимость	
предсердий	Варьирует при интоксикации дигиталисом; ↓ после введения атропина
желудочков	↓ (при интоксикации дигиталисом)
волокон Пуркинье	↓ (при интоксикации дигиталисом)
Скорость проведения возбуждения	
в предсердиях, желудочках	Умеренное повышение
в предсердно-желудочковом узле	↓
в волокнах Пуркинье	↓
Эффективный рефрактерный период	
предсердий	↓ (↑ после введения атропина)
желудочков	↓
предсердно-желудочкового узла	↑
волокон Пуркинье	↑ (↓ при интоксикации дигиталисом)

Примечание: ↑ — повышение; ↓ — снижение; ↔ — без изменений.

и АД может оказаться нежелательным. Этого эффекта можно избежать при медленном (в течение 15 мин) внутривенном введении препарата. При сердечной недостаточности вместо вазоконстрикции сердечные гликозиды вызывают генерализованную дилатацию сосудов в результате рефлекторного ослабления симпатической

активности. Сердечные гликозиды оказывают прямое действие на канальцевую реабсорбцию натрия, что также связано с подавлением Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы. Однако в терапевтических дозах этот эффект сердечных гликозидов проявляется слабо и не имеет существенного клинического значения. Увеличение диуреза при применении сердечных гликозидов скорее объясняется улучшением почечной гемодинамики вследствие повышения минутного объема сердца.

Общая фармакокинетика. Сердечные гликозиды представляют собой соединения агликона (состоит из стероидного ядра с насыщенным лактоновым кольцом) с одной или несколькими молекулами сахара. Химическая структура агликонов (генинов) сходна с таковой желчных кислот и стероидов. Различия фармакокинетики сердечных гликозидов определяются количеством и положением гидроксильных групп, степенью насыщенности лактонового кольца, полярностью молекул, свойствами сахаристой части (гликона).

Неполярные жирорастворимые сердечные гликозиды (дигитоксин, дигоксин, целанид) хорошо всасываются в кишечнике, оказывают длительное действие и выводятся с желчью. Полярные сердечные гликозиды (строфантин, коргликон) лучше растворяются в воде. Они плохо всасываются в кишечнике и выводятся с мочой. Вводить их следует парентерально. Действие полярных сердечных гликозидов менее продолжительное. Продолжительность действия препаратов зависит от прочности их связи с белком плазмы и способности накапливаться в организме (кумуляции). Различают препараты длительного, средней продолжительности и короткого действия (табл. 10.49).

Таблица 10.49

Продолжительность действия сердечных гликозидов и их всасываемость в ЖКТ

Продолжительность действия (дни)		
длительная	средняя	короткая
Дигитоксин (14–21)	Целанид (5–8)	Строфантин (2–3)
	Дигоксин (5–8)	Коргликон (2–3)
Хорошо всасываются из ЖКТ; способны к кумуляции		Плохо всасываются из ЖКТ; не кумулируются

Лекарственные средства. *Дигитоксин* из ЖКТ всасывается практически полностью (90–100%), поэтому концентрация его в плазме в 15–20 раз превышает таковую после приема такой же дозы дигоксина. Дигитоксин — наиболее длительно действующий препарат из группы сердечных гликозидов. Он на 97% связывается с белком плазмы, что определяет длительную циркуляцию его в крови и высокую способность к кумуляции. Биотрансформация препарата происходит в основном в печени. 75% введенного дигитоксина выводятся с мочой, 25% — с желчью.

Действие дигитоксина начинается через 0,5–2 ч после внутривенного введения и через 4–5 ч после приема внутрь. Максимальный эффект после внутривенного введения препарата наступает через 4–8 ч, а после приема внутрь — через 7–10 ч. Терапевтическая концентрация в плазме составляет 14–26 нг/мл, токсическая — более 34 нг/мл. $T_{1/2}$ препарата колеблется от 4 до 7 дней и не зависит от функции почек. При постепенной дигитализации стабильный уровень концентрации препарата наступает через 3–4 нед.

Дигоксин всасывается в основном в тонкой кишке (6–85%). Только 20–25% дигоксина находятся в плазме в связанном с белком состоянии. $T_{1/2}$ препарата составляет 36–48 ч. В среднем ежедневно выводится $1/3$ принятой дозы. 80% препарата выводятся с мочой в неизменном виде. Выведение препарата пропорционально клубочковой фильтрации.

Действие дигоксина после внутривенного введения начинается через 15–30 мин, после приема внутрь — через 2–3 ч. Максимум эффекта отмечается через 2–5 ч после внутривенного введения и через 4–6 ч после приема внутрь. Терапевтическая концентрация дигоксина в плазме крови 0,8–1,6 нг/мл, токсическая — более 2–2,4 нг/мл. Новорожденные и дети лучше переносят большие дозы дигоксина в пересчете на единицу массы или поверхности тела, чем взрослые. При расчете разовой дозы необходимо учитывать не общую массу тела, а только мышечную массу, так как препарат мало накапливается в жировой ткани. Стабильная концентрация дигоксина при медленной дигитализации достигается в течение 7 дней.

Целанид по химической структуре сходен с дигоксином и обладает аналогичными фармакокинетическими свойствами ($T_{1/2}$, путь выведения, степень кумуляции). Целанид несколько хуже, чем дигоксин, всасывается из кишечника, а при внутривенном введении действие его начинается раньше.

Строфантин К хорошо растворим в воде. Применяется только парентерально. Строфантин К быстро выводится почками и не накапливается в организме. Препарат мало влияет на предсердно-желудочковую проводимость и ЧСС. Действие строфантина К начинается через 2–10 мин, достигая максимума через 0,5–2 ч. Строфантин К назначают по 0,5 мг 1–2 раза в сутки в 10–20 мл 5–20% раствора глюкозы или физиологического раствора.

Коргликон по характеру действия близок к строфантину К. Эффект его наступает через 5–10 мин, достигая максимума через 0,5–2 ч. Действие препарата несколько более продолжительное, чем строфантина. Коргликон назначают по 1 мл 0,06% раствора в 10–20 мл 20% раствора глюкозы 2 раза в сутки.

Показания. Сердечные гликозиды применяются при ХСН, обусловленной нарушением сократимости миокарда (дилатационная кардиомиопатия, атеросклеротический кардиосклероз и др.), а также для урежения сердечного ритма при мерцании и трепетании предсердий, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Препараты малоэффективны или неэффективны, если сердечная недостаточность протекает с высоким минутным объемом сердца (гипертиреоз, анемия) или обусловлена нарушением диастолической функции желудочков. У абсолютного большинства больных в настоящее время используют дигоксин.

Противопоказания. Сердечные гликозиды противопоказаны при выраженной брадикардии, предсердно-желудочковой блокаде различной степени, нестабильной стенокардии. Их нежелательно применять при остром инфаркте миокарда.

Применение и подбор адекватных доз. Существует два вида дигитализации: быстрая (первоначальное назначение нагрузочных доз НД и последующий переход на под-

держивающие дозы) и медленная (применение поддерживающих доз с самого начала). Быструю дигитализацию используют редко, преимущественно у больных с суправентрикулярными тахиаритмиями, когда необходимо добиться скорейшего урежения ритма сердца, а другие, более эффективные и быстродействующие препараты (в частности, β -адреноблокаторы) противопоказаны. Обычно при ХСН применяют медленную дигитализацию.

В клинической практике нагрузочную дигитализацию дигоксином можно проводить, начиная в 1–2-й день лечения по 0,25 мг (1 таблетка) 4–5 раз в сутки через равные промежутки времени, в последующие дни — по 0,125–0,25 мг/сут длительно в виде поддерживающей дозы. Подбор индивидуальной поддерживающей дозы проводят под контролем динамики клинических проявлений и ЭКГ (признаки интоксикации см. ниже). При этом учитывают массу тела больного и функцию почек (выведение дигоксина осуществляется в основном почками, поэтому при почечной недостаточности дозу его следует снизить по крайней мере вдвое). Возможно проведение так называемой нагрузочной постепенной дигитализации, когда дигоксин назначают по 0,25 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней с последующим переходом на поддерживающую дозу 0,125–0,25 мг.

Взаимодействие. Инотропное действие сердечных гликозидов усиливают адреномиметики (изопреналин, норэпинефрин, эпинефрин), а аритмогенное действие устраняют антиаритмические препараты I (хинидин, прокаинамид) и II (лидокаин, фенитоин) группы.

Взаимодействие с другими препаратами приводит к ослаблению основного действия сердечных гликозидов либо к усилению их токсического эффекта:

- 1) уменьшение всасывания сердечных гликозидов вызывают антациды (усиление моторики ЖКТ) и гиполипидемические средства (холестирамин);
- 2) повышение всасывания наблюдается под действием антихолинергических средств, ослабляющих перистальтику кишечника (атропин);

- 3) брадикардия нарастает при одновременном приеме β -адреноблокаторов, резерпина, хинидина, верапамила;
- 4) предсердно-желудочковая проводимость в большей мере замедляется под действием β -адреноблокаторов, хинидина и других антиаритмических препаратов I группы;
- 5) усиление аритмогенных свойств возможно при взаимодействии с диуретиками, β -адреномиметиками, резерпином, клонидином, антагонистами кальция.

Токсические эффекты. Интоксикация сердечными гликозидами проявляется изменениями со стороны ЖКТ (боль в животе, анорексия, тошнота, рвота), ЦНС (головная боль, утомляемость, беспокойство, бессонница, апатия и т. д.), зрительных функций (выпадение полей зрения, фотофобия, нарушение цветового восприятия, видение движущихся точек, светящихся ободков и т. д.), сердечного ритма и проводимости. На ЭКГ во время использования сердечных гликозидов может появляться корытообразная депрессия сегмента *ST*. Риск интоксикации сердечными гликозидами повышается при гипокалиемии.

У 30 % больных первым и единственным проявлением дигиталисной интоксикации оказываются нарушения ритма и проводимости. Сердечные гликозиды вызывают практически любые аритмии, в том числе желудочковую экстрасистолию, наджелудочковую и желудочковую тахикардию, мерцание предсердий, фибрилляцию желудочков. Нередко у больного наблюдается несколько видов аритмий одновременно.

Лечение дигиталисной интоксикации. При появлении первых признаков дигиталисной интоксикации (брадикардия, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ, тошнота и т. д.) сердечные гликозиды следует отменить или на время уменьшить их дозу. В ряде случаев, например при наличии предсердно-желудочковой блокады I степени или брадисистолической формы мерцания предсердий, дополнительного лечения не требуется. При частой желудочковой экстрасистолии и пароксизмах тахиаритмий назначают препараты калия внутривенно. Следует

учитывать, что уровень калия в крови не всегда отражает его содержание внутри клеток, поэтому препараты калия применяют и в отсутствие гипокалиемии. Они противопоказаны при нарушении предсердно-желудочковой проводимости и ХПН.

Наиболее эффективными и безопасными препаратами в лечении желудочковых аритмий при дигиталисной интоксикации считают дифенилгидантоин (100 мг внутривенно медленно, затем по 100 мг 4–6 раз в сутки внутрь) и лидокаин (100 мг внутривенно в виде болюса). Первый не только оказывает антиаритмическое действие, но и улучшает предсердно-желудочковую проводимость. При наджелудочковых аритмиях применяют β -адреноблокаторы, при предсердно-желудочковой блокаде II–III степени — атропин (0,5–1 мг внутривенно). Электроимпульсная терапия при интоксикации сердечными гликозидами малоэффективна и может приводить к тяжелым осложнениям.

Для устранения дигиталисной интоксикации в последние годы применяют антитела к сердечным гликозидам.

Проблемы применения сердечных гликозидов. При некоторых состояниях изменяется фармакокинетика и фармакодинамика сердечных гликозидов. Снижение клубочковой фильтрации вызывает замедление выведения дигоксина: в результате его концентрация в плазме превышает терапевтическую. В то же время наличие почечной недостаточности не отражается на выведении дигитоксина. Дозу дигоксина при ХПН следует снизить. Перитонеальный диализ и гемодиализ существенно не влияют на выведение сердечных гликозидов, но могут снижать уровень калия в организме, способствуя проявлению аритмогенного действия сердечных гликозидов.

При гипертиреозе концентрация сердечных гликозидов в крови снижается в результате повышенной их биотрансформации. При гипотиреозе наблюдаются обратные изменения.

У пожилых лиц повышается чувствительность к сердечным гликозидам. Увеличению их концентрации в крови способствует снижение клубочковой фильтрации и уменьшение мышеч-

ной массы (основное депо сердечных гликозидов). При лечении больных пожилого возраста сердечные гликозиды следует применять осторожно в небольшой дозе. Чувствительность к сердечным гликозидам повышается также при гипоксии на фоне заболеваний легких.

На протяжении десятилетий сердечные гликозиды наряду с диуретиками были по сути единственными средствами, которые позволяли облегчить жизнь больным ХСН. Однако в последнее время высказывается сомнение в необходимости постоянного приема сердечных гликозидов при ХСН (следует подчеркнуть, что речь идет именно о длительной терапии), учитывая прежде всего высокую частоту дигиталисной интоксикации, риск которой увеличивает гипокалиемия на фоне диуретической терапии. Было бы неправильным ограничивать показания к назначению сердечных гликозидов только тахисистолической формой мерцания предсердий, несмотря на отсутствие достоверных сведений о выживаемости больных ХСН. Многоцентровые плацебо-контролируемые исследования, проведенные в последние годы, показали, что прекращение приема сердечных гликозидов у больных, получавших их в сочетании с диуретиками (исследование PROVED) или диуретиками/ИАПФ (RADIANCE), ведет к развитию декомпенсации сердечной деятельности. В исследовании CADS было сопоставлено влияние дигоксина и каптоприла на течение заболевания и качество жизни у больных умеренной сердечной недостаточностью (II функциональный класс). Лечение дигоксином привело к значительному улучшению состояния больных и качества их жизни. Причем к концу первого года эффект дигоксина существенно превышал таковой каптоприла, и лишь через 2 года состояние больных двух групп улучшилось в одинаковой степени.

Сердечные гликозиды показаны далеко не всем больным с сердечной недостаточностью.

Состояния, при которых нецелесообразно применение сердечных гликозидов:

- нарушение диастолического наполнения левого желудочка;
- митральный стеноз (без мерцательной аритмии);

- амилоидоз сердца и другие рестриктивные поражения миокарда;
- гипертрофия левого желудочка без выраженной дилатации (в частности, при артериальной гипертензии);
- сердечная недостаточность с высоким выбросом;
- тиреотоксикоз;
- анемия;
- болезнь Педжета;
- бери-бери;
- легочное сердце.

При указанных состояниях нарушения кровообращения не связаны со снижением сократимости миокарда, поэтому применение средств, повышающих инотропную функцию сердца, не имеет смысла или опасно, как, например, при амилоидозе сердца. Спорной представляется также целесообразность лечения сердечными гликозидами легочного сердца, так как они не влияют на давление в легочной артерии.

Несмотря на определенные недостатки, сердечные гликозиды сохраняют место в лечении ХСН и используются для симптоматической терапии у больных с сократительной дисфункцией миокарда левого желудочка и тяжелыми проявлениями заболевания (III–IV функциональный класс по NYHA). Если сердечная недостаточность не связана со снижением инотропной функции сердца, применение сердечных гликозидов не имеет смысла и даже вредно.

10.4.5. Негликозидные средства, оказывающие положительное инотропное действие

Помимо достаточно высоких доз сердечных гликозидов, положительное инотропное действие оказывают ингибиторы фосфодиэстеразы и β_1 -адреномиметики. Эти лекарственные средства применяют на протяжении короткого периода времени при острой сердечной недостаточности или при выраженной декомпенсации ХСН с низкой ФВ левого желудочка, рефрактерной к стандартному лечению. Ингибиторы фосфодиэстеразы препятствуют разрушению цАМФ и тем самым способствуют накоплению кальция внутри клеток. Благоприятный эффект их при сердечной недостаточности объясняется

усилением сокращений сердца и расширением периферических сосудов. Сердечную фосфодиэстеразу ингибируют амринон, милринон, эноксимон и др. Действие их сходно с таковым теofilлина. Эти препараты отличаются друг от друга по своему хронотропному и экстракардиальному действию. Сочетание инотропного действия с уменьшением пред- и постнагрузки объясняет увеличение сердечного выброса при сердечной недостаточности без повышения потребления миокардом кислорода.

Эноксимон применяют внутривенно (2–4 мг/кг) и внутрь (200–400 мг/сут). Максимальный эффект наступает через 30 мин после внутривенного введения и через 2 ч после приема препарата внутрь и сохраняется в течение 4 ч. Отмечена прямая корреляция между концентрацией эноксимона и его метаболитов в крови, дозой препарата и гемодинамическим эффектом. Показан при тяжелой декомпенсированной сердечной недостаточности.

β_1 -адреномиметики (добутамин и др.) оказывают положительное инотропное действие и умеренно повышают ЧСС. Применяют внутривенно при острой сердечной недостаточности. Попытки лечения β_1 -адреномиметиками ХСН оказались малоуспешными из-за быстрого снижения их эффекта.

Длительное лечение как β_1 -адреномиметиком, так и ингибитором фосфодиэстеразы оказывало неблагоприятное влияние на смертность больных сердечной недостаточностью. Полученные данные заставляют с осторожностью подходить к назначению больным ХСН средств, оказывающих положительное инотропное действие. Эти препараты можно считать средствами выбора краткосрочного лечения в тяжелых случаях, связанных с нарушенной сократимостью левого желудочка, в то время как их широкое применение при ХСН не оправдано. Наиболее вероятной причиной увеличения смертности больных считают аритмогенный эффект инотропных препаратов, а также дополнительное повреждение миокарда, связанное, в частности, с повышением уровня кальция внутри клеток.

Левосимендан — новый негликозидный кардиотонический препарат, повышает чувствительность сократительных белков кардиомиоцитов к

Ca^{2+} без увеличения его внутриклеточного содержания, открывает АТФ-зависимые K^+ -каналы в гладких мышцах сосудов. Оказывает вазодилатирующее действие в венозном и артериальном русле (включая коронарные артерии), не вызывает нарушения расслабления миокарда. Имеет активный метаболит, обеспечивающий сохранение эффекта в течение нескольких суток.

Фармакокинетика. Левосимендан обладает линейной фармакокинетикой. Препарат характеризуется быстрым распределением и достаточно быстрой элиминацией. При продолжающейся внутривенной инфузии устойчивая концентрация достигается в пределах 4 ч, при предварительном использовании нагрузочных доз — в пределах 2 ч. Связь с белками плазмы крови у левосимендана составляет 97–98%, у активного метаболита — 40%. Препарат полностью метаболизируется. Около 5% введенной дозы метаболизируются в тонком кишечнике с последующим образованием активного метаболита. У большинства больных активный метаболит появляется через 24 ч после начала непрерывной внутривенной инфузии левосимендана, его концентрация продолжает нарастать после прекращения введения препарата, достигая максимума через 1–4 сут. $T_{1/2}$ левосимендана составляет около 1 ч, его активного метаболита — примерно 75–80 ч. Согласно имеющимся данным, при умеренной и тяжелой сердечной недостаточности фармакокинетика левосимендана существенно не меняется.

Левосимендан применяют при недостаточной эффективности обычных способов лечения острой левожелудочковой недостаточности (выраженного застоя и отека легких), связанной с сократительной дисфункцией левого желудочка).

Препарат вводят внутривенно в 5% растворе глюкозы. Начальная доза составляет 12–24 мкг/кг в течение 10 мин, однако, если нет необходимости в быстром наступлении эффекта, при невысоком АД и опасениях в отношении возникновения аритмий размер болюса можно уменьшить до 6 мкг/кг или начать введение препарата в поддерживающей дозе. В дальнейшем препарат вводят в дозе 0,1 мкг/кг/мин в течение 6 ч (при остром инфаркте миокарда) — 24 ч (при острой деком-

пенсации ХСН). Реакцию на лечение оценивают через 30–60 мин, при необходимости дозу можно уменьшить до 0,05 мкг/кг/мин или увеличить до 0,2 мкг/кг/мин. До начала введения препарата следует устранить гиповолемию и нормализовать уровень калия в крови. В процессе лечения необходимо избегать одновременного использования диуретиков и/или вазодилататоров в высоких дозах. При рефрактерной сердечной недостаточности возможно сочетание левосимендана с добутамином, при систолическом АД менее 90 мм рт. ст. — с вазопрессорами или внутриаортальной баллонной контрпульсацией.

Противопоказания. Гиперчувствительность, механическая обструкция, препятствующая заполнению левого желудочка или выбросу крови из него, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, печеночная недостаточность, систолическое АД < 85 мм рт. ст., выраженная тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пирруэт» в анамнезе; возраст до 18 лет.

10.4.6. Особенности лечения ХСН при различных заболеваниях

ИБС. При лечении ХСН, обусловленной ИБС, необходимо активно воздействовать на основное заболевание. Предупреждение повторных приступов стенокардии и устранение стойких аритмий (особенно тахиаритмий, предсердно-желудочковой блокады) препятствуют прогрессированию сердечной недостаточности. При этом особую роль приобретают β -адреноблокаторы, у ряда больных появляются показания к длительному применению нитратов. При артериальной гипертензии могут быть полезны антагонисты кальция, улучшающие расслабление гипертрофированного левого желудочка (при сниженной фракции выброса левого желудочка возможно применение только амлодипина или фелодипина). Вместе с тем у больных с аневризмой сердца, обширными рубцовыми изменениями, склеротической митральной недостаточностью (отрыв сосочковой мышцы, папиллярная дисфункция), сочетанной бронхолегочной патологией комбинированная фармакотерапия не всегда оказывается достаточно эффективной.

Пороки сердца. У больных с приобретенными пороками сердца основным методом лечения

ХСН является операция — митральная комиссуротомия или протезирование клапанов. Следует своевременно оперировать больных, пока отсутствуют дистрофические изменения внутренних органов, служащие противопоказанием к оперативному вмешательству. Особенно плохо поддается консервативной терапии сердечная недостаточность при аортальных пороках сердца. Основной упор в лечении следует делать на диуретики и вазодилататоры. При митральном стенозе сердечные гликозиды целесообразно назначать лишь при наличии мерцания предсердий для урежения ритма сердца. В других случаях они не оказывают влияния на течение ХСН, так как в левый желудочек в диастолу поступает мало крови.

Легочное сердце. Фармакотерапия при хроническом легочном сердце складывается из мероприятий, направленных на борьбу с бронхолегочной инфекцией, восстановление бронхиальной проходимости, ликвидацию гипоксемии и снижение давления в легочной артерии.

При наличии бронхообструкции широко применяют эуфиллин. Развитие легочного сердца замедляется при регулярном использовании у больных с бронхиальной обструкцией бронходилататоров (β_2 -адреномиметиков) и глюкокортикоидов. При высокой легочной гипертензии проводят оксигенотерапию, однако она неэффективна при первичной легочной гипертензии. Для лечения ХСН используют диуретики (включая высокие дозы спиронолактона) и ИАПФ. Сердечные гликозиды при декомпенсированном легочном сердце малоэффективны и часто дают осложнения, что обусловлено разными причинами (гипоксемия, повышение давления в легочной артерии под влиянием сердечных гликозидов и т. д.).

Кардиомиопатии. Лечение ХСН при кардиомиопатиях имеет существенные особенности.

При дилатационной кардиомиопатии причиной сердечной недостаточности является снижение сократительной способности сердца, при гипертрофической и рестриктивной — нарушение его расслабления в диастолу. Осложняет течение болезни наличие аритмий и тромбоэмболии, требующих профилактики и лечения. Очень часто

нарушения ритма сердца и проводимости при кардиомиопатии не поддаются воздействию антиаритмических средств.

При дилатационной кардиомиопатии ХСН обычно протекает тяжело, что заставляет применять одновременно препараты различных групп. При гипертрофической кардиомиопатии могут оказаться эффективными верапамил и β -адреноблокаторы. Однако на поздних стадиях заболевания в ряде случаев начинает преобладать дилатация левого желудочка, что делает использование верапамила нежелательным. Сердечные гликозиды применять не следует (как и при рестриктивной кардиомиопатии), учитывая отсутствие нарушений сократимости левого желудочка.

Констриктивный перикардит. Консервативное лечение констриктивного перикардита, как правило, неэффективно, поэтому его проводят лишь при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству (обызвествление миокарда, кардиальный цирроз печени с печеночно-клеточной недостаточностью, тромбоэмболические осложнения, кахексия и т. д.). С осторожностью применяют диуретики и вазодилататоры. Сердечные гликозиды обычно не влияют на течение ХСН, хотя при наличии мерцательной аритмии вызывают уменьшение ЧСС. Обязательно используют возможности специфической этиотропной терапии перикардита (противотуберкулезные средства и т. д.).

ХСН с сохраненной ФВ левого желудочка. Методов лечения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, способных заметно повлиять на прогноз заболевания, пока не разработано. Для уменьшения симптомов у данной категории больных рекомендуется адекватно лечить АГ и стенокардию, устранять задержку жидкости (застой в легких, отеки) с помощью диуретиков, избегать тахикардии (в том числе при сохраняющейся ФП или ТП). Не исключена также польза от сохранения синусового ритма у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП или ТП. Основные из рекомендуемых ЛС — β -адреноблокаторы, ИАПФ и БРА II. Для снижения АД и поддержания нормосистолии возможно также использование БКК, урежающих ЧСС.

10.5. ОТЕК ЛЕГКИХ

Отек легких (ОЛ) — одно из проявлений острой сердечной недостаточности, причинами которой могут быть тяжелые заболевания сердца (острое повреждение миокарда, нарушения внутрисердечной гемодинамики), нарушения ритма и проводимости (пароксизмальные тахикардии, предсердно-желудочковая блокада), резкое повышение постнагрузки (гипертонический криз), увеличение объема циркулирующей крови (уменьшение выведения жидкости при нарушенной функции почек). ОЛ — критическое состояние, требующее интенсивных лечебных мероприятий.

При ОЛ происходит пропитывание их тканями жидкими компонентами крови, сначала в интерстиции (интерстициальный ОЛ), а позднее в альвеолах, образуя стойкую пену (альвеолярный ОЛ). Переход от интерстициального к альвеолярному ОЛ иногда происходит быстро, поэтому меры должны быть приняты уже на стадии интерстициального ОЛ. В ряде случаев он не сопровождается субъективно нехваткой воздуха и другими признаками, в связи с чем всем больным с инфарктом миокарда или симптомами сердечной недостаточности рекомендуется проводить рентгенографию грудной клетки. Непосредственная причина ОЛ — повышение гидростатического давления в капиллярах легких. Этому способствуют снижение сократительной способности левого желудочка, увеличение его жесткости, нарушение согласованного сокращения предсердий и желудочков, выраженная митральная регургитация. Когда гидростатическое давление превышает онкотическое (становится более 30 мм рт. ст.), жидкая часть крови начинает проникать в интерстициальное пространство.

Лечение ОЛ направлено на уменьшение кровенаполнения малого круга кровообращения и предупреждение пропотевания жидкой части крови в альвеолы. С этой целью используют лекарственные средства, снижающие приток венозной крови к правым отделам сердца (морфин, вазодилататоры, диуретики), увеличивающие отток крови из сосудов легких за счет уменьшения сосудистого сопротивления (вазодилатато-

ры) или повышения сократительной способности миокарда (ингибиторы фосфодиэстеразы, β_1 -адреномиметики). Первый путь (уменьшение венозного возврата) обеспечивает более быстрый терапевтический эффект.

Наркотические анальгетики. Эффективность препаратов этих групп при ОЛ объясняется седативным действием, угнетением дыхательного центра, замедлением сердечного ритма (в результате снижения симпатического тонуса и активации блуждающего нерва) и уменьшением тонуса сосудов. Таким образом, наркотические средства при ОЛ снижают преднагрузку и, в большей степени, постнагрузку сердца. Средство выбора — внутривенное введение морфина.

Морфин — наркотический анальгетик, обладающий выраженным угнетающим влиянием на ЦНС (аналгезирующий, снотворный, седативный эффекты; угнетение центра дыхания, кашлевого рефлекса и т. д.). Он стимулирует центры блуждающего нерва и пусковые зоны рвотного центра. Морфин прямо повышает тонус гладких мышц или за счет освобождения гистамина (увеличение тонуса сфинктеров, снижение перистальтики кишечника, бронхоспазм) уменьшает секрецию поджелудочной железы и выделение желчи. Препарат усиливает кровоток в мозге и сердце. При инфаркте миокарда морфин применяют с осторожностью, так как вызываемые им вазодилатация и брадикардия способны ограничивать сократительную активность миокарда в условиях значительного падения сердечного выброса.

При ОЛ морфин вводят внутривенно. Максимальный эффект наступает в течение 5–15 мин. Препарат быстро распределяется в тканях. Основной путь метаболизма — глюкуронизация и N-деметилирование. Морфин выводится с желчью. Однако большая часть его всасывается в ЖКТ, вновь поступает в печень (энтерогепатическая циркуляция) и затем выводится с мочой. После однократного введения морфин в моче определяется в течение 48 ч. При введении в вену 10 мг морфина начальная концентрация его в сыворотке крови равна 0,06 мкг/мл. В дозе 50–60 мг (концентрация в крови 2 мкг/мл) морфин вызывает угнетение дыхания, что может

потребовать искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

При отеке легких морфин вводят по 3–5 мг (1 мл 1% раствора содержит 10 мг препарата), при необходимости введение повторяют с интервалом 5–15 мин (при отсутствии выраженного угнетения дыхания).

Антагонистом опиоидов является налорфин, который устраняет все эффекты морфина и других наркотических анальгетиков (угнетение дыхания, эйфорию, аналгезию и т. д.).

Диуретики. При отеке легких применяют мощный быстродействующий диуретик фуросемид. При внутривенном введении фуросемида диуретический эффект наступает уже через 5 мин, достигает максимума через 30 мин и продолжается в течение 2 ч. Улучшение состояния наблюдается еще до развития диуретического эффекта, что объясняют венодилатирующим действием препарата. Однократные дозы фуросемида варьируют в широких пределах (от 20 до 160 мг) и зависят от тяжести состояния и эффективности препарата при предыдущих приемах. У больных, не имеющих признаков задержки жидкости в организме (в частности, без ХСН в анамнезе), дозы должны быть невысокими, поскольку чрезмерный диурез в этом случае может вызвать гиповолемию с выраженным снижением АД. Внутривенное введение в дозе более 1 мг/кг может вызывать вазоконстрикцию, что у больных с острой сердечной недостаточностью нежелательно.

Вазодилататоры. Венозные вазодилататоры (нитроглицерин) вызывают уменьшение преднагрузки и снижение давления наполнения левого желудочка, способствуя тем самым уменьшению

венозного застоя в легких. Нитроглицерин часто применяют внутривенно для лечения ОЛ при остром инфаркте миокарда, дилатационной кардиомиопатии и др. При появлении первых признаков ОЛ нитроглицерин дают под язык (0,4–0,5 мг), при необходимости — повторно каждые 10–15 мин. Наиболее эффективно внутривенное капельное введение нитроглицерина (10–20 мг в 100–200 мл 5% раствора глюкозы). При этом систолическое АД следует поддерживать на уровне не менее 100–110 мм рт. ст. Нитроглицерин дает хороший эффект при ОЛ, обусловленном артериальной гипертензией. Если АД при ОЛ снижено (например, при инфаркте миокарда), использование нитроглицерина может оказаться опасным из-за возможного развития выраженной артериальной гипотензии. У больных с гипертонией АД в ответ на введение нитроглицерина изменяется незначительно.

У больных ХСН нитроглицерин, вводимый внутривенно, оказывает положительный эффект на давление заклинивания в легочной артерии и в правом предсердии. Имеется строгая зависимость между концентрацией препарата в крови и степенью гемодинамических сдвигов. У ряда больных максимальный гемодинамический эффект достигается при концентрации 10–15 нг/мл, а у наиболее тяжелых больных — при содержании в крови 40–480 нг/мл, что соответствует скорости инфузии 220–440 мкг/мл.

Большое распространение при лечении ОЛ получил смешанный вазодилататор — нитропруссид натрия, который вызывает как снижение преднагрузки и повышение сердечного выброса, так и снижение преднагрузки и уменьшение давления в легочных капиллярах (табл. 10.50). Ни-

Таблица 10.50

Влияние вазодилататоров на гемодинамические показатели у больных сердечной недостаточностью

Препарат	Доза	Тонус вен	Тонус артерий	ЧСС	АД	Минутный объем сердца	Давление наполнения левого желудочка
Нитропруссид натрия	8–400 мкг/мин	↓↓	↓↓	↔	↓	↑↑	↓↓
Фентоламин	0,1–2 мг/мин	↓	↓↓	↑	↓	↑↑	↓
Нитроглицерин	10–400 мкг/мин	↓↓	↓↓	↔	↓	↑	↓↓

Примечание: ↓ — снижение; ↓↓ — выраженное снижение; ↑ — повышение; ↑↑ — выраженное повышение; ↔ — отсутствие изменений.

тропруссид натрия вводят внутривенно капельно в начальной дозе 20 мкг/мин. Дозу увеличивают на 5 мкг/мин каждые 5 мин до улучшения состояния больного. Систолическое АД должно быть не менее 100 мм рт. ст.

Основным побочным эффектом вазодилаторов является артериальная гипотензия, которая может усилить ишемию миокарда в результате снижения коронарной перфузии и рефлекторной стенокардии (табл. 10.51).

Таблица 10.51

Возможные побочные реакции при парентеральном применении вазодилаторов у больных с острой сердечной недостаточностью

Нитропруссид	Артериальная гипотензия, тошнота, рвота, спутанность сознания, отравление цианидами, тиоцианатами, лактат-ацидоз, гипотиреоз, метгемоглобинемия, гипоксемия
Нитроглицерин	Артериальная гипотензия, тахикардия, головная боль, тошнота, гипоксемия

Ганглиоблокаторы, как правило, применяют в тех случаях, когда ОЛ вызван повышением АД. Однако из-за плохой управляемости и риска развития тяжелой артериальной гипотензии препараты этой группы используют редко. Благоприятное действие ганглиоблокаторов связано с их влиянием на артериальную и венозную часть сосудистого русла. Быстрое и кратковременное действие оказывает арфонад, который позволяет контролировать АД. Препарат вводят капельно (по 250 мг на 150–200 мл 5% раствора глюкозы), скорость введения определяется уровнем АД. Недостатками арфонада, препятствующими его широкому использованию, являются быстрое развитие тахифилаксии, трудности контроля за лечением при высоких концентрациях, необходимость введения значительных количеств жидкости. Помимо арфонада используют также пентамин (0,5–1 мл 5% раствора в 20–40 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы), бензогексоний (0,5–1 мл 2% раствора в 20–40 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы). При введении препаратов не следует допускать снижения АД более чем на $\frac{1}{3}$ от исходного уровня.

Сердечные гликозиды. Применение сердечных гликозидов при остром ОЛ, особенно при инфаркте миокарда, не оправдано. Применение препаратов этой группы можно обсуждать, если необходимо добиться урежения ритма сердца при мерцании или трепетании предсердий, а более эффективные и быстродействующие средства (в частности, β -адреноблокаторы) противопоказаны.

Бронхолитические средства. При наличии бронхоспазма применяют эуфиллин, который помимо бронходилатирующего оказывает прямое стимулирующее действие на миокард, снижает давление в легочной артерии, вызывает уменьшение преднагрузки в результате умеренной вазодилатации. При быстром введении препарата возможна выраженная артериальная гипотензия. Эуфиллин подавляет канальцевую реабсорбцию натрия и увеличивает почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, что приводит к повышению диуреза. Эуфиллин может вызывать нарушения ритма за счет высвобождения эндогенных катехоламинов.

Эуфиллин вводят внутривенно медленно в течение 4–5 мин (10–20 мл 2,4% раствора в 10–20 мл 20–40% раствора глюкозы) или капельно в течение 2–2,5 ч (10–20 мл препарата в 50 мл 5% раствора глюкозы).

Последовательность лечебных мероприятий и выбор препаратов при различных гемодинамических вариантах отека легких. Данные о лечении ОЛ представлены на рис. 10.23.

При ОЛ больному необходимо придать положение сидя или полусидя со спущенными с кровати ногами (если нет выраженной артериальной гипотензии). В таком положении часть крови депонируется в сосудах нижних конечностей и уменьшается венозный возврат к сердцу. Для устранения артериальной гипоксемии и удаления жидкости из легких используется дыхательная поддержка — от оксигенотерапии до интубации трахеи с ИВЛ. Цель лечения — добиться насыщения артериальной крови кислородом 95–98%. Эффективно создание сопротивления выдоху при спонтанном дыхании или механической вентиляции легких.

Пеногасители в настоящее время не применяются. При обильном образовании пены

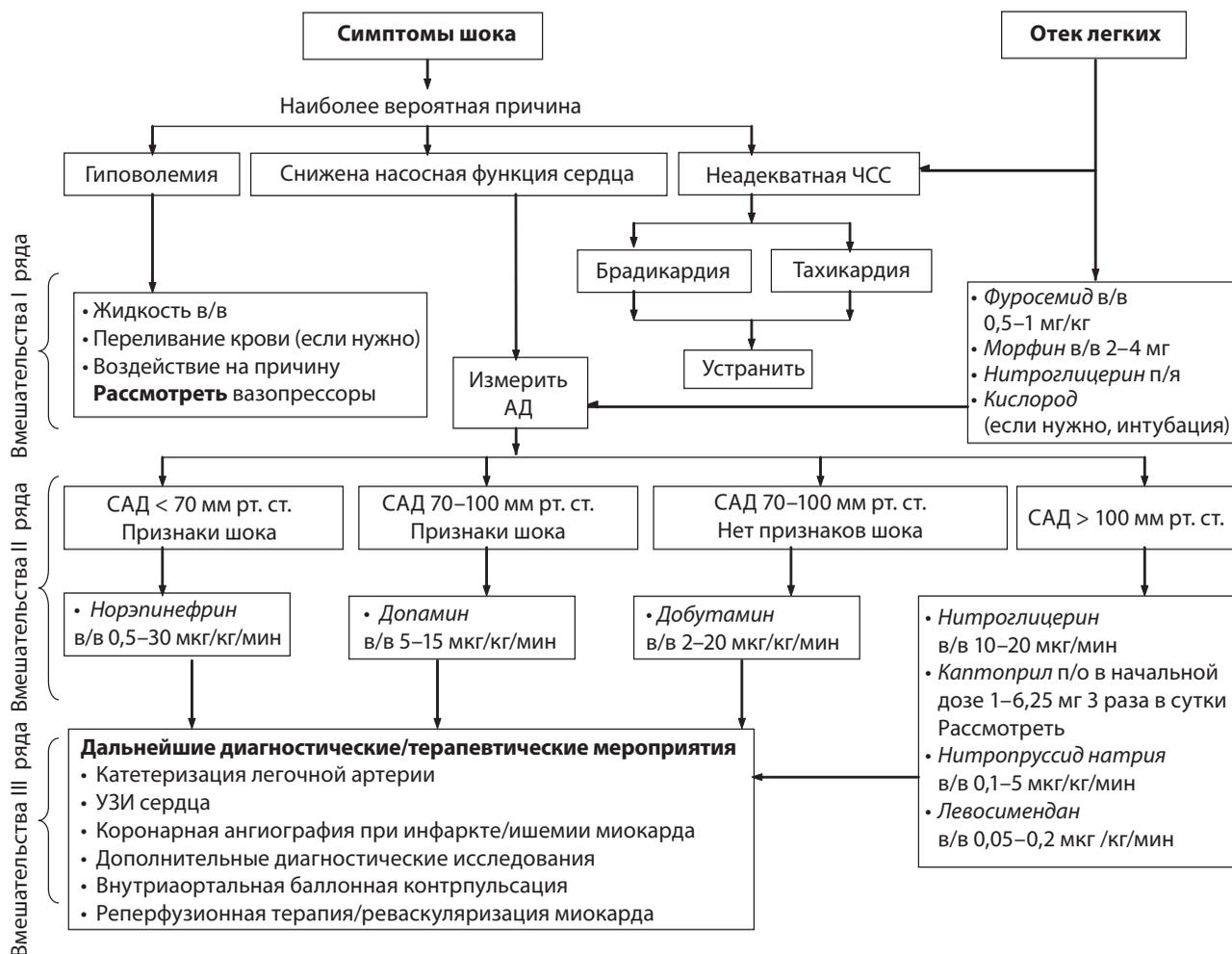


Рис. 10.23. Лечение отека легких и кардиогенного шока

она должна быть механически удалена из верхних дыхательных путей и трахеи с помощью отсоса.

Практически во всех случаях лечение следует начинать с внутривенного введения морфина, который оказывает быстрое седативное действие, устраняет возбуждение, уменьшает одышку, снижая пред- и постнагрузку сердца.

Если в генезе ОЛ может играть роль неадекватная ЧСС, следует предпринять усилия по ее нормализации (устранение тахикардии с помощью электроимпульсной терапии, попытаться уменьшить тахисистолию при хронических суправентрикулярных аритмиях, устранить брадикардию с помощью электрической стимуляции сердца).

Дальнейший выбор препаратов определяется уровнем АД. При высоком АД состояние больного, как правило, быстро улучшается после его нормализации. В таких случаях применяют нитроглицерин или нитропруссид натрия, диуретики (внутривенное введение фуросемида). В отдельных случаях не исключено применение ганглиоблокаторов и α -адреноблокаторов.

Выбор препаратов для лечения отека легких в зависимости от уровня систолического АД. При нормальном АД основой терапии является применение мощных быстродействующих диуретиков, которые уменьшают давление наполнения левого желудочка и разгружают малый круг кровообращения. Сходное действие оказывает нитроглицерин и нитропруссид натрия.

При низком АД вазодилататоры противопоказаны, а диуретики следует применять осторожно в небольших дозах. Для увеличения минутного объема сердца используют кардиотонические лекарственные средства (добутамин), а при крайне низком АД и/или признаках шока — препараты с вазопрессорным эффектом (норэпинефрин). Прогноз при ОЛ, протекающем на фоне артериальной гипотензии, крайне неблагоприятный.

У больных без артериальной гипотензии показанием к короткой инотропной поддержке (добутамин, левосимендан) является сохранение ОЛ после внутривенного введения морфина, фуросемида и применения вазодилататоров (нитроглицерин, нитропруссид натрия).

При недостаточной эффективности медикаментозного лечения стабилизировать состояние больного можно с помощью внутриаортальной баллонной контрпульсации (если нет противопоказаний).

Во всех случаях ОЛ необходимо дальнейшее обследование для выявления причины, лежащей в основе этого осложнения. Устранение причины ОЛ (если это возможно) не только способствует купированию этого осложнения, но может заметно улучшить прогноз. Так, при обострении ИБС показана реперфузионная терапия и/или реваскуляризация миокарда, при дефектах внутрисердечной гемодинамики — скорейшее хирургическое лечение.

10.6. КАРДИОГЕННЫЙ ШОК

Кардиогенный шок чаще всего развивается при обширном инфаркте миокарда в результате снижения сократимости левого желудочка. Кроме того, его причинами могут быть также тахи- и брадиаритмии, нарушение внутрисердечной гемодинамики (разрыв межжелудочковой перегородки и хорд, шаровидный тромб в предсердии), тампонада сердца. Для шока характерно нарушение микроциркуляции, неспособность обеспечить адекватную перфузию тканей, поддерживать метаболизм и функцию клеток. Развивается гипоперфузия органов и генерализованные нарушения регуляции и метаболизма усугубляют их дисфункцию. Характерно также развитие таких осложнений, как ДВС-синд-

ром, острая почечная недостаточность, шоковое легкое. При шоке развиваются артериальная гипотензия (систолическое АД — 80 мм рт. ст. и менее), олигурия (мочи — 20 мл/ч и менее), появляется спутанность сознания и нарушается периферический кровоток (бледность кожи, снижение ее температуры). Важную роль в лечении кардиогенного шока играет воздействие на его причину: электроимпульсная терапия при тахиаритмиях, электрокардиостимуляция при брадиаритмиях, удаление жидкости из полости перикарда при тампонаде сердца, хирургическое лечение при разрывах структур сердца, реперфузионная терапия и/или реваскуляризация миокарда при обострении ИБС. При истинном кардиогенном шоке, обусловленном нарушением сократительной функции сердца, основой лечения является применение средств, оказывающих кардиотоническое и вазопрессорное действие (норэпинефрин, дофамин). Сердечные гликозиды у таких больных неэффективны. При безуспешности медикаментозной терапии прибегают к вспомогательному кровообращению — внутриаортальной баллонной контрпульсации (см. рис. 10.23).

В развитии рефлекторного шока имеет значение нарушение регуляции сосудистого тонуса, которое приводит к депонированию крови и выходу жидкой ее части в интерстициальное пространство. При этом снижается объем циркулирующей крови, приток крови к сердцу и давление наполнения левого желудочка. В таких случаях применяют плазмозаменители (быстрое внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида, реополиглюкин и т. п.). Восстановление объема циркулирующей крови может привести к быстрому исчезновению симптомов шока. Глюкокортикоиды при кардиогенном шоке в настоящее время не применяют.

Симпатомиметические амины воздействуют на α - и β -адренорецепторы сосудов и β -адренорецепторы сердца (табл. 10.52) и вызывают увеличение сократимости миокарда, сужение или расширение сосуда.

Норэпинефрин (гидротартрат норадrenalина) является естественным химическим медиатором α - и β -адренорецепторов. Оказывает сосудосуживающее и выраженное положительное

Таблица 10.52

**Влияние симпатомиметических аминов
на адренергические рецепторы**

Симптоматический агент	Рецепторы		
	сосудов		сердца
	α	β_2	β_1
Норэпинефрин	++++	+	++
Эпинефрин	++++	+	++
Дофамин	++	++	+
Изопротеренол	0	++++	++++

Примечание: «++++» и «++++» — выраженное; «+++» — умеренное; «+» — слабое влияние; 0 — не действует.

инотропное действие. Препарат увеличивает минутный объем сердца и АД. В результате повышения АД улучшается кровоток в коронарных артериях и сосудах головного мозга. При применении препарата в низких дозах на первый план выступают эффекты стимуляции β -адренорецепторов (положительное инотропное действие, тахикардия, повышение автоматизма и возбудимости миокарда), а в больших дозах — стимуляции α -адренорецепторов (вазоконстрикция, брадикардия). Норэпинефрин повышает потребление миокардом кислорода и оказывает аритмогенное действие.

Препарат вводят внутривенно капельно в физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы. Введение и концентрацию норадреналина регулируют в зависимости от уровня систолического АД, которое должно повышаться до 100–110 мм рт. ст. Норэпинефрин нельзя вводить внутримышечно и подкожно, учитывая возможность развития некроза в месте инъекции и трудности дозирования. Средние эффективные дозы норадреналина составляют 4–16 мкг/мин.

Применение норэпинефрина противопоказано при полной предсердно-желудочковой блокаде, фторотановом, циклопропановом, хлороформном наркозе.

Изопротеренол — синтетический катехоламин, избирательно активирующий β -адренорецепторы миокарда и сосудов. Вызывает тахикардию, увеличивает сократимость миокарда и минутный объем сердца, уменьшает давление наполнения желудочков, ОПСС, АД. Изопро-

теренол увеличивает потребность миокарда в кислороде, улучшает предсердно-желудочковую проводимость, снижает почечный кровоток. Препарат применяют при брадиаритмиях и предсердно-желудочковой блокаде (пока не будет налажена электрическая стимуляция сердца) у больных без ИБС.

Изопротеренол вводят внутривенно капельно (0,5–6 мкг/мин) в 5% растворе глюкозы. При увеличении дозы препарата возможно чрезмерное учащение ритма сердца и появление желудочковой экстрасистолии. Аритмии обычно развиваются на фоне гипо- или гиперкалиемии.

Дофамин является биологическим предшественником норадреналина. Стимулирует α - и β -адренорецепторы и специфические дофаминовые рецепторы. Влияние на α -адренорецепторы менее выражено. Дофамин повышает минутный объем сердца в большей степени, чем норадреналин, но в меньшей степени, чем изопротеренол. Препарат также увеличивает АД. Дофамин обладает уникальным по сравнению с другими симпатомиметиками свойством: наряду с мощным инотропным эффектом он оказывает дилатирующее действие на сосуды почек, сердца, мозга и кишечника и улучшает их кровообращение. Положительное инотропное действие препарата определяется избирательной стимуляцией β_1 -адренорецепторов миокарда, а вазодилатация — активацией дофаминовых рецепторов. В больших дозах дофамин (около 0,5 мг/мин) влияет и на α -адренорецепторы сосудов, вызывая вазоконстрикцию и увеличение ОПСС и АД. Минутный объем сердца при этом может даже снизиться.

Перед введением дофамина необходимо восстановление ОЦК, так как на фоне гиповолемии сильнее проявляется его гипотензивное действие. Центральное венозное давление должно быть на уровне 100–150 мм вод. ст., давление заклинивания в легочной артерии — 14–18 мм рт. ст. Дофамин вводят внутривенно инфузионно в 0,9% растворе натрия хлорида. Доза зависит от величины АД и может составлять от 3–5 (когда преимущественно проявляется кардиотоническое действие) до 5–20 мкг/кг/мин (когда прогрессивно нарастает вазоконстрикторное действие). К наиболее частым побочным реакциям дофа-

мина относятся экстрасистолия, тахикардия, стенокардия. Противопоказания к применению: тахиаритмии, феохромоцитомы.

Добутамин — парагидроксibuтиловый аналог изопротеренола, оказывающий прямое стимулирующее действие на β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Добутамин не изменяет почечный кровоток (в отличие от дофамина), однако способен вызывать перераспределение сердечного выброса в пользу миокарда и скелетных мышц. В дозе до 10 мкг/кг/мин вызывает увеличение минутного объема сердца, уменьшение общего и легочного сосудистого сопротивления и давления наполнения левого желудочка. Оказывает менее выраженное аритмогенное действие, чем дофамин (табл. 10.53).

Таблица 10.53

Сравнительная характеристика гемодинамических эффектов добутамина и дофамина у больных с острой сердечной недостаточностью

Препарат	Минутный объем сердца	АД	Давление наполнения левого желудочка	ЧСС	ОПСС
Добутамин	↑↑	↔	↓↔	↓↔	↓↔
Дофамин	↑↑	↑	↑	↑	↓↔

Добутамин и дофамин можно комбинировать с нитропруссидом натрия. Хотя эти препараты вызывают снижение ОПСС, АД меняется незначительно благодаря существенному повышению ударного объема сердца. Повышение потребности миокарда в кислороде под действием инотропных средств частично компенсируется за счет снижения преднагрузки левого желудочка под влиянием нитропруссида. Кроме того, нитропруссид может нивелировать α -стимулирующий эффект больших доз дофамина.

Эпинефрин (адреналин) оказывает стимулирующее действие на α -адренорецепторы сосудов и на β -адренорецепторы сердца. Вызывает дилатацию сосудов скелетных мышц и сужает сосуды кожи и почек. В дозе 0,25–0,30 мкг/кг/мин адреналин увеличивает силу и частоту сердечных сокращений (стимуляция β -адренорецепторов миокарда) и снижает ОПСС (в результате преобладающего влияния на β -адренорецепторы

сосудов). В больших дозах адреналин повышает ОПСС (преобладающее влияние на α -адренорецепторы сосудов) и оказывает аритмогенное действие. Основной причиной, ограничивающей применение адреналина при кардиогенном шоке, является его способность вызывать спазм сосудов почек, который приводит к снижению почечного кровотока, клубочковой фильтрации и экскреции натрия.

Левосимендан в качестве монотерапии при кардиогенном шоке противопоказан, поскольку у него имеются вазодилатирующие свойства. Есть небольшой положительный опыт его сочетания с другими кардиотоническими и вазопресорными препаратами.

Плазмозаменители. У каждого больного, находящегося в состоянии шока, следует измерить центральное венозное давление. При снижении его менее 100–120 мм вод. ст. показано введение плазмозаменителей. По возможности лечение шока целесообразно проводить под контролем диастолического давления в легочной артерии, которое следует поддерживать на уровне 18–20 мм рт. ст.

Для устранения гиповолемии предпочтительнее использовать низкомолекулярный декстран (реополиглюкин), который не только увеличивает объем циркулирующей жидкости и уменьшает вязкость крови, но и оказывает дезагрегирующее действие на форменные элементы крови, что способствует восстановлению нарушенной микроциркуляции. Низкомолекулярный декстран вводят внутривенно по 150–200 мл в течение 10 мин. Если показатели центральной гемодинамики (центральное венозное давление, конечное диастолическое давление левого желудочка, давление в легочной артерии) повышаются незначительно и быстро снижаются до исходного уровня, необходимо продолжать инфузию до стабилизации этих показателей.

Реополиглюкин является 10% раствором гидролизованного декстрана, приготовленного на 0,9% растворе натрия хлорида. Молекулярная масса препарата находится ниже уровня почечного порога фильтрации, что обеспечивает выведение его из организма с мочой (до 60–70%) в течение 6–7 ч. Высокомолекулярная часть препарата продолжает циркулировать в организме

в течение нескольких дней, утилизируется ретикулоэндотелиальной системой (РЭС) или подвергается ферментативному гидролизу. Препарат способен привлекать в кровяное русло жидкость из интерстициальной ткани, что способствует быстрому увеличению объема циркулирующей крови и повышению АД. Реополиглюкин, обладая высокой реологической активностью, способен восстанавливать капиллярный кровоток, дезагрегировать слипшиеся эритроциты, усиливать диурез и выводить из организма продукты метаболизма и токсины. Реакций на вливание препарата практически не бывает.

0,9% раствор натрия хлорида наиболее часто применяется для внутривенных вливаний при необходимости срочного восполнения объема циркулирующей крови. Путем введения физиологического раствора можно восстановить осмотическое давление плазмы, нормализовать водно-солевой обмен, увеличить объем циркулирующей жидкости и водные запасы организма в целом. Натрия хлорид быстро выводится из организма почками.

При введении в организм жидкости следует контролировать диурез и активно искать признаки застоя в легких (при их появлении введение жидкости следует прекратить).

Контрпульсация и другие подходы. Внутриаортальная баллонная контрпульсация — один из видов вспомогательного кровообращения. Применяется для лечения шока при отсутствии гиповолемии. Сама по себе контрпульсация не позволяет устранить артериальную гипотензию, но в комплексе лечебных мероприятий способствует стабилизации АД и позволяет использовать вазодилататоры.

10.7. АРИТМИИ

Сердечной клетке свойственны три основных электрофизиологических состояния: покой (диастола, или поляризация), активация (деполяризация) и возвращение в состояние покоя (реполяризация). В диастолу (фаза 4) сердечная клетка обладает отрицательным зарядом (80–90 мВ) — потенциалом покоя, который создается за счет разницы концентрации ионов K^+ внутри и вне клеток. Внутриклеточное содержание ио-

нов K^+ превышает внеклеточное в 30 раз. В период покоя клеточная мембрана непроницаема для ионов Na^+ . В фазу активации (фаза 0) потенциал покоя несколько снижается до порогового уровня, а затем быстро становится положительным (30 мВ) за счет быстрого поступления ионов Na^+ в клетку. Затем клетка возвращается в состояние покоя. В фазу ранней быстрой реполяризации (фаза 1) в клетку поступают ионы Cl^- , в фазу медленной реполяризации (фаза 2) — ионы Na^+ , а в фазу поздней реполяризации (фаза 3) происходит интенсивный отток ионов K^+ из клетки. На ЭКГ фазам 0–3 соответствует комплекс *QRST* (систола), а фазе 4 — интервал *T–Q* (диастола).

Причинами аритмий могут быть: 1) нарушение автоматизма или образования импульса; 2) нарушение проведения импульса; 3) их сочетание.

В сердце имеются клетки, способные генерировать и проводить импульс, которые в фазе 4 спонтанно деполяризуются. При снижении потенциала покоя до порогового (критического) уровня возникает потенциал действия, т. е. образуется электрический импульс, распространяющийся по проводящим путям. Замедление фазы 4 ведет к нарушению автоматизма. При этом повышается или угнетается автоматизм в нормальном водителе ритма либо повышается автоматизм в эктопическом или латентном водителе ритма. Примерами аритмий, обусловленных нарушением автоматизма, являются синусовая тахикардия и брадикардия, асистолия, экстрасистолия.

Нарушение проводимости является более частой причиной возникновения аритмий. Нарушения проведения включают в себя замедление или блокаду проведения импульса (низкая его величина, снижение возбудимости волокон, прерывание путей проведения), а также возврат возбуждения (*re-entry*) и однонаправленную блокаду. Первый механизм лежит в основе возникновения предсердно-желудочковой блокады и блокады ножек пучка Гиса, второй — в основе пароксизмальных тахикардии, мерцания предсердий, фибрилляции желудочков и т. д.

В работе сердца выделяют рефрактерный период, в течение которого возбудимость сердечных клеток резко снижена. На ЭКГ ему соответствует интервал *Q–T* (систола желудочков).

Общий рефрактерный период является суммой эффективного и относительного рефрактерных периодов. Во время эффективного рефрактерного периода любые электрические стимулы не могут вызывать потенциал действия, во время относительного — потенциал действия вызывают более сильные, чем в норме, раздражители.

Существует еще два коротких периода, во время которых возбудимость сердца резко повышена. На ЭКГ им соответствуют конечная часть зубца *T* и зубец *U*. В эти периоды потенциал действия могут вызывать даже очень слабые раздражители.

Механизмы аритмогенеза (по D. Zipes, 1988)

I. Нарушение образования импульса.

A. Автоматизм.

1. Нормальный автоматизм (синусовая тахикардия или брадикардия, не соответствующие клинической ситуации).

2. Нарушенный автоматизм (возможное учащение ритма желудочков после инфаркта миокарда).

Б. Возбудимость.

1. Ранняя реполяризация (приобретенное удлинение *Q–T* с желудочковыми аритмиями).

2. Поздняя реполяризация (некоторые гликозидные аритмии).

II. Нарушение проведения импульса.

A. Блокада.

1. Блокада в одном или обоих направлениях без возврата возбуждения (синоатриальная, предсердно-желудочковая, блокада ножек предсердно-желудочкового пучка, волокон Пуркинье).

2. Блокада в одном направлении с возвратом возбуждения (наджелудочковая тахикардия при синдроме WPW, желудочковая тахикардия и др.).

III. Комбинированные нарушения.

A. Взаимодействие между очагами автоматизма (парасистолия).

Б. Взаимодействие между очагами с измененными автоматизмом и проводимостью.

Антиаритмические лекарственные средства подразделяют на пять групп:

I — хинидин и хинидиноподобные препараты (новокаинамид, дизопирамид, аймалин, этmozин, этацинин);

II — местные анестетики (лидокаин, мексилетин, тримекаин, токаинид, аллапинин, апринидин, дифенилгидантоин);

III — β -адреноблокаторы;

IV — препараты, увеличивающие длительность потенциала действия (амиодарон, бретилия тозилат);

V — антагонисты кальция.

Характеристика их свойств представлена в табл. 10.54.

Антиаритмические препараты I группы обладают свойствами блокировать быстрые натриевые каналы. По предложению Harrison (1981) I–II группу препаратов подразделяют на три подгруппы. К подгруппе IA относят хинидин, новокаинамид, ритмилен и т. д., это умеренные репрессоры фазы 0, расширяющие комплекс *QRS*, удлиняющие потенциал действия и интервал *Q–T*, рефрактерный период, а в больших концентрациях — подавляющие проводимость. Подгруппу IB составляют слабые репрессоры фазы 0, они меньше, чем препараты подгруппы IA, влияют на комплекс *QRS* и проводимость, ускоряют реполяризацию, несколько укорачивают интервал *Q–T* и резко повышают порог фибрилляции желудочков. К этой подгруппе относятся лидокаин, тримекаин, аллапинин, мексилетин, апринидин, токаинид. Сильные репрессоры фазы 0 составляют подгруппу IC (этmozин, этацинин, энкаинид, лоркаинид, пропafenон). Эти препараты расширяют комплекс *QRS* и подавляют проводимость уже в малых концентрациях, незначительно влияют на скорость реполяризации, продолжительность интервала *Q–T* и рефрактерность.

Антиаритмические препараты I группы угнетают автоматизм синусно-предсердного узла и эктопического водителя ритма, возбудимость волокон Пуркинье и миофибрилл, уменьшают скорость проведения импульса через предсердно-желудочковый узел и волокна Пуркинье. Препараты этой группы вызывают снижение минутного объема сердца и АД, повышение конечного диастолического давления левого желудочка. При аритмии, обусловленной возвратом возбуждения, они блокируют проведение импульса в двух направлениях (рис. 10.24).

Хинидин снижает проницаемость клеточной мембраны и нарушает транспорт ионов K^+ , Na^+

Таблица 10.54

Характеристика антиаритмических средств (по В. И. Метелице)

Механизм действия	Группа				
	I	II	III	IV	V
Влияние на проницаемость мембран для ионов	Уменьшение проницаемости для натрия	Увеличение проницаемости для калия	Эффект, как в I и II группах	Не влияют	Уменьшение медленного тока кальция в клетку
Влияние на трансмембранный потенциал сердечной клетки	Замедление фазы 0, уменьшение наклона фазы 4, удлинение реполяризации	Замедление фазы 0, укорочение реполяризации	Замедление фаз 4 и 0	Увеличение продолжительности потенциала действия	Влияние только на транспорт кальция в фазы деполаризации и реполяризации
Электрофизиологические свойства сердца:					
автоматизм синусового узла	0↓	0	↓	0↓	↓
эктопический водитель ритма	↓	↓	↓	0↓	↓
возбудимость волокон Пуркинье и миофибрилл	↓	0	↓	0↑	0↓
Реактивность мембран	↓	0↓	↓	0	0
Влияние на волокна Пуркинье					
ППД	↑	↓	↓	↑	0
ЭРП	↑	↓	↓	↑	0
Отношение ЭРП/ППД	↑	↑	↑	0	0
Скорость проведения (предсердно-желудочковый узел — волокна Пуркинье) ЭКГ:					
интервал P-R	↑0	0	0	0	0
комплекс QRS	↑	0	0	0	0
Гемодинамика:					
АД, минутный объем сердца	Значительно ↓	Незначительно ↓	Значительно ↓	АД ↓	АД ↓
конечное диастолическое давление в левом желудочке	Может ↑	Не изменяется или слегка ↑	Может ↑	?	0

Примечание: 0 — без изменений; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; ППД — продолжительность потенциала действия; ЭРП — эффективный рефрактерный период.

и Ca^{2+} , оказывает антихолинергическое действие и подавляет стимуляцию сердца катехоламинами. Хинидин угнетает эктопические очаги возбуждения, увеличивает продолжительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период, снижает скорость предсердно-желудочкового проведения, укорачивает рефрактерный период предсердно-желудочкового узла, повышает автоматизм синусно-предсердного узла. Препарат снижает АД, а в больших дозах оказывает отрицательное инотропное действие.

Биодоступность хинидина составляет 70–80%. При приеме препарата до еды максимальная концентрация его в крови достигается через 1–3 ч, после еды — через 3–6 ч. При внутримышечном введении биодоступность препарата составляет 85–90%, время достижения максимальной концентрации в крови 1,5–2 ч. Минимальная эффективная концентрация в крови $2,5 \pm 0,5$ мкг/мл, максимальная — $5,8 \pm 0,9$ мкг/мл. Токсические реакции появляются, если концентрация препарата в крови превышает 10 мкг/мл. При внутривен-

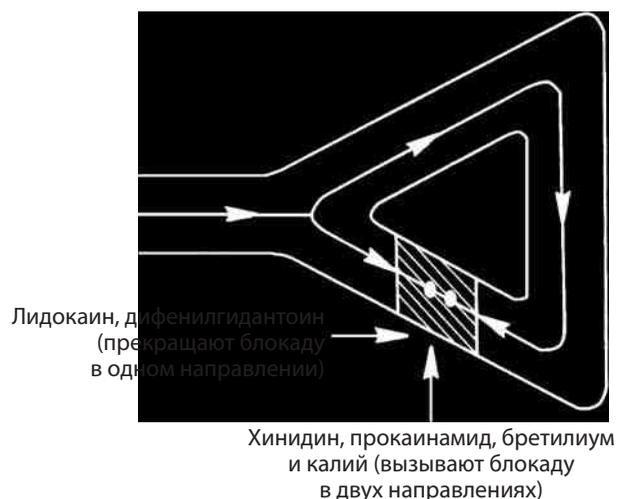


Рис. 10.24. Действие антиаритмических средств на «повторный вход» возбуждения в клетках Пуркинье. Заштрихованный участок означает блокаду проведения импульса

ном введении хинидина конечный объем его распределения равен $2,3 \pm 0,18$ л/кг, $T_{1/2}$ — $7,3 \pm 0,3$ ч, общий клиренс — $3,85 \pm 0,33$ мл/кг/мин.

Хинидин на 80–90% связывается с альбумином. При терапевтической концентрации (2–5 мкг/мл) около 60% препарата связано с альбумином, а остальная часть — с ЛПНП. Хинидин быстро связывается тканями: в паренхиматозных органах его концентрация в 20–30 раз выше, чем в крови. Метаболизируется в печени. В неизменном виде с мочой выводится 20% хинидина (почечный клиренс составляет 4,7 мл/кг/мин), с желчью — 5%. Основной путь метаболизма хинидина — окисление с образованием 4 метаболитов. Скорость образования 3-оксихиниди-

на у людей различна и зависит от активности окислительных ферментов. Выделяют «быстрых окислителей» хинидина ($T_{1/2}$ 6,5 ч), «медленных» ($T_{1/2}$ от 6,5 до 10 ч) и «очень медленных» ($T_{1/2} > 10$ ч). Эффективность применения хинидина у больных с различной активностью окислительных ферментов может отличаться. 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%) (табл. 10.55).

Таким образом, для повышения эффективности лечения можно определять скорость окисления хинидина у больного либо регулярно определять концентрацию препарата в крови.

Замедление выведения хинидина наблюдается при застойной сердечной недостаточности, циррозе печени, гипоальбуминемии, тяжелом поражении почек. У больных с застойной сердечной недостаточностью всасывание хинидина из мышц замедляется в 2 раза, уменьшается также биодоступность препарата при приеме внутрь. Рифампицин, дифенин, фенобарбитал ускоряют биотрансформацию хинидина, в то время как циметидин и метилдопа угнетают его окисление. При применении хинидина в сочетании с дигоксином в обычных дозах наблюдается изменение фармакокинетики (элиминации, распределения и связывания с белками) и повышение его концентрации в крови. Это приводит к развитию нежелательных побочных и токсических эффектов.

Хинидин показан при мерцательной аритмии, особенно после электроимпульсной терапии с целью профилактики рецидивов; трепетании предсердий; пароксизмальной наджелудочковой

Таблица 10.55

Ориентировочные дозы хинидина для лечения и профилактики аритмий
(по Л. Е. Холодову и соавт., 1988)

Тип окисления	Лечение			Профилактика		
	Разовая доза, г	Кратность приема, ч	Доза, г/сут	Разовая доза, г	Кратность приема, ч	Доза, г/сут
Быстрый	0,46	4–5	2,2–2,8	0,3	4–5	1,4
Медленный	0,46	8	1,4	0,3	8	0,9
Очень медленный	0,46	12	0,9	0,3	12	0,6

тахикардии; частой предсердной и желудочковой экстрасистолии; желудочковой тахикардии.

Препарат нельзя применять при повышенной чувствительности к нему, сердечной недостаточности, значительной кардиомегалии, шоке, тромбоэмболии, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, интоксикации сердечными гликозидами, предсердно-желудочковой блокаде II–III степени и острых блокадах ножек пучка Гиса.

При лечении хинидином могут наблюдаться артериальная гипотензия, асистолия, фибрилляция желудочков, предсердно-желудочковая блокада I–III степени, синусовая брадикардия, анорексия, тошнота, рвота, понос, нарушения слуха, зрения, лихорадка, крапивница, тромбоцитопения, пароксизмальная тахикардия при переходе мерцания в трепетание предсердий с предсердно-желудочковым проведением 1:1. На ЭКГ признаками токсического действия хинидина являются расширение комплекса *QRS*, удлинение интервала *Q–T*, депрессия сегмента *ST* и инверсия зубца *T*, блокада ножек пучка Гиса.

Хинидин может быть использован для восстановления синусового ритма при пароксизме мерцания предсердия. В первые 1–3 дня его назначают по 0,2 г каждые 2 ч (суточная доза обычно составляет 1–2 г и не должна превышать 3 г), а при отсутствии эффекта разовую дозу увеличивают до 0,4–0,6 г. После восстановления синусового ритма проводят поддерживающую терапию (по 0,2–0,3 г 3–4 раза в сутки). При предсердной и желудочковой экстрасистолии препарат назначают по 0,2–0,3 г 3–4 раза в сутки, а при частых пароксизмах желудочковой тахикардии — по 0,4–0,6 г через 2–3 ч. В стационаре препараты хинидина можно вводить внутривенно капельно (например, хинидина глюконат по 0,8 г в 40 мл 5% раствора глюкозы).

Существуют препараты хинидина пролонгированного действия: хинидина сульфат (0,3 г), хинидина глюконат (0,33 г), хинидина полигалактозонат (0,275 г), хинидина бисульфат или хинидиндурулес (0,25 г). Их назначают по 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки. Кинилентин (хинидина бисульфат) при приеме внутрь почти полностью всасывается в течение часа. $T_{1/2}$ со-

ставляет 10 ч, максимальная концентрация достигается через 1 ч.

Прокаинамид — одно из наиболее эффективных антиаритмических средств I группы. Как и хинидин, подавляет автоматизм эктопических водителей ритма и, в меньшей степени, синусно-предсердного узла. Прокаинамид замедляет также проводимость, что выражается в уменьшении скорости нарастания потенциала действия (фаза 0) и его амплитуды за счет снижения проницаемости мембран для ионов Na^+ . Замедление под действием новокаинамида выведения из клеток ионов K^+ во время фазы медленной реполяризации приводит к нарушению предсердно-желудочковой проводимости, увеличению продолжительности потенциала действия в основном за счет увеличения продолжительности эффективного рефрактерного периода. Последние эффекты приводят к предотвращению аритмий, связанных с возвратом возбуждения.

Биодоступность новокаинамида составляет 85%, препарат всасывается из желудка через 15–30 мин, максимальная концентрация его в крови наступает через 1 ч. После внутримышечного введения концентрация достигает максимума через 15–60 мин. Эффективная терапевтическая концентрация в крови составляет 4–10 мкг/мл (потенциально токсическая концентрация — 10 мкг/мл) (табл. 10.56). Эффективность препарата прямо пропорциональна его концентрации в крови. При терапевтических концентрациях 15% препарата связываются с белками плазмы, а остальная часть — с тканями (печень, почки, селезенка, легкие, мышцы).

Преимущественный путь биотрансформации препарата — N-ацелирование. Основным метаболитом является N-ацетилновокаинамид. У лиц с низкой скоростью ацелирования скорость элиминации препарата составляет $4,4 \pm 0,3$ ч, общий клиренс — 583 мл/мин, а у лиц с высокой скоростью ацелирования — $2,7 \pm 0,3$ ч и 729 мл/мин соответственно. При приеме 1 г прокаинамида у медленных «ацелираторов» концентрация его в плазме достигает 4,2 мкг/мл, у быстрых — 2,7 мкг/мл.

N-ацетилновокаинамид медленнее выводится из организма, чем прокаинамид, поэтому средняя концентрация его в крови в 1,5 раза

Фармакокинетика и основные побочные эффекты антиаритмических средств

Показатель	Лидокаин	Хинидин	Прокаиамид	Дифенин	Пропранолол	Бретилиум	Токанид
Применение	Парентерально	Внутри, парентерально	Внутри, парентерально	Внутри, парентерально	Внутри, парентерально	Внутри, парентерально	Внутри, парентерально
Терапевтический уровень в плазме, мкг/мл	2–6	2–5	4–10	10–18	0,05–0,1	–	4–10
Биодоступность	Низкая	0,8 (0,4–0,9)	0,75–0,90	0,98	0,4	Низкая	1
Плазменный клиренс, мл/кг/мин	10	4,7 (1,5–7)	11,8	0,3 (при линейной кинетике)	6–14	2,2	5
Объем распределения, л/кг	1,3	3,0	2,2	0,5–0,8	3–4	1,6	5
T _{1/2} , ч	108 мин	7,3 (6,5–>10)	2,5–4,7	Зависит от дозы (8–60)	2–4,5 (в/в)	9,8 (4–17)	12–24
Экскреция в неизменном виде с мочой, %	5–20	Зависит от рН мочи	50–80	5	5	Высокая	40 (20–70)
Связывание с белками плазмы, %	40–80	80–90	15	88–96	9–96	–	50
Побочные действия	Действие на ЦНС	Действие на сердечно-сосудистую систему, ЖКТ, систему крови	Артериальная гипотензия, иммунные сдвиги	Действие на ЦНС, сердечно-сосудистую систему	Бронхоспазм, снижение сократимости сердца, брадикардия	Артериальная гипотензия, рвота, тошнота, боль в животе	Действие на ЦНС
Показатель	Мексилетин	Дизопирамид	N-ацетилов-каиамид	Верапамил	Амиодарон	Апририндин	
Применение	Внутри	Внутри, парентерально	Внутри	Внутри, парентерально	Внутри, парентерально	Внутри	
Терапевтический уровень в плазме, мкг/мл	0,5–2,5	3–5	10–20	100 мг/мл	1–2,5	1–2	
Биодоступность	Высокая	0,83	0,85	0,1–0,2	Низкая	Высокая	
Плазменный клиренс, мл/кг/мин	–	3,4	3	15	0,22	2,6	
Объем распределения, л/кг	–	1,3	1,5	6,5	71	3,7	
T _{1/2} , ч	12	5–6	6–11	5	10–110	24	
Экскреция в неизменном виде с мочой, %	5–10	52	85	Низкая	1	1	
Связывание с белками плазмы, %	50–70	35–95 (зависит от концентрации в плазме)	10	90	98	85–95	
Побочные действия	Действие на ЦНС, сердечно-сосудистую систему	Антихолинергическое влияние, кардиодепрессивный эффект	Неизвестны	Снижение сократимости сердца, брадикардия	Огложение в радиужку, нарушение функции щитовидной железы	Действие на ЦНС (тремор), агранулоцитоз	

выше, чем прокаинамида. N-ацетилновокаиnamид оказывает одинаковое с новокаиnamидом антиаритмическое действие. У медленных «ацетилаторов» N-ацетилновокаиnamид может вызывать волчаночноподобный синдром, поэтому у них следует избегать длительного применения прокаинамида.

До 90 % прокаинамида выводятся с мочой за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. До 50 % новокаиnamида выводятся в неизменном виде, 8–14 % — в виде их дериватов, а 7,4–24 % — в виде других метаболитов. Через 6–8 ч с мочой выводится 50–60 % препарата.

Фармакокинетика прокаинамида изменяется при нарушении функции почек, сердца, печени. $T_{1/2}$ увеличивается в 3 раза при снижении клубочковой фильтрации до 10 мл/мин, в 2 раза — при снижении минутного объема сердца и поражении печени. У больных сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда препарат плохо всасывается из ЖКТ, поэтому его следует вводить парентерально. У лиц пожилого возраста дозу прокаинамида необходимо уменьшить.

Прокаинамид применяют внутрь, внутривенно и внутримышечно. Внутривенно вводят в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида со скоростью 25–50–100 мг/мин или по 100 мг с интервалом 5 мин. При шоке и сердечной недостаточности дозу уменьшают на $\frac{1}{3}$. При поддерживающей терапии препарат назначают внутрь по 0,25–0,5 г каждые 3–4 ч или внутривенно со скоростью 2–3 мг/мин. Обычная разовая доза при приеме внутрь составляет 0,25–0,5 г, максимальная — 1 г, суточная — до 4 г; при внутривенном введении максимальная разовая доза равна 1 г, суточная — 3 г.

Показания: все виды желудочковых аритмий (за исключением связанных с интоксикацией дигиталисом), пароксизмы мерцания и трепетания предсердий. Однако из-за большого количества побочных проявлений и неудобства при длительном применении (необходимость частого приема внутрь) в настоящее время препарат используется очень редко.

При желудочковой экстрасистолии назначают внутрь по 0,25–0,5 г каждые 4–6 ч. При пароксизмальной желудочковой тахикардии

внутривенно вводят 0,2–0,5 г препарата со скоростью 25–50 мг/мин или нагрузочную дозу в 10–12 мг/кг массы тела в течение 40–60 мин, далее осуществляют поддерживающую инфузию со скоростью 2–3 мг/мин. При достижении эффекта переходят на поддерживающую терапию — 0,25–0,5 г каждые 3–4 ч. При пароксизме трепетания и мерцания предсердий внутрь дают 1,25 г новокаиnamида, через 1 ч — 0,75 г, далее — каждые 2 ч по 0,5–1 г. При необходимости препарат вводят внутримышечно по 0,5–1 г, а далее через 6 ч — внутривенно медленно по 0,2–0,5 г либо 10–20 мг/кг в течение 40–60 мин с последующим поддерживающим капельным введением 2–3 мг/мин.

При внутривенном введении новокаиnamида нередко развивается артериальная гипотензия и даже шок, поэтому наготове следует иметь симпатомиметические амины (норэпинефрин, дофамин, мезатон).

Прокаинамид противопоказан при предсердно-желудочковой блокаде II и III степени, острой блокаде ножек пучка Гиса, синусно-предсердной блокаде, выраженной сердечной недостаточности, шоке, повышенной чувствительности к препарату.

Дизопирамид обладает хинидиноподобными свойствами. Блокируя быстрые натриевые каналы, дизопирамид уменьшает скорость нарастания и амплитуду фазы 0 потенциала действия, увеличивает его длительность, удлиняет рефрактерный период предсердий, предсердно-желудочкового узла и желудочков. Дизопирамид способен частично ингибировать вход кальция через клеточную мембрану в период фазы 2 потенциала действия, оказывает местное анестезирующее действие, обладает антихолинергическим свойством. Эффективен при аритмиях, обусловленных возвратом возбуждения. Уменьшает сократимость миокарда, повышает ОПСС. При внутривенном введении дизопирамид не меняет время восстановления синусно-предсердного узла и время синусно-предсердного проведения, что позволяет использовать его у больных с брадикардией. Однако у больных с синдромом слабости синусного узла дизопирамид вызывает, как правило, замедление синусно-предсердного проведения иногда вплоть до блокады II сте-

пени, увеличение времени восстановления синусно-предсердного узла. У отдельных больных степень увеличения времени восстановления синусно-предсердного узла может быть значительной. Более того, отмечено крайне нежелательное удлинение посттахикардальной паузы у больных с синдромом слабости синусового узла под влиянием препарата. Следует избегать назначения дизопирамида этим больным и соблюдать осторожность при использовании дизопирамида у больных с синусовой брадикардией. При появлении признаков нарушения синусно-предсердного проведения необходимо прекратить применение препарата. Дизопирамид не удлиняет интервал $A-H$ на электрограмме пучка Гиса и, таким образом, практически не меняет проведения в предсердно-желудочковом узле, в том числе у больных с предсердно-желудочковой блокадой I–II степени. Препарат увеличивает время проведения по системе Гиса–Пуркинье (удлинение интервала $H-V$), что ограничивает возможность его использования при нарушениях внутрижелудочковой проводимости.

Биодоступность дизопирамида составляет 70–85%, $T_{1/2}$ — 5–6 ч, концентрация достигает максимума через 0,5–3 ч, а достаточная терапевтическая концентрация (3–8 мкг/мл) сохраняется в течение 4–5 ч. Почками выводится 40–60% препарата в неизменном виде и метаболиты, обладающие слабой антиаритмической и атропиноподобной активностью (моно-N-деалкилированные метаболиты — 20%, неидентифицированные метаболиты — 10%).

При приеме внутрь дизопирамид не подвергается значительной биотрансформации при первичном прохождении через печень. Препарат хорошо распределяется в органах и тканях, в том числе миокарде, но не проникает в ЦНС. При сердечной недостаточности всасывание дизопирамида в желудке замедляется, увеличивается время его распределения, уменьшается объем распределения и почечный клиренс. При выраженной сердечной недостаточности целесообразно увеличить интервал между приемами препарата с 6 до 8 ч во избежание токсических реакций. При внутривенном введении наблюдаются два пика концентрации в крови: через 2 мин и 4,5 ч. В крови в связанном состоянии с альбу-

мином находится 35–95% препарата, степень связывания зависит от его концентрации.

Имеется прямая связь между почечной элиминацией дизопирамида и величиной клубочковой фильтрации, что диктует необходимость коррекции доз и режима введения у больных с ХПН. Терапевтическая концентрация препарата в крови составляет 2,5–5 мкг/мл. Рифампицин, дифенин, фенобарбитал ускоряют метаболическую трансформацию дизопирамида, а карбамазепин, спиронолактон уменьшают его концентрацию в крови.

Дизопирамид применяют внутрь по 0,1–0,2 г 4 раза в сутки (суточная доза — 1,0–1,2 г). В начале лечения можно назначить нагрузочную дозу 0,3 г, а затем давать больному по 0,1–0,15 г препарата каждые 6 ч. Внутривенно препарат вводят при инфаркте миокарда в дозе 0,1–0,15 г в течение 5 мин (5 мг/кг). В последующем через каждые 5 мин 4 раза вводят по 5 мг/кг, а затем в течение 3 ч проводят инфузию со скоростью 1 мг/кг/ч и в дальнейшем до 18 ч — со скоростью 0,4 мг/кг/ч.

Дизопирамид показан при моно- и политопной желудочковой экстрасистолии, аритмиях при синдроме WPW, желудочковой тахикардии. Его можно использовать при плохой переносимости хинидина и новокаинамида.

Препарат противопоказан при кардиогенном шоке и тяжелой сердечной недостаточности, особенно связанной с кардиомиопатиями, при предсердно-желудочковой блокаде II и III степени (при блокаде I степени доза должна быть уменьшена), артериальной гипотензии, глаукоме, аденоме предстательной железы, ХПН.

Аймалин получен из алкалоидов раувольфии, но не обладает седативным и гипотензивным свойствами. Более эффективен проаймалина битартрат. Аймалин действует как стабилизатор мембран: уменьшает скорость реполяризации и увеличивает длительность фазы реполяризации потенциала действия. Угнетает образование импульса в эктопическом очаге, удлиняет рефрактерный период в предсердии и желудочках в большей мере, чем хинидин и новокаинамид. Замедляет скорость проведения импульса в предсердиях, предсердно-желудочковом узле, желудочках. При интоксикации препаратом

расширяется зубец *P*, увеличиваются интервалы *P–Q*, *QRST*, *Q–T*. Препарат подавляет аритмии, обусловленные возвратом возбуждения. Не влияет на сократимость миокарда, артериальный тонус, оказывает слабое β -адреноблолирующее действие.

Аймалин плохо всасывается при приеме внутрь. В отличие от него проаймалина битартрат хорошо абсорбируется из ЖКТ. $T_{1/2}$ аймалина составляет 15 ч, терапевтическая концентрация в крови 200–300 мкг/мл.

Препарат назначают при пароксизмальных аритмиях. Медленно внутривенно вводят 2 мл 2,5% раствора аймалина (50 мг), при упорных аритмиях — от 2 до 6 мл внутривенно капельно в растворе глюкозы или натрия хлорида, применяют препарат и внутримышечно по 50 мг 3–6 раз в сутки.

Проаймалина битартрат назначают внутрь по 20 мг 3 раза в сутки, поддерживающая доза составляет 20–40 мг/сут.

Аймалин показан при пароксизме желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии, пароксизмальных аритмиях при синдроме WPW. При трепетании и мерцании предсердий, аритмиях, при интоксикации сердечными гликозидами препарат малоэффективен. Оказывает выраженное действие при желудочковых аритмиях у больных с инфарктом миокарда. Может применяться для профилактики аритмий.

Препарат нельзя вводить в вену при тяжелых нарушениях проводимости, артериальной гипотензии, застойной сердечной недостаточности.

Этмозин — производное фенотиазина. Обладает мембраностабилизирующим свойством, блокируя быстрый внутриклеточный ток натрия. Фармакодинамика этмозина аналогична таковой хинидина. Препарат оказывает умеренное спазмолитическое и антихолинергическое действие и не влияет на инотропную функцию сердца. Биодоступность этмозина составляет 38%. После приема внутрь 60% препарата метаболизируются в печени. При внутривенном введении период полураспределения препарата составляет около 3 мин, $T_{1/2}$ — 90 мин, объем распределения — 100 л, общий клиренс — 0,7 л/мин. При приеме внутрь $T_{1/2}$ составляет 94 мин, объем распределения — 560 л, общий клиренс — 4 л/мин.

При сердечной недостаточности клиренс препарата снижается и нарастает его концентрация в крови.

Этмозин в организме подвергается окислению. По скорости окисления среди больных можно выделить быстрых, медленных и очень медленных «окислителей» препарата. $T_{1/2}$ у них составляет соответственно менее 3,5, 3,5–6,5 и более 6,5 ч.

Внутрь назначают по 0,3 г, а затем по 0,15–0,2 г каждые 8 ч. Суточная доза составляет 0,6–0,8 г. Внутривенно вводят по 50–150 мг (2–6 мл 2,5% раствора).

Этмозин показан при желудочковой и предсердной экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, аритмиях, при синдроме WPW, трепетании и мерцании предсердий, пароксизмальной предсердно-желудочковой тахикардии.

Препарат малотоксичен, не влияет на сократимость миокарда, редко вызывает артериальную гипотензию и нарушения проводимости. Этмозин не следует применять в сочетании с ингибиторами MAO.

Диэтиловый аналог этмозина (этацизин) удлиняет продолжительность рефрактерных периодов предсердий и предсердно-желудочкового узла и увеличивает время проведения импульса на всех уровнях проводящей системы. Этацизин уменьшает амплитуду быстрого натриевого тока, замедляет процессы инактивации и реактивации быстрого натриевого тока.

При внутривенном введении период полураспределения этацизина составляет 4,5 мин, $T_{1/2}$ — 100 мин, объем распределения — 144 л, общий клиренс — 0,8 л/мин. При приеме внутрь биодоступность составляет около 20%, период полубсорбции — 46 мин, объем распределения — 700 л, $T_{1/2}$ — 134 мин, общий клиренс — 4 л/мин.

Этацизин вводят внутривенно в виде болюса по 50–100 мг в течение 5–7 мин. Для лечения желудочковой экстрасистолии — 0,45 мг/кг; для купирования наджелудочковых аритмий — 0,66 мг/кг, мерцания предсердия — 0,93 мг/кг. Внутрь применяют по 0,05 г 3 раза в сутки.

К антиаритмическим средствам I группы относят также препараты калия: панангин, аспаркам, калия хлорид.

В 1 драже панангина содержится 0,158 г аспарагината калия (соответствует 36,2 мг иона K^+) и 0,14 г аспарагината магния (соответствует 11,8 мг иона Mg^{2+}), в ампулах по 10 мл — 0,452 г аспарагината калия (соответственно 100,3 мг иона K^+) и 0,4 г аспарагината магния (соответственно 33,7 мг иона Mg^{2+}). Одна таблетка аспаркама состоит из равных частей (по 0,175 мг) солей магния и калия. Калия хлорид назначают в порошке и в виде 4% раствора для инъекций.

Препараты калия вызывают снижение потенциала покоя, уменьшение наклона кривой в фазе 4 и снижают скорость проведения импульса в миофибриллах.

Калия хлорид вводят внутривенно капельно в виде так называемых поляризующих смесей. В их состав входит калия хлорид — 2–4 г, инсулин — 6–12 ЕД, 5% (или 10%) раствор глюкозы — 350 мл (или 250 мл), иногда добавляется кокарбоксылаза.

Панангин и аспаркам назначают по 2–3 драже 3 раза в сутки или по 10–20 мл в физиологическом растворе внутривенно медленно или капельно. Эти препараты могут заменить калия хлорид в составе поляризующей смеси.

Препараты калия показаны при аритмиях, связанных с гипокалиемией, интоксикацией сердечными гликозидами, и противопоказаны при почечной недостаточности.

Антиаритмические препараты II группы.

Местные анестетики в отличие от хинидина уменьшают рефрактерный период, не изменяют либо повышают скорость проведения импульса, не влияют на сократимость миокарда.

Лидокаин ускоряет реполяризацию, уменьшая продолжительность фазы 2 и увеличивая наклон кривой в фазах 2 и 3 без значительного изменения максимальной амплитуды потенциалов покоя и действия. Фаза 0 не меняется. Лидокаин угнетает фазу 4 деполяризации в волокнах Пуркинье, ослабляя их автоматизм, уменьшает эффективный рефрактерный период. Лидокаин эффективен при аритмиях, обусловленных возвратом возбуждения. Не влияет на электрофизиологические свойства предсердий и сократимость миокарда (лишь при введении больших доз возможно снижение минутного объема сердца). При приеме внутрь препарат претерпевает

интенсивную биотрансформацию при первичном прохождении через печень, где диэтилируется и гидролизуется. Биодоступность его низкая. Около 70% принятого внутрь препарата выводятся с мочой в виде метаболита и 3% — в неизменном виде. Лишь 35% лидокаина при приеме внутрь определяются в системном кровообращении, от 10 до 40% препарата связываются с альбумином, остальная часть — с кислым α_1 -гликопротеидом. При внутривенном введении лидокаина выявляется двухфазность изменения его концентрации в крови. Первая, быстрая, фаза связана с распределением препарата в крови, тканях и, в меньшей мере, с его метаболизмом, $T_{1/2\alpha}$ составляет около 10 мин. Вторая фаза отражает метаболизм препарата в печени, его распределение в организме, а также элиминацию ($T_{1/2\beta}$ равен 1,5 ч). Это время соответствует достижению стационарной концентрации в крови. После однократного введения постоянная концентрация в крови наступает через 6–8 ч. Терапевтическая концентрация лидокаина — 1,4–6 мкг/мл.

Основной путь метаболизма лидокаина — окисление ароматического кольца с последующей конъюгацией в сульфаты. Метаболизм в микросомах печени происходит очень быстро и зависит от величины печеночного кровотока. Метаболиты лидокаина могут вызывать головокружение, онемение языка, нарушение сознания, судороги.

У больных с сердечной недостаточностью повышается уровень лидокаина в крови в результате уменьшения объема распределения и клиренса препарата, снижения печеночного кровотока. Фармакокинетика лидокаина изменяется также при циррозе печени и ХПН (табл. 10.57).

Изопротеренол и глюкагон ускоряют метаболизм лидокаина, а β -адреноблокаторы и циметидин замедляют его.

Лидокаин применяют внутривенно и внутримышечно. Начальную дозу (80–120 мг) внутривенно вводят струйно, через 30 мин — еще 40 мг струйно, а затем капельно. Лидокаин (60, 80 или 120 мг) растворяют в 50 мл физиологического раствора и вводят со скоростью 17 капель, или 50 микрокапель, в минуту (соответственно 1, 1,35 и 2,4 мг/мин). Всего за сутки вводят 1200 мл раствора. При таком режиме инфузии удается

Таблица 10.57

Фармакокинетика лидокаина при некоторых патологических состояниях

Вид патологии	$T_{1/2\alpha}$	Vd	Общий клиренс	Концентрация в крови
Цирроз печени	Увеличение в 3 раза	Увеличение на 50 %	Снижение в 2 раза	++
ХПН	+	+	+	+
Сердечная недостаточность	Увеличение в 1,5–2 раза	Уменьшение на 50 %	Снижение в 1,5–2 раза	++

Примечание: «++» — значительные изменения; «+» — умеренные изменения.

поддерживать в крови терапевтическую концентрацию лидокаина — от 1,2 до 5 мкг/мл (адекватная доза составляет 1–2 мг/кг). При достижении эффекта продолжают поддерживающее лечение (1 мг/мин), а при его отсутствии увеличивают дозу до 1,35 или 2,4 мг/мин. Внутримышечно лидокаин вводят по 600 мг каждые 3 ч. Прибегают и к комбинированному приему: сначала внутривенно вводят 80 мг лидокаина (2 мл 2% раствора) и внутримышечно 400 мг, а затем каждые 3 ч внутримышечно по 400–600 мг (В. И. Метелица). В таблетках препарат, как правило, не используется.

Лидокаин показан для лечения желудочковой экстрасистолии при остром инфаркте миокарда, для профилактики фибрилляции желудочков сердца. Его нельзя применять вместе с хинидином, при синдроме слабости синусового узла, предсердно-желудочковой блокаде II и III степени.

Мексилетин близок лидокаину, но обладает большей противосудорожной активностью. Мексилетин более эффективен при желудочковой аритмии, вызванной передозировкой сердечных гликозидов, он не влияет на предсердно-желудочковую проводимость, ЧСС, ОПСС, незначительно повышает внутрижелудочковую проводимость.

Препарат хорошо всасывается в желудке, его биодоступность составляет 80–87%, при приеме внутрь концентрация достигает максимума через 2 ч. Его $T_{1/2}$ составляет около 12 ч. При суточной дозе 0,6–1 г терапевтическая концентрация поддерживается на уровне 0,5–2,5 мкг/мл. С белками плазмы связывается 50–70% препарата. Мексилетин интенсивно метаболизируется в печени путем ароматического и алифатического гидроксилирования с образованием 8 метаболитов,

которые представляют собой окисленные соединения и спирты. Рифампицин, дифенин, курение табака ускоряют метаболизм препарата. Около 10% его выводятся с мочой в неизменном виде. Клиренс препарата — 5 мл/кг/мин.

У больных с острым инфарктом миокарда $T_{1/2}$ препарата увеличивается до 12–14 и даже до 24 ч, вдвое снижается общий клиренс. Эти изменения связаны преимущественно со снижением печеночного клиренса препарата. У больных с застойной сердечной недостаточностью увеличивается $T_{1/2}$ и снижается объем распределения. Выявлена корреляция между снижением минутного объема сердца и найденными изменениями.

Существует два варианта приема препарата внутрь: 1) нагрузочная доза — 0,4–0,6 г, а затем по 0,15–0,35 г через 8 ч; 2) по 0,25 г через 8 ч.

Внутривенно мексилетин вводят по 0,15–0,25 г в течение 5 мин (2–3 мг/кг), а затем 0,25 г в течение 30 мин, далее внутривенно капельно 0,25 г в течение 2,5 ч, 0,5 г в течение 8 ч, поддерживающая доза составляет 0,5–1,0 г в течение 24 ч. Интервал между введениями мексилетина и его дозы следует увеличить у больных с острым инфарктом миокарда, застойной сердечной недостаточностью, поражением печени и почек, у лиц пожилого возраста.

Мексилетин показан при желудочковой экстрасистолии и тахикардии, состоянии после фибрилляции желудочков сердца.

Все противопоказания к применению мексилетина относительные: выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, выраженная сердечная, печеночная и почечная недостаточность, паркинсонизм.

Дифенилгидантоин — противосудорожное средство, обладающее мембраностабилизиру-

ющими свойствами. Влияет на трансмембранный ток натрия и калия, в частности снижает выход калия из клеток миокарда под влиянием дигоксина. Дифенилгидантоин уменьшает длительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода (при этом интервал $Q-T$ укорачивается или не изменяется), повышает скорость проведения импульса в предсердно-желудочковом узле, подавляет эктопическую возбудимость желудочков и предсердий, связанную с воздействием гликозидов. Препарат оказывает отрицательное инотропное действие, может вызывать снижение АД, улучшает коронарный кровоток.

Биодоступность препарата при приеме внутрь составляет 98%. В плазме крови около 10% дифенина находятся в несвязанном виде. 35–60% препарата выводятся с мочой, причем 5% — в неизменном виде. Метаболизм дифенина происходит в печени (гидролиз, конъюгация с глюкуроновой кислотой и сульфатом), после чего он выводится с желчью. Терапевтическая концентрация колеблется от 8 до 18 мкг/мл. $T_{1/2}$ препарата зависит от дозы и составляет 8–60 ч.

На биотрансформацию дифенилгидантоина в печени влияют интенсивность кровотока, некоторые лекарственные препараты (противотуберкулезные средства, хлорпромазин, эстрогены, варфарин, дикумарол, барбитураты).

Дифенилгидантоин назначают внутрь: в 1-е сутки — 1 г, на 2-е и 3-и сутки — 0,5–0,6 г, поддерживающая доза — 0,3–0,5 г.

В экстренных случаях 0,2–0,3 г препарата вводят внутривенно, затем по 0,05–0,1 г каждые 5 мин (скорость введения 25 мг/мин), общая суточная доза составляет 1 г. На 2–4-й день внутривенно вводят 0,4–0,5 г препарата.

Дифенилгидантоин применяется при аритмиях, обусловленных интоксикацией сердечными гликозидами.

Лаллаконитина гидробромид (аллапинин) является оригинальным отечественным препаратом, полученным из растения аконита белоустого. Биодоступность его равна 39%. При внутривенном введении и при приеме внутрь $T_{1/2}$ препарата составляет 1–1,2 ч, объем распределения — соответственно 42 и 690 л. Препарат подвергается интенсивной пресистемной

биотрансформации. Активный метаболит дезацетилапаконитин имеет большой период полураспределения и $T_{1/2}$ (до 1,5 ч при внутривенном введении и до 5 ч при приеме внутрь). Максимальный антиаритмический эффект препарата наблюдается при внутривенном введении через 2 ч, а при приеме внутрь — через 4–5 ч. Суточная доза препарата — 75–150 мг.

Применяют при наджелудочковых и желудочковых аритмиях, в основном для их профилактики. Имеет некоторые преимущества перед хинидином, мексилетином, пропранололом.

Аллапинин вызывает замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, не влияет на величину интервала $Q-T$, ЧСС и АД. У $1/3$ больных, получающих аллапинин, наблюдается головная боль, головокружение, диплопия, обусловленные проникновением препарата через ГЭБ. Эти реакции проходят при уменьшении дозы препарата.

Один из трех основных метаболитов обладает гипотензивной активностью. При длительном применении препарата отмечено удлинение $T_{1/2}$. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается в 2–3 раза, а при циррозе печени — в 3–10 раз.

Назначают аллапинин по 0,025 г 3 раза в сутки, затем по 0,05 г 3–4 раза в сутки.

Пронафенон — высокоэффективное антиаритмическое средство с местноанестезирующим и мембраностабилизирующим действием. Препарат частично блокирует β -адренергические рецепторы и кальциевые каналы. Он продлевает потенциал действия и эффективный рефрактерный период, увеличивает порог чувствительности таким образом, что тормозится трансмембранный выход натрия в начале потенциала действия.

Биодоступность препарата хорошая, $T_{1/2}$ составляет 5 ч, общий объем распределения — $3,6 \pm 2,1$ л/кг, общий клиренс 11 ± 5 мл/кг/мин.

Доза препарата должна подбираться индивидуально под наблюдением кардиолога, частым контролем ЭКГ и АД, особенно при внутривенном применении.

Внутривенно препарат вводят в дозе 0,5–10 мг на 1 кг массы тела медленно, в течение 3–6 мин. При необходимости дозу препарата

можно повторить через 90–120 мин. Общая суточная доза — 560 мг.

Наиболее оптимальная суточная доза при приеме внутрь — 300–450 мг (по 150 мг 2–3 раза в день). В некоторых случаях необходимо увеличить суточную дозу до 900 мг при регулярном контроле ЭКГ.

Препарат назначают для профилактики и лечения всех форм желудочковых и наджелудочковых аритмий.

Препарат противопоказан при выраженной сердечной недостаточности, кардиогенном шоке (за исключением обусловленного аритмией), тяжелой брадикардии, предшествующих нарушениях проведения, синдроме слабости синусового узла (синдром тахикардии-брадикардии), нарушениях электролитного баланса, тяжелых obstructивных заболеваниях легких, выраженной гипертензии, тяжелой миастении.

Антиаритмические препараты III группы.

К этой группе относятся β -адреноблокаторы.

Препараты этой группы уменьшают автоматизм предсердий и желудочков, снижают наклон кривой в фазе 0 трансмембранного потенциала, замедляют предсердно-желудочковую проводимость, уменьшают время реполяризации.

Препараты III группы назначают при наджелудочковой тахикардии, трепетании и мерцании предсердий, аритмиях при синдроме WPW, желудочковой экстрасистолии.

Антиаритмические препараты IV группы.

Препараты этой группы обладают антиадренергическими свойствами и не влияют на мембраны.

Бретилия тозилат блокирует постганглионарную симпатическую передачу импульса и высвобождает норадреналин в постганглионарных волокнах. Препарат укорачивает потенциал действия и эффективный рефрактерный период, повышая переход ионов K^+ из клетки во внеклеточное пространство во время реполяризации, не изменяет скорости проведения импульса по волокнам Пуркинью, блокирует возврат возбуждения.

Антиаритмическое действие начинается через 6 ч после внутривенного введения препарата. Через 20–30 мин снижает АД. Продолжительность антиаритмического действия — 12 ч. Пик

концентрации в плазме крови определяется через 1–2 ч. Его $T_{1/2}$ составляет около 10 ч.

Бретилия тозилат вводят внутримышечно по 2–4 мг/кг. Препарат показан при желудочковой тахикардии и желудочковой экстрасистолии, не поддающихся лечению другими препаратами.

Бретилий противопоказан при остром нарушении мозгового кровообращения, артериальной гипотензии, тяжелой почечной недостаточности.

Амиодарон уменьшает работу сердца, но заметно не влияет на сердечный выброс и сократимость миокарда; ослабляет адренергические воздействия на миокард; увеличивает продолжительность потенциала действия, не оказывая влияния на величину потенциала покоя или максимальную скорость деполяризации потенциала действия. Препарат удлиняет рефрактерный период в дополнительном проводящем пучке, атриовентрикулярном узле и системе Гиса—Пуркинью, что объясняет его антиаритмический эффект при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта. При пароксизмах фибрилляции предсердий он предупреждает экстрасистолы, инициирующие пароксизм, или значительно удлиняет рефрактерный период в предсердиях. Эффективность амиодарона зависит от характера аритмии, дозы и схемы применения.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Биодоступность препарата низкая. Период полуэлиминации препарата колеблется от 10 до 110 дней (в среднем). Однако постоянная терапевтическая концентрация (1–2,5 мкг/мл) достигается через 90–150 дней непрерывного приема. С этим временем совпадает и максимальный терапевтический эффект. Метаболизм происходит в печени, где от молекулы бензофурана отщепляется йод, который выделяется с мочой, а сам бензофуран — через желудочно-кишечный тракт. Его метаболит диаэтиламиодарон имеет большой объем распределения и низкий клиренс. Препарат связывается рецепторным аппаратом тканей, в том числе миокарда и жировой ткани, вследствие чего наблюдается его кумуляция.

При приеме внутрь для уменьшения симптомов со стороны ЖКТ полезно разделить суточную дозу на 2–3 приема вместе с едой: в течение 1-й недели по 200 мг 3 раза в сутки,

в течение 2-й недели по 200 мг 2 раза в сутки, далее 100–400 мг 1 раз в сутки (минимальная доза, достаточная для контроля аритмии); для более быстрого насыщения возможно использование более высоких начальных доз (например, 1,2–1,8 г/сут до общей дозы 10 г). Внутривенное введение следует осуществлять через катетер в центральной вене или в крупную периферическую вену с последующим интенсивным промыванием. В ходе реанимационных мероприятий при фибрилляции желудочков, желудочковой тахикардии без пульса амиодарон вводят внутривенно болюсом 300 мг, при необходимости повторно 150 мг. В менее тяжелых случаях: внутривенно 300 мг (или 5 мг/кг) в течение 10–60 мин, при необходимости повторно по 150 мг каждые 10–15 мин или начало суточной инфузии в дозе 900 мг (при необходимости в ходе инфузии возможно дополнительное введение препарата по 150 мг). Суточная доза не должна превышать 2,2 г. Если необходимо длительное лечение, в дальнейшем назначают внутрь в нагрузочной дозе. При необходимости в последующем переходят на пероральный прием насыщающих доз (600–1200 мг/сут) как описано выше.

Если длительность интервала QT превышает 500 мс, скорректированного интервала QT — 520 мс, дозу амиодарона следует уменьшить (вплоть до временной отмены).

Взаимодействие с другими препаратами. Амиодарон при сочетанном применении с дигоксидом может привести к повышению концентрации последнего в крови в 2 раза уже через неделю после совместного приема. Это связано с замедлением почечной канальцевой секреции и печеночной элиминации дигоксина. Клинические проявления такого взаимодействия очень серьезные: угнетение синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости, токсические явления со стороны желудочно-кишечного тракта и ЦНС. При необходимости совместного использования доза дигоксина должна быть уменьшена наполовину.

Амиодарон приводит к повышению концентрации в плазме крови дизопирида, мекситила, прокаинамида, что проявляется уже в первые дни удлинением интервала QT и двунаправлен-

ной желудочковой тахикардией с переходом в фибрилляцию желудочков (в редких случаях).

Сочетанное применение верапамила, дилтиазема, β -адреноблокаторов с амиодароном может вызвать синусовую брадикардию, атриовентрикулярную блокаду, выявить скрытый синдром слабости синусового узла и частичное нарушение атриовентрикулярной проводимости. Описаны случаи асистолии и фибрилляции желудочков сердца при одновременном применении амиодарона и пропранолола.

Побочные явления при применении амиодарона встречаются часто и они разнообразны: поражение желудочно-кишечного тракта и печени; фотосенсибилизация и изменения кожи; поражение ЦНС и периферической нервной системы, легких, глаз; дисфункция щитовидной железы.

Благодаря структурному сходству с тиреоидным гормоном амиодарон тормозит превращение тироксина в трийодтиронин. Одновременно увеличивается монодейдизация тироксина во внутреннем кольце, что приводит к повышению (в 2–3 раза) уровня так называемого ревертированного трийодтиронина (rT_3) в сыворотке крови через 3–4 дня лечения. У предрасположенных лиц (семейная, географическая предрасположенность, чаще в пожилом возрасте) амиодарон может вызывать явления гипертиреоза в 1–5 % случаев, так как его молекула содержит органический йод (при приеме 600–1200 мг в сутки в сыворотку поступает 20 мг свободного йода). В то же время у 1–2 % больных при длительном приеме препарата может развиваться гипотиреоз (механизм не изучен) с повышением уровня тироксина rT_3 (в 3–10 раз) и тиреоиднестимулирующего гормона.

Со стороны желудочно-кишечного тракта при применении нагрузочных доз наблюдаются тошнота, рвота, ощущение дискомфорта, в 15 % — гипертрансаминаземия, поносы или запоры. Почти у половины больных отмечается фотосенсибилизация, серо-фиолетовая или багрово-синяя пигментация открытых частей тела.

В 15 % случаев у больных отмечаются кошмарные сны, парестезии, тремор, мышечная слабость, полиневриты, реже дисфагия, атаксия и депрессия.

При длительном применении (более года) почти у 6 % больных описывается появление «амиодаронового» легкого (диффузные интерстициальные инфильтраты, альвеолит, реже плеврит). Клинически «амиодароновое» легкое проявляется тяжелой одышкой, хрипами в легких, гипоксемией, увеличением СОЭ, числа лейкоцитов, активности ЛДГ. При непрерывном приеме почти у всех больных отмечается отложение пигмента (промеланина и липофусцина) в эпителии роговицы, сопровождающееся нарушением светоощущения. Сетчатка не страдает. Отложение пигмента проходит медленно после прекращения приема препарата.

Амиодарон показан при предсердной и желудочковой экстрасистолии; суправентрикулярной тахикардии по типу «возвратного возбуждения», особенно связанной с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта; желудочковой тахикардии; фибрилляции и трепетании предсердий. Применяется также для профилактики внезапной аритмической смерти у больных высокого риска.

Амиодарон нельзя применять при синдроме слабости синусового узла, выраженном нарушении синоаурикулярной или атриовентрикулярной проводимости, удлинненном интервале QT , желудочковой тахикардии типа «пируэт», бронхиальной астме, гипотиреозе, гипертиреозе, беременности, выраженной артериальной гипотензии.

Соталол обладает свойствами антиаритмического средства III класса и β -адреноблокаторов.

Абсорбируется более чем на 80 %. Биодоступность составляет 90–100 %. Одновременный прием пищи (особенно молока и молочных продуктов) уменьшает всасывание соталола. Растворимость в жирах низкая. Практически не связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация в плазме крови при приеме внутрь достигается через 2–3 ч. Метаболизируется в печени. Выводится почками. $T_{1/2}$ составляет 7–18 ч и увеличивается при почечной недостаточности.

Применяется при пароксизмальных суправентрикулярных тахиаритмиях (в том числе при синдроме WPW), желудочковых аритмиях.

Назначают натошак под контролем ЭКГ и корригированного интервала $Q-T$, который не должен

превышать 520 мс. Подбор дозы должен осуществляться в стационаре. Начальная доза 80 мг/сут в два приема, при хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают до 160–320 мг/сут в два приема. В низких дозах (до 240 мг/сут) антиаритмическое действие может быть недостаточным. При угрожающих жизни желудочковых аритмиях возможно назначение более высоких доз (480–640 мг/сут). Внутривенно вводится 20–120 мг в течение в течение 10 мин.

Дает побочные эффекты, характерные для неселективных β -адреноблокаторов и антиаритмических препаратов III класса.

Антиаритмические препараты V группы.

К этой группе относят антагонисты кальция верапамил и дилтиазем.

Верапамил селективно тормозит трансмембранный ток кальция внутрь сердечной клетки. Препарат не влияет на скорость деполяризации и реполяризации в предсердии, желудочке и волокнах Пуркинье, уменьшает спонтанную активность синусно-предсердного узла, блокирует циркуляцию импульса при аритмиях, связанных с возвратом возбуждения, несколько снижает сократимость мышечных волокон.

Верапамил применяют внутривенно и внутрь. Внутривенно вводят обычно болюс из расчета 0,15 мг/кг массы тела (5 мг) в течение 1 мин, затем при необходимости можно ввести препарат повторно через 30 мин в той же дозе. Поддерживающую инфузию проводят со скоростью 0,005 мг/кг/мин. Внутрь назначают по 80–120 мг 3 раза в сутки.

Верапамил назначают при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, связанной с возвратом возбуждения в области предсердно-желудочкового узла. При такой аритмии препарат более эффективен, чем новокаинамид и β -адреноблокаторы. Препарат назначают также при предсердной экстрасистолии.

Верапамил противопоказан при тяжелой сердечной недостаточности, предсердно-желудочковой блокаде, синдроме слабости синусового узла, артериальной гипотензии, брадикардии. Препарат не следует применять в сочетании с β -адреноблокаторами и дизопирамидом.

Выбор антиаритмических средств. При лечении аритмий большое значение имеет воз-

действие на основное заболевание (применение тиреостатических средств при гипертиреозе, комиссуротомия при митральном стенозе, антиангинальные средства при ишемии миокарда) и устранение провоцирующих факторов (алкоголь, употребление крепкого чая, кофе, тяжелая физическая нагрузка). При возникновении аритмий в связи с прогрессированием сердечной недостаточности необходима адекватная терапия вазодилататорами, мочегонными средствами, сердечными гликозидами. Аритмия, развивающаяся при артериальной гипотензии, может быть устранена при повышении АД, например, введением мезатона. Нарушение ритма, связанное с эмоциональным стрессом, поддается лечению седативными средствами. При выборе лекарственных средств необходимо учитывать вид и механизм развития аритмии, ее причину, тяжесть основного заболевания, наличие нарушений гемодинамики, сопутствующих заболеваний, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику антиаритмических препаратов, возможность их взаимодействия с другими препаратами и побочных реакций и т. д. Так, верапамил эффективен только при наджелудочковых нарушениях ритма, а лидокаин — при желудочковых, в то время как амиодарон может быть с успехом использован при обоих видах аритмии. При остром инфаркте миокарда желателен применение амиодарона или лидокаина (последний не оказывает отрицательного инотропного действия), при гипертрофической кардиомиопатии — амиодарона (снижает риск внезапной смерти), при интоксикации сердечными гликозидами — дифенилгидантоина (устраняет нарушение предсердно-желудочковой проводимости). В последнем случае в развитии аритмий важную роль играет гипокалиемия, для устранения которой используют препараты калия. При аритмиях другого генеза эти препараты малоэффективны.

Многие антиаритмические средства оказывают отрицательное инотропное действие, поэтому их следует с осторожностью применять при сердечной недостаточности. Следует принимать во внимание и возможность снижения биодоступности некоторых препаратов, например β -адреноблокаторов, при сердечной недо-

статочности в результате нарушения их всасывания в ЖКТ. При печеночно-клеточной недостаточности необходимо уменьшить дозу хинидина, пропранолола, лидокаина, при почечной — новокаинамида, дифенина, дизопирамида, апринидина, бретилия тозилата. Препараты калия при почечной недостаточности вообще противопоказаны, учитывая высокий риск развития гиперкалиемии.

С особой осторожностью следует подходить к лечению аритмий у лиц пожилого возраста, у которых антиаритмические средства могут вызывать побочные реакции даже в терапевтических дозах. Для профилактики пароксизмальных аритмий лекарственные средства назначают внутрь, а для купирования — чаще парентерально. Если пароксизм тахикардии сопровождается резким нарушением гемодинамики (отек легких, шок), прибегают к электроимпульсной терапии.

Следует учитывать, что некоторые нарушения ритма далеко не во всех случаях требуют лечения. Так, при частых пароксизмах мерцания предсердия у больных с тяжелым митральным стенозом или пожилых лиц, страдающих ИБС, антиаритмические средства обычно малоэффективны и не позволяют предотвратить рецидивы аритмий. В таких случаях мерцание предсердий переводят в постоянную форму с помощью дигоксина, который назначают внутрь. Не всегда обоснована активная антиаритмическая терапия и при предсердной экстрасистолии, которая не имеет большого прогностического значения. В то же время при желудочковой тахикардии следует использовать все возможности для восстановления синусового ритма, учитывая риск развития фибрилляции желудочков. Достаточно сложно бывает оценить необходимость лекарственной терапии при желудочковой экстрасистолии. Для оценки ее прогностической значимости используют классификацию Лауна и Вольфа, предложенную в 1971 г. (табл. 10.58).

При желудочковой экстрасистолии низких степеней (градаций) лекарственные средства обычно не назначают, за исключением особых случаев (например, экстрасистолия при остром инфаркте миокарда).

Таблица 10.58
**Классификация желудочковых аритмий
по Лауну и Вольфу**

Степень	Аритмии
0	Нет аритмий
1	Менее 30 монотонных желудочковых экстрасистол в час при длительной (суточной) регистрации ЭКГ; возникновение 1 желудочковой экстрасистолы в минуту или менее при велоэргометрической пробе
2	Более 30 экстрасистол в час при длительной регистрации ЭКГ; возникновение 2 экстрасистол в минуту и более при велоэргометрической пробе
3	Полиопные желудочковые экстрасистолы
4а	Парные желудочковые экстрасистолы
4б	3 следующих друг за другом желудочковых экстрасистол и более или желудочковая тахикардия
5	Ранние желудочковые экстрасистолы типа R/T

Важное значение имеет оценка эффективности антиаритмических средств. В настоящее время стало очевидным, что подсчет числа эпизодов аритмий при аускультации сердца или ЭКГ является недостаточным. Относительно простым неинвазивным методом исследования электрической активности сердца является суточное мониторирование ЭКГ (метод Холтера),

которое позволяет зарегистрировать скрытые аритмии, определить частоту аритмических эпизодов, время их возникновения и т. д. Для выявления аритмий может быть использована проба с физической нагрузкой. Более сложный, но и более информативный метод — электрофизиологическое исследование, которое проводят с помощью электрода, введенного в полость сердца или пищевода. Оно дает возможность оценить влияние антиаритмических средств на функцию синусно-предсердного (табл. 10.59), предсердно-желудочкового узлов, желудочков, различные электрофизиологические параметры сердца (рис. 10.25, табл. 10.60). Электрофизиологическое исследование обычно проводят до и на фоне лечения.

Например, при пароксизмальной желудочковой тахикардии с помощью чреспищеводной электростимуляции сердца определяют порог возникновения аритмии. Повышение его под влиянием антиаритмических средств является критерием их эффективности. Чреспищеводная электрокардиография является простым, безопасным методом и все чаще используется в практике. Благодаря электроду, введенному в пищевод, лучше всего регистрируются потенциалы предсердий. Для кардиостимуляции

Таблица 10.59

Влияние некоторых антиаритмических средств на функцию синусно-предсердного узла и эффективный рефрактерный период

Препарат	Время восстановления синусно-предсердного узла	Проведение синоатриального возбуждения	Эффективный рефрактерный период		
			правого предсердия	предсердно-желудочкового узла	системы Гиса–Пуркинье
Лидокаин	0	↑	0	0	↓
Дифенин			0	0	—
Мексилетин	0	0			↓
Прокаинамид			↑	↓	↑
Аймалин			0	↑	↓
Хинидин	↑		↑	↓	↑
Дизопирамид	0↑	↓↑	↑	↑	0
Пропафенон	↑	↑	0	↑	?
Пропранолол	↑	↑	0	↑	0
Верапамил	↑	↑↓	0	↑	0

Примечание: 0 — не влияет; ↑ — удлинение; ↓ — укорочение.

Таблица 10.60

Влияние антиаритмических средств на электрофизиологические параметры сердца

Препарат	Интервал		
	<i>P-A</i>	<i>A-H</i>	<i>H-V</i>
Мексилетин	0	0	0
Дифенин	0	↓	0
Токаинид	0	↓	0
Хинидин	↑	0↓	↑
Прокаинамид	–	0↑	↑
Дизопирамид	0	0	↑
Пропафенон	↑	↑	↑
Энкаинид	↑	↑	↑
Пропранолол	↑	↑	0
Бретилиум	↓	↑	↓
Амиодарон	↑	↑	0↑
Верапамил	0↑	↑	0
Лидокаин	0	0	0

Примечание: 0 — не влияет; ↑ — удлиняет; ↓ — укорачивает; *P-A* — предсердно-узловое проведение; *A-H* — проведение импульса от узла до пучка Гиса; *H-V* — проведение импульса от пучка Гиса до желудочков.

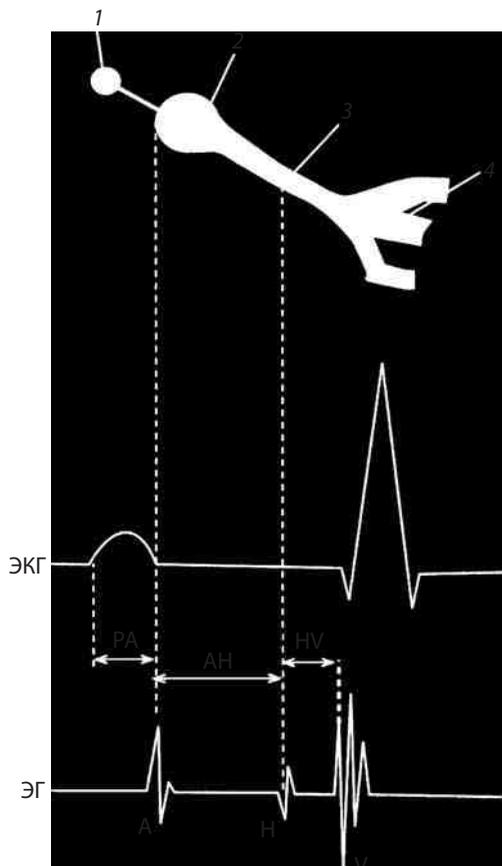


Рис. 10.25. Схема проводящей системы (вверху) и электрограмма (ЭГ) пучка Гиса (внизу):

1 — проводящие волокна от предсердия к АВ-узлу; 2 — АВ-узел; 3 — проводящие пучки и волокна от АВ-узла к сочленению Гиса; 4 — передняя и задняя ветви левой ножки пучка Гиса; 5 — правая ножка пучка Гиса; СУ — синусовый узел; АВУ — АВ-узел; ФК — фиброзное кольцо; МП — мембранная перегородка; А — потенциал предсердия; Н — потенциал пучка Гиса; V — потенциал желудочков; *PA*, *AH*, *HV* — интервалы проведения возбуждения

электрод несколько смещают с точки, где регистрируется максимальный потенциал предсердий. Особенно важно, что чреспищеводная стимуляция помогает подобрать препарат для профилактики аритмии, а в дальнейшем — оценить эффективность этой терапии.

В табл. 10.61 суммированы основные свойства важнейших антиаритмических препаратов, которые необходимо учитывать при выборе рациональной терапии.

Электрофизиологическое исследование дает возможность определить локализацию эктопического водителя ритма. Эти данные имеют значение для решения вопроса об оперативном лечении (например, при частых пароксизмах желудочковой тахикардии у больного с постинфарктной аневризмой сердца).

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия. Различают два механизма возникновения данной аритмии: возврат возбуждения в предсердно-желудочковом узле, в области синусно-предсердного узла и миокарде предсердий и повышенный автоматизм клеток проводящей системы предсердий.

Для купирования приступа используют:

- 1) рефлекторные воздействия: односторонний массаж каротидного синуса, натуживание на вдохе, подавливание на глазные яблоки, вызывание рвотного рефлекса;
- 2) парентеральное введение транквилизаторов (диазепам);
- 3) внутривенное введение:
 - аденозин (внутривенно 6 мг за 1–3 с, при отсутствии эффекта и осложнений через

Таблица 10.61

Характеристика антиаритмических средств

№	Препарат	Аритмогенный эффект, %	Эффект на желудочковые аритмии	Комбинированная терапия	Взаимодействие с другими лекарствами
1	Хинидин	15	20 % ЖТ, 44–67 % ЭС, 34 % ЖА	1+2 возможно, 1+4 эффект положительный, 1+7 отрицательный инотропный эффект	Резерпин, фенотиазины, дигоксин, циметидин
2	Дизопирамид	6	20 % ЖТ, 22–54 % ЭС, 55–86 % ЖА	1+2 возможно, 2+4 эффект положительный, 2+7 отрицательный инотропный эффект	Рифампицин, антихолинергические средства
3	Прокаинамид	9	20 % ЖТ, 39–76 % ЭС	3+1 (2) возможно, 3+4 (5, 6) эффект положительный, 3+7 отрицательный инотропный эффект	Антихолинергические средства, циметидин
4	Лидокаин	Низкий	90 % ЭС при инфаркте миокарда	—	Пропранолол, циметидин, дигоксин
5	Мексилетин	7,5	20 % ЖТ–ФЖ, 50–90 % ЭС–ИМ, 52–84 % ЭС, 60 % угрожающие жизни ЖА	5+1 (2) возможно 5+8 ->- 5+9 ->-	Циметидин, теофиллин
6	Пропафенон	10	20 % ЖТ, 85 % ЭС, 50 % летальная ЖА	6+1 (2) возможно	Дигоксин, пропранолол, циметидин
7	β -адреноблокаторы	12,6	50 % ЖТ, 67 % ЖТ/ЭС	7+5 возможно, 7+2 осторожно 7+6 ->-	Наркотики, инсулин, антагонисты кальция
8	Амидарон	8	65 % ЖТ, 75 % ФЖ	8+5 возможно, 8+1 (2) возможно	Дигоксин, хинидин, варфарин, пропранолол
9	Верапимил	Низкий	Эффективность ниже, чем у препаратов I класса	Мало опыта	Дигоксин, пропранолол, рифампицин

Примечание: ЭС — экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ЖА — желудочковые аритмии; ФЖ — фибрилляция желудочков; ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 10.62

Препараты с доказанной эффективностью устранения пароксизма мерцательной аритмии

Препарат	Доза и путь введения	Основные побочные эффекты
Амиодарон	В стационаре: внутрь 1,2–1,8 г/сут в несколько приемов до общей дозы 10 г с переходом на 200–400 мг/сут или 30 мг/кг одномоментно Амбулаторно: внутрь 600–800 мг/сут в несколько приемов до общей дозы 10 г, затем 200–400 мг/сут В/в 5–7 мг/кг за 30–60 мин, затем 1,2–1,8 г/сут в виде в/в инфузии или внутрь в несколько приемов до общей дозы 10 г, затем 200–400 мг/сут	Артериальная гипотензия, брадикардия, удлинение интервала Q–T, желудочковая тахикардия типа «пируэт» (редко), желудочно-кишечные расстройства, флебит
Ибутилид	В/в 1 мг за 10 мин; при необходимости повторно 1 мг	Удлинение интервала Q–T, желудочковая тахикардия типа «пируэт»
Пропафенон	Внутрь 450–600 мг	Артериальная гипотензия, перевод мерцания предсердий в трепетание с быстрым проведением
Хинидин*	Внутрь 0,75–1,5 г в течение 6–12 ч, обычно в сочетании с ЛС, замедляющими АВ-проведение	Удлинение интервала Q–T, желудочковая тахикардия типа «пируэт», желудочно-кишечные расстройства, артериальная гипотензия, улучшение АВ-проведения

* В нагрузочной дозе применять с осторожностью; целесообразность использования хинидина для медикаментозной кардиоверсии считают спорной, так как доступны более безопасные ЛС.

- 1–2 мин еще 12 мг, при необходимости через 1–2 мин в той же дозе повторно);
- верапамил (если нет синдрома WPW) внутривенно болюсно в дозе 2,5–5 мг в течение 2–3 мин, при сохранении тахикардии и хорошей переносимости по 5–10 мг каждые 15–30 мин до общей дозы 30 мг;
 - β-адреноблокаторы (пропранолол внутривенно в дозе до 0,15 мг/кг со скоростью 1 мг/мин);
 - дигоксин внутривенно в виде болюса 0,25–0,5 мг (если нет синдрома WPW);
 - 150–300 мг амиодарона, особенно при синдроме WPW.

При неэффективности лекарственных средств проводят электроимпульсную терапию или высокочастотную предсердную стимуляцию.

Для профилактики рецидивов аритмии применяют верапамил, β-адреноблокаторы, соталол, хинидин, негилуритмал, амиодарон.

Мерцательная аритмия и трепетание предсердий. Препараты с доказанной эффективностью для купирования пароксизма мерцательной аритмии представлены в табл. 10.62.

Препараты для урежения ЧСС при сохраняющейся мерцательной аритмии представлены в табл. 10.63.

Наиболее эффективный и быстрый способ кардиоверсии — электрический. Однако электроимпульсная терапия не позволяет предотвратить возобновление аритмии и поэтому часто сочетается с медикаментозным лечением.

У больных с затянувшимся пароксизмом мерцательной аритмии (более 48 ч) перед кардиоверсией показано применение антикоагулянтов непрямого действия с поддержанием международного нормализованного отношения (МНО) 2–3 как минимум 3 нед. до попыток восстановления синусового ритма и как минимум 4 нед. после успешной кардиоверсии.

Таблица 10.63

Препараты для контроля частоты сердечных сокращений у больных с сохраняющейся мерцательной аритмией

Препарат	Доза и путь введения	Начало действия	Основные побочные эффекты
Верапамил	В/в 0,075–0,15 мг/кг за 2 мин Внутрь 120–360 мг/сут в несколько приемов*; доступны лекарственные формы с медленным высвобождением	3–5 мин 1–2 ч	Артериальная гипотензия, АВ-блокада, сердечная недостаточность, взаимодействие с дигоксином
Дигоксин	В/в по 0,25 мг каждые 2 ч вплоть до 1,5 мг, затем 0,125–0,25 мг/сут Внутрь по 0,25 мг каждые 2 ч вплоть до 1,5 мг, затем 0,125–0,375 мг/сут	2 ч 2 ч	Дигиталисная интоксикация, АВ-блокада, брадикардия
Дилтиазем	Внутрь 120–360 мг/сут в несколько приемов*; доступны лекарственные формы с медленным высвобождением	2–4 ч	Артериальная гипотензия, АВ-блокада, сердечная недостаточность
Метопролол**	В/в болюсно 2,5–5 мг за 2 мин вплоть до 3 доз Внутрь по 25–100 мг 2–3 раза в сутки*; доступны длительно действующие лекарственные формы	5 мин 4–6 ч	Артериальная гипотензия, АВ-блокада, брадикардия, бронхоспазм, сердечная недостаточность
Пропранолол**	В/в до 0,15 мг/кг Внутрь 80–240 мг/сут в несколько приемов*	5 мин 1–1,5 ч	Артериальная гипотензия, АВ-блокада, брадикардия, бронхоспазм, сердечная недостаточность
Эсмолол**	В/в 0,5 мг/кг за 1 мин, затем 0,05–0,2 мг/кг/мин	5 мин	Артериальная гипотензия, АВ-блокада, брадикардия, бронхоспазм, сердечная недостаточность

* У некоторых больных могут потребоваться более высокие дозы.

** Можно использовать другие β-адреноблокаторы в соответствующих дозах.

Наиболее эффективные препараты для предотвращения повторных пароксизмов мерцательной аритмии представлены в табл. 10.64.

Пароксизмальная желудочковая тахикардия. Электрофизиологическим механизмом желудочковой тахикардии является повышение автоматизма в эктопическом очаге, располагающемся в желудочке. Не исключается и возникновение возврата возбуждения в желудочках, ножках пучка Гиса и волокнах Пуркинье.

Для купирования желудочковой тахикардии используют:

- внутривенное введение транквилизаторов (диазепам);
- амиодарон или лидокаин (при их неэффективности — электроимпульсная терапия);
- прокаинамид до 1 г внутривенно медленно (если нет тяжелого поражения сердца);
- β -адреноблокаторы;
- дифенилгидантоин при передозировке сердечных гликозидов.

Профилактика рецидивов осуществляется амиодароном или лидокаином (особенно при остром инфаркте миокарда), β -адреноблокаторами. У некоторых больных имеются показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Предсердная и желудочковая экстрасистолия. В большинстве случаев специального лечения не требуется (показано лечение основного заболевания). При плохой переносимости применяют β -адреноблокаторы, у больных с суправентрикулярной экстрасистолией, не имеющих существенного снижения сократительной способности левого желудочка, — верапамил или дилтиазем.

Блокада сердца. Фармакотерапия предсердно-желудочковой блокады зависит не только от причины ее возникновения (острый инфаркт миокарда, миокардит, передозировка сердечных гликозидов, кардиосклероз), но и выраженности нарушения проводимости. При предсердно-желудочковой блокаде III степени, особенно при наличии приступов Морганьи—Эдемса—Стокса, выраженной брадикардии (менее 30 в мин), нарастающей сердечной недостаточности, применяют эндокардиальную стимуляцию сердца. При невозможности проведения эндокардиальной стимуляции возможно внутривенное введение 0,1% раствора атропина в дозе 0,5–1 мл (если нет предсердно-желудочковой блокады дистального типа) применение стимуляторов β -адренорецепторов (изопrenalин) у больных

Таблица 10.64

Рекомендуемые дозы препаратов* с доказанной эффективностью для фармакологической кардиоверсии при фибрилляции предсердий

Препарат	Доза и путь введения	Основные побочные эффекты
Амиодарон	В стационаре: внутрь 1,2–1,8 г/сут в несколько приемов до общей дозы 10 г с переходом на 200–400 мг/сут или 30 мг/кг одномоментно Амбулаторно: внутрь 600–800 мг/сут в несколько приемов до общей дозы 10 г, затем 200–400 мг/сут В/в 5–7 мг/кг за 30–60 мин, затем 1,2–1,8 г/сут в виде в/в инфузии или внутрь в несколько приемов до общей дозы 10 г, затем 200–400 мг/сут	Артериальная гипотензия, брадикардия, удлинение интервала Q–T, желудочковая тахикардия типа «пируэт» (редко), желудочно-кишечные расстройства, флебит
Ибутилид	В/в 1 мг за 10 мин; при необходимости повторно 1 мг	Удлинение интервала Q–T, желудочковая тахикардия типа «пируэт»
Пропафенон	Внутрь 450–600 мг	Артериальная гипотензия, перевод мерцания предсердий в трепетание с быстрым проведением
Хинидин**	Внутрь 0,75–1,5 г в течение 6–12 ч, обычно в сочетании с ЛС, замедляющими АВ-проводение	Удлинение интервала Q–T, желудочковая тахикардия типа «пируэт», желудочно-кишечные расстройства, артериальная гипотензия, улучшение АВ-проводения

* Указаны только доступные ЛС.

** В нагрузочной дозе применять с осторожностью; целесообразность использования хинидина для медикаментозной кардиоверсии считают спорной, так как доступны более безопасные препараты.

Таблица 10.65

Побочные действия антиаритмических средств

Препарат	Побочное действие	Легкое побочное действие
Хинидин	Асистолия, фибрилляция желудочков, трой- боцитопения, кардиотоксический эффект	Диарея, головокружение, тошнота, головная боль
Дизопирамид	Гипотензия, изменения <i>ST</i> , агранулоцитоз, психозы	Диспепсия, сухость во рту, задержка мочи
Прокаинамид	Холестаз, агранулоцитоз, блокада сердца, волчаночноподобный синдром	Диспепсия, сухость во рту, задержка мочи
Лидокаин	Остановка сердца, нарушение ЦНС, коллапс, судороги	Головокружение, рвота, брадикардия, артериаль- ная гипотензия
Мекситил	Поражение печени	Тремор, брадикардия, диспепсия
Пропафенон	Предсердно-желудочковая блокада	Головная боль, головокружение, расстройство зрения
β -адреноблокаторы	Блокады сердца, депрессия <i>ST</i>	Тошнота, диарея, артериальная гипотензия, судоро- ги
Амиодарон	Удлинение <i>P-Q</i> , альвеолит, поражение пече- ни, щитовидной железы	Тошнота, головная боль, расстройства зрения
Антагонисты кальция	Брадикардия, отеки	Головокружение, слабость, тошнота, артериальная гипотензия

без тяжелых проявлений ИБС. При атриовентрикулярной блокаде, вызванной передозировкой сердечных гликозидов, наряду с вышеперечисленными средствами применяют препараты калия.

Побочные действия антиаритмических средств. Побочные эффекты антиаритмических средств можно свести в несколько групп (табл. 10.65). Наиболее существенным для клиники является влияние антиаритмических средств на электрофизиологическую функцию сердца, проявляющееся в угнетении синусно-предсердного узла, предсердно-желудочкового проведения, резкой брадикардии и даже асистолии. К особенно опасным побочным явлениям следует отнести аритмогенное действие, наблюдающееся, по крайней мере, у 5% больных, получавших лекарства. Некоторые антиаритмические средства могут вызывать желудочковую тахикардию и фибрилляцию сердца. Наиболее предрасположены к таким осложнениям больные с синдромом удлиненного интервала *Q-T* и так называемой злокачественной аритмией, получающие большие дозы антиаритмических средств. Почти все антиаритмические средства обладают отрицательным инотропным свойством, которое может привести к усугублению сердечной недо-

статочности, если эти препараты способны повышать ОПСС.

10.8. ТРОМБОЗЫ И СКЛОННОСТЬ К ТРОМБООБРАЗОВАНИЮ

Три основных компонента гемостаза представлены факторами сосудистой стенки, плазмы и форменных элементов крови.

Пусковым звеном, включающим механизмы гемостаза, является повреждение сосудистой стенки. Это повреждение может вызываться как механическим воздействием, так и химическими, в том числе гуморальными агентами, комплексами антиген-антитело и т. д. Повреждающий агент инициирует процессы активации и высвобождения из сосудистой стенки тромбопластических субстанций и фибринолитических ферментов, каскадного превращения эндоперекисей в простагландины. При этом из сосудистой стенки высвобождается тканевый тромбопластин и АДФ, фибронектин, активатор плазминогена, взаимодействующий с фибринолитическими ферментами плазмы, простаглицлин (PGI_2), влияющий на просвет сосуда и агрегацию тромбоцитов. Повреждение сосудистой стенки не только приводит к стимуляции синтеза PGI_2 в сосуди-

стой стенке, но и индуцирует превращение эндоперекисей с образованием ряда проагрегантных простагландинов, в том числе тромбоксана A_2 . От взаимодействия простаглицлина и тромбоксана зависит, произойдет адгезия тромбоцитов к сосудистой стенке и их агрегация или нет (рис. 10.26). В тесной связи с синтезом простагландинов находится фосфодиэстераза цАМФ и аденилатциклаза, регулирующая образование и деградацию АДФ, важнейшего фактора агрегации тромбоцитов. Вслед за адгезией (I фаза гемостаза) происходит выброс биологически активных веществ (антигепариновый фактор 4, β -тромбоглобулин, серотонин, тромбопластический фактор 3 и т. д.) из тромбоцитов, а также АДФ, приводящий к дальнейшей агрегации тромбоцитов и увеличению тромба (II фаза гемостаза). Заключает процесс тромбообразования активация тромбостенина и консолидация тромба (III фаза гемостаза).

Одновременно с активацией тромбоцитов происходит активация и коагуляционных факторов, чему способствует, с одной стороны, превращение неактивного фактора XII в активный под влиянием контакта с чужеродной поверхностью (повреждение), а с другой — активирующее влияние тканевого тромбопластина на предшественники свертывающих факторов. Активация факторов VIII, IX, X свертывания крови, происходящая при взаимодействии с факторами V и VII в присутствии липидного фактора тромбоцитов, способствует превращению протромбина в тромбин. Последний, в свою очередь, вызывает через ряд промежуточных звеньев трансформацию фибриногена в фибрин (рис. 10.27 и 10.28).

Наибольшее значение для предотвращения тромбоза наряду с антитромбоцитарными свойствами сосудистой стенки имеет фибринолитическая система и антитромбин III. Причем, как и коагуляция крови, фибринолиз может активироваться двумя путями: посредством внутренней активации, запускаемой активированным фактором XII в комплексе с высокомолекулярным кининогеном, и с помощью внешней активации через тканевый (в том числе сосудистый) активатор пламиногена. Независимо от пути активации фибринолиза в крови происходит превращение проактиватора пламиногена

в активатор, который переводит пламиноген в пламин. Последний вызывает ферментативное расщепление фибрина и фибриногена с образованием продуктов деградации фибрина X, Y, D, E. Фрагменты X и Y обладают коагулирующими свойствами, способны увеличить вязкость крови и нарушить микроциркуляцию. Продукты деградации фибриногена (фибрина) D и E имеют антикоагулянтную и антиагрегантную активность.

В крови постоянно циркулирует и другое мощное антитромботическое вещество — антитромбин III — кофактор гепарина, который лишь в связи с ним осуществляет свое антитромботическое действие, блокируя активированные факторы VIII, IX, V, VII, X и тромбин. Являясь сериновой протеазой, антитромбин III связывает также и фибринолитические ферменты. Неактивные комплексные соединения антитромбин III — гепарин — фактор свертывания элиминируются из кровотока РЭС печени, селезенки, легких. Существуют заболевания, в основе которых лежит врожденный или приобретенный дефицит антитромбина III, что сопровождается тромбоэмболическими осложнениями (табл. 10.66).

В крови циркулируют различные ингибиторы фибринолиза: α_2 -макроглобулин, C_1 -инактиватор, α_1 - и α_2 -антиплазмины, которые вступают во взаимодействие с элементами фибринолитической системы, приводя к их инаktivации. Комплексы α_2 -макроглобулин–плазмин, α_1 -антиплазмин–плазмин не вызывают расщепления фибриногена и фибрина и захватываются фагоцитарными клетками РЭС. От баланса этих компонентов зависит, произойдет внутрисосудистое свертывание крови или нет.

Наряду с локальным артериальным и венозным тромбозом возможно ДВС — спутник практически любого тяжелого заболевания. Под влиянием различных факторов происходит внутрисосудистое микротромбообразование (отложение тромбоцитарных, фибриновых, смешанных тромбов) в системе микроциркуляции. Этот процесс может протекать остро (шок), подостро (тяжелая пневмония, сепсис) и хронически (застойная недостаточность кровообращения); может захватывать сосудистую систему одного органа или всю систему микроциркуляции.

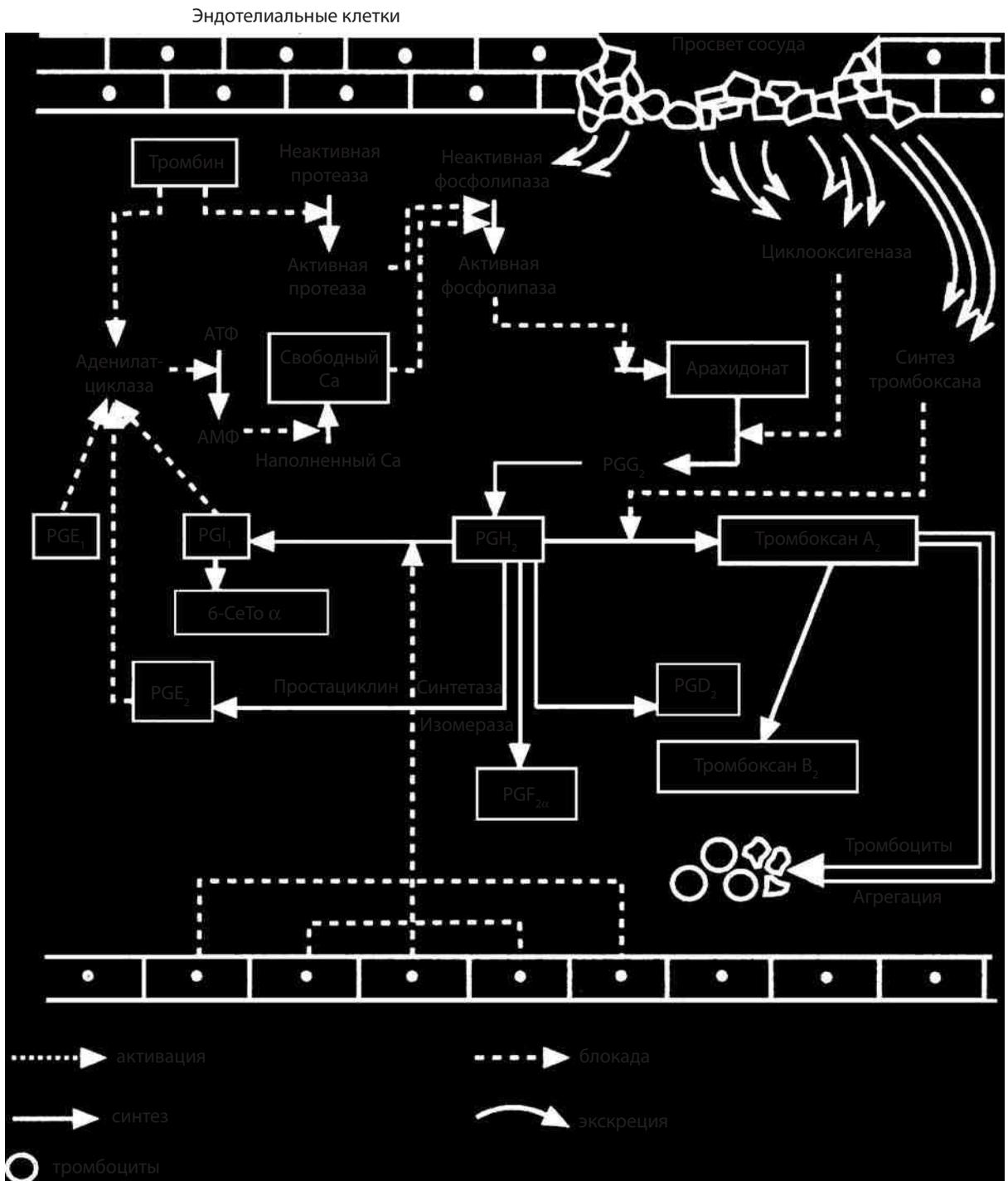


Рис. 10.26. Механизм агрегации тромбоцитов

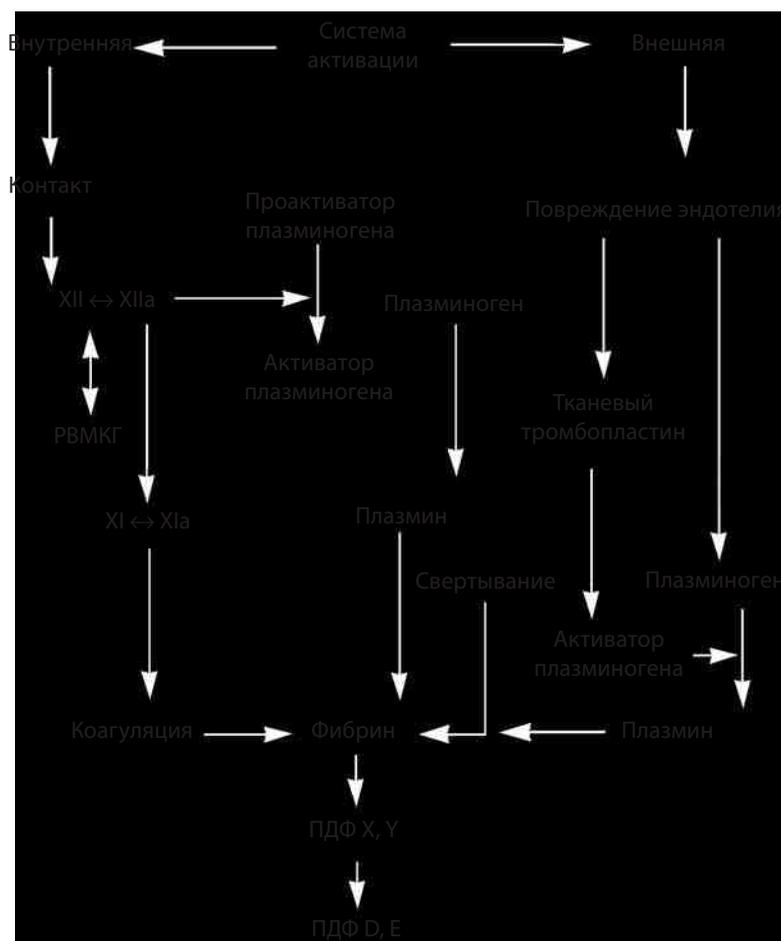


Рис. 10.27. Механизм активации фибринолиза:

РВМКГ — растворимый высокомолекулярный киниоген; *ПДФ* — продукты деградации фибрина

Антитромботическую терапию применяют для профилактики и лечения артериальных и венозных тромбозов. Различают следующие антитромботические средства, воздействующие на систему гемостаза: тромболитические и фибринолитические препараты, антикоагулянты

прямого и непрямого действия, антиагреганты и ангиопротекторы.

10.8.1. Фибринолитические препараты

Существуют лекарственные препараты, вызывающие разрушение тромба (лизис) и повышающие фибринолитическую активность крови.

Основным механизмом действия тромболитических средств является ферментативное расщепление фибрина с образованием продуктов деградации фибриногена — ПДФ (фибрина) (рис. 10.29).

Стрептокиназа образует комплекс с активатором плазминогена (в соотношении 1:1), который может трансформировать неактивный глуплазминоген и лиз-плазминоген в плазмин.

Плазмин вызывает ферментативное разрушение фибрина (фибриногена): экзотромболизис

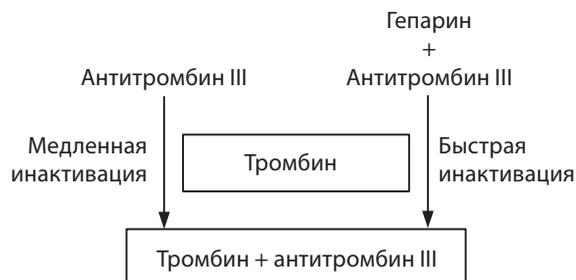


Рис. 10.28. Инактивация тромбина

Таблица 10.66

Заболевания, характеризующиеся дефицитом антитромбина III

Уменьшение синтеза	Увеличение потребления	Увеличение потери
Цирроз печени, печеночная кома, хронический активный гепатит, отравление гепатотропными ядами, применение контрацептивов	Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция и коагулопатия потребления, сепсис и инфекционный эндокардит, инфаркт миокарда осложненного течения, тяжелая сердечная недостаточность, коматозные состояния, тяжелое течение диабета, парапротеинемические ретикулезы, рак с метастазами, гемодиализ, рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен, семейная гиперлипидемия, массивная кровопотеря, длительная гепаринотерапия, острая почечная и дыхательная недостаточность	Нефротический синдром, плазмаферез, экссудативная энтеропатия

(т. е. растворение тромба снаружи) и эндотромболизис, связанный с проникновением низкомолекулярных стрепто- и урокиназы внутрь тромба и активацией находящегося на поверхности фибриновых нитей плазминогена. Разрушение фибриновой сети приводит к дезинтеграции составных элементов тромба (форменных элементов, агрегатов). Далее происходит его распад на мелкие фрагменты, которые уносятся током крови или растворяются на месте плазмином.

Многие фармакодинамические свойства тромболитических препаратов связаны с циркуляцией в крови продуктов плазминовой деградации фибриногена, которые вызывают гипокоагуляцию, блокируют агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, снижают вязкость крови. Тромболитические препараты улучшают сократительную функцию сердца как за счет повышения перфузии миокарда, так и в силу прямого инотропного влияния на миокард поздних продуктов распада фибриногена (ПДФ D и ПДФ E).

Стрептокиназу вводят внутривенно. Максимальный эффект наступает через 30–60 мин

и прямо пропорционален дозе. Фибринолитическая активность препарата проявляется в течение 4–8 ч и зависит от дозы. Фармакокинетические параметры препарата мало изучены. При внутривенном введении он распределяется в системном кровотоке, наибольшие количества стрептокиназы находятся в органах и тканях, содержащих отложения фибрина и мелкие тромбы. Препарат связывается в кровотоке так называемыми антистрептокиназами, и этот комплекс элиминируется из кровотока РЭС печени и селезенки и выводится с мочой.

Через 4–5 сут после внутривенного введения к стрептокиназе образуются антитела, способные сохраняться многие годы, что может уменьшить ее эффективность при повторном введении и стать причиной аллергических осложнений. Поэтому повторное введение препарата через 5 сут относительно противопоказано.

При инфаркте миокарда вводится внутривенно за 30–60 мин, при ТЭЛА препарат можно вводить намного дольше — от 2 ч до суток и более.

Урокиназа, получаемая из человеческой мочи, прямо активирует глю- и лиз-плазминогены, превращая их в плазмин. Фармакокинетика урокиназы представляется в виде двухфазной кривой изменения концентрации препарата в крови: $T_{1/2\alpha}$ составляет 4–5 мин, $T_{1/2\beta}$ — 70 мин (при внутривенном введении). В крови препарат связывается с белками и инактивируется (расщепляется) протеазами (α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин, α_2 -антиплазмин, антитромбин III). Мелкие фрагменты этих комплексов выводятся с мочой до 30–60 мг/сут. При снижении функции почек препарат экскретируется значительно меньше.

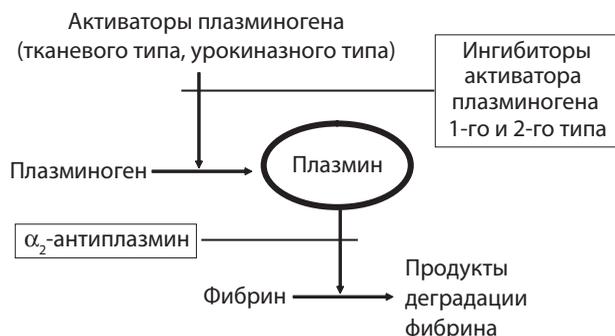


Рис. 10.29. Система фибринолиза

В отличие от стрептокиназы к урокиназе — естественному продукту человека — антитела не образуются.

Проурокиназа рекомбинантная (пууролаза) представляет собой созданную с помощью генной инженерии модифицированную молекулу нативной проурокиназы человека. Это фибриноспецифический агент с высокой тропностью к тромбу, его действие потенцируется урокиназой или тканевым активатором плазминогена (ТАП), введенными до применения проурокиназы, которые, как полагают, очищают места связывания фибрина и тромба. Под воздействием плазмينا одноцепочечная молекула проурокиназы превращается в более активную двухцепочечную молекулу урокиназы. Проурокиназа быстро связывается ингибиторами, циркулирующими в крови. Препарат не иммуногенен.

Применяется при инфаркте миокарда, вводится внутривенно за 30–60 мин.

Тканевый активатор плазминогена (алтеплаза) относится к сериновым протеазам. ТАП расщепляет неактивный профермент плазминоген в другую сериновую протеазу, близкую к плазмину. В отсутствие фибрина, например, в циркулирующей плазме ТАП практически не взаимодействует с плазминогеном. В присутствии фибрина процесс активации плазминогена возрастает на 20–30%. По-видимому, фибрин является кофактором активации ТАП. Очевидно, что процесс расщепления фибрина происходит на тромбе и внутри него без системного фибринолиза, когда все сосудистое русло наполняется ПДФ, как при применении стрептокиназы и урокиназы, что определяет большое число таких побочных эффектов, как геморрагии.

В последние годы ТАП, как и проурокиназу, получают биотехнологическим рекомбинантным путем, управляя синтезом ДНК–РНК определенного штамма кишечной палочки. Препарат не иммуногенен.

Ф а р м а к о к и н е т и к а рекомбинантного ТАП описывается двухкомпонентной моделью: $T_{1/2\alpha}$ составляет 3,3 мин, $T_{1/2\beta}$ — 26 мин, максимальная концентрация в крови — 97–133 нг/мл, клиренс — 687 мл/мин, объем распределения в центральной камере — 3,9 л, Vd_{ss} — 7,2 л, AUC — 530 нг/мл/ч. Препарат хорошо распре-

деляется в тканях, но накапливается преимущественно в печени. Другим, менее важным путем элиминации препарата является его инактивация α_2 -антиплазмином, α_1 -антитрипсином и C_1 -ингибитором и адсорбция этих комплексов на эндотелии сосудов.

Применяется при инфаркте миокарда (вводится внутривенно за 90 мин), ТЭЛА, ишемическом инсульте (вводится внутривенно за 2 ч).

Тенектеплаза — производное алтеплазы, созданное с помощью генной инженерии за счет замены аминокислотных остатков в трех участках исходной молекулы. Это привело к увеличению фибринспецифичности и появлению устойчивости к влиянию ингибитора активатора плазминогена 1-го типа. $T_{1/2}$ составляет 20–24 мин.

Применяется при инфаркте миокарда (вводится однократно внутривенно болюсом).

10.8.2. Антикоагулянты и антиагреганты

Нефракционированный (стандартный) гепарин. В последнее время общепризнано, что в крови постоянно циркулируют два естественных антикоагулянта, обладающих прямой антитромботической активностью: гепарин и антитромбин III. Один гепарин лишь в больших дозах, не применяемых обычно в клинике, оказывает антитромботическое действие. В обычных условиях гепарин, образуя комплекс с антитромбином III, переводит его в активную форму. Антитромбин III способен молниеносно связывать тромбин в крови. Комплекс тромбин–антитромбин III в коагуляционном отношении неактивен и быстро элиминируется из кровотока. Без гепарина антитромбин III может лишь очень медленно инактивировать тромбин в крови. Помимо основного своего свойства связывать тромбин, активированный антитромбин III блокирует (связывает) активированные факторы свертывания крови (ФСК) XII, XI, II и фибринолитические ферменты.

Очевидно, что фармакодинамическая активность гепарина во многом связана с уровнем в крови антитромбина III, который бывает снижен при некоторых состояниях. Это вызывает необходимость в ряде случаев корректировать дозу гепарина, определяя содержание анти-

тромбина III в крови, и даже комбинировать его с препаратами антитромбина III.

При образовании комплексных соединений гепарина с другими биологически активными веществами (гормоны, пептиды и т. д.) возможно неферментативное (независимое от плазмина) расщепление фибрина. Наряду с гипокоагуляционными свойствами гепарин увеличивает легочную вентиляцию, блокирует ряд ферментов, ингибирует воспаление, увеличивает коронарный кровоток, активирует липопротеидлипазу. $T_{1/2}$ гепарина равен 1–2,5 ч.

После внутривенного введения гепарин быстро распределяется в тканях. Частично он разрушается гепариной, а часть в неизменном виде выделяется с мочой. Максимальное содержание его в крови после внутривенного введения достигается через 15–30 мин, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 2–6 ч и зависит от дозы препарата. Из-за короткого $T_{1/2}$ для поддержания стабильного антикоагулянтного действия необходимо осуществлять внутривенную инфузию препарата. Наиболее продолжительный гипокоагуляционный эффект наблюдается при подкожном введении, однако из-за низкой и непостоянной всасываемости препарата подобрать адекватную лечебную дозу при этом трудно.

Индивидуальный ответ на введение НФГ непредсказуем. Поэтому при лечении этим препаратом необходим индивидуальный подбор дозы с учетом выраженности антикоагулянтного эффекта у конкретного больного. Для этого в широкой практике используется определение АЧТВ.

Препарат применяется для раннего лечения обострений ИБС, профилактики и лечения венозного тромбоза и ТЭЛА, подготовки к кардиоверсии или неотложной кардиоверсии у больных с затянувшимся пароксизмом мерцательной аритмии, манипуляциями в просвете сосудов (включая чрескожные вмешательства), острой тромботической окклюзией периферических артерий, операциями с применением искусственного кровообращения, гемодиализом, ДВС. Используется также для предотвращения тромбообразования в просвете внутрисосудистых катетеров.

Д о з ы. При раннем лечении венозного тромбоза и ТЭЛА: внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (альтернативно — 5000 ЕД), скорость начальной инфузии — 18 ЕД/кг/ч (минимально 1250 ЕД/ч); целевое значение АЧТВ — в 1,5–2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории.

При остром коронарном синдроме с подъемами сегмента *ST* на ЭКГ в сочетании с фибринолитиком: болюсом 60 ЕД/кг (не более 4000 ЕД) и начинают постоянную инфузию 12 ЕД/кг/ч (не более 1000 ЕД/ч). В последующем следует поддерживать АЧТВ в 1,5–2 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории, определяя его через 3, 6, 12 и 24 ч после начала введения НФГ.

При остром коронарном синдроме без подъемов сегмента *ST* на ЭКГ размер болюса составляет 60–70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) при начальной скорости внутривенной инфузии 12–18 ЕД/кг/ч (максимально 1250 ЕД/ч). В последующем необходимо стремиться к увеличению АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше контрольного. Аналогичные дозы подходят для лечения любого острого артериального тромбоза.

Подкожное введение высоких (лечебных) доз под контролем АЧТВ (обычно применяют вместо внутривенной инфузии препарата в случаях, когда требуется поддержание терапевтического уровня антикоагуляции в течение долгого времени): начальная доза 250 ЕД/кг или 17 500 ЕД (для ускорения эффекта одновременно можно ввести препарат в вену в дозе 5000 ЕД). В дальнейшем вводят каждые 12 ч, доза подбирается таким образом, чтобы через 6 ч после инъекции сохранялись терапевтические значения АЧТВ (в 1,5–2,5 раза выше контрольного).

Подкожное введение низких доз для профилактики венозного тромбоза: по 5000 ЕД 3 раза в сутки, контроль АЧТВ не требуется.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) получают путем ферментативного или химического расщепления НФГ. К ним относятся далтепарин натрия, надропарин кальция и эноксапарин натрия. По механизму действия препараты НМГ не отличаются от НФГ, но в большей степени влияют на ФСК Ха, чем на ФСК Па (тромбин). Кроме того, по сравнению с НФГ препараты

НМГ в большей степени стимулируют высвобождение ингибитора пути тканевого фактора, лучше инактивируют фактор фон Виллебранда, меньше связываются тромбоцитами, тромбоцитарным фактором 4 и остеобластами, меньше активируют остеокласты. Помимо различий в способах получения препараты НМГ заметно различаются по составу и биологической активности. Поэтому их рассматривают как отдельные, не взаимозаменяемые лекарственные средства. В отличие от нефракционированного гепарина НМГ практически полностью всасываются из подкожной клетчатки и при их применении нет необходимости во внутривенной инфузии. Действие НМГ более предсказуемо, поэтому в большинстве случаев контроля показателей системы гемостаза не требуется (препараты вводятся подкожно с учетом массы тела 1 или 2 раза в сутки).

НМГ могут использоваться по тем же показаниям, что и НФГ. Особенности применения каждого из этих препаратов зависят от их изученности в той или иной клинической ситуации и изложены в рекомендациях производителя.

Фондапаринукс натрия — синтетический сульфатированный пентасахарид, аналог участка

молекулы гепарина, с помощью которой он взаимодействует с антитромбином III. В результате из каскада свертывания крови селективно удаляется ФСК Ха. Этот препарат имеет все преимущества, присущие НМГ. Кроме того, его $T_{1/2}$ составляет 15–17 ч, что позволяет использовать однократное подкожное введение. Фондапаринукс практически не взаимодействует с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором 4 и поэтому практически не вызывает тромбоцитопении. Вместе с тем в отличие от препаратов гепарина для фондапаринукса натрия нет антидота.

Фондапаринукс натрия показан для профилактики венозных тромбозов и эмболий в ортопедической хирургии и после абдоминальных хирургических вмешательств, при раннем лечении обострений ИБС, профилактике венозного тромбоза у нехирургических больных, лечении венозного тромбоза и немассивной ТЭЛА.

Дозы. Подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки; при лечении венозного тромбоза или ТЭЛА 1 раз в сутки 5 мг у больных с массой тела до 50 кг, 7,5 мг у больных с массой тела 50–100 кг, 10 мг у больных с массой тела более 100 кг.

Антикоагулянты прямого действия приведены в табл. 10.67.

Таблица 10.67

Фармакологические свойства препаратов гепарина и фондапаринукса натрия

Свойства	Препарат	НФГ	НМГ	Фондапаринукс натрия
Способ получения		Экстракция из органов животных	Экстракция из органов животных	Химический синтез
Средняя молекулярная масса, Да		3000–30 000	4000–6000	1728
Опосредованность действия через антитромбин III		+	+	+
Инактивация ФСК		Па, Ха и др.	Па, Ха и др.	Только Ха
Соотношение активности против ФСК Ха к активности против ФСК Па		1:1	2–4:1	—
Биодоступность при подкожном введении, %		< 40	> 90	100
Неспецифическое связывание с белками плазмы крови		+++	+	±
Средний $T_{1/2}$ в плазме крови, ч		1,5	3–6	17–21
Метаболизм/активные метаболиты		В основном клетки РЭС/–	В основном печень/–	–/–
Элиминация		Почки	В основном почки	Почки
Влияние на АЧТВ		Увеличение	Мало влияет	Не влияет

Антикоагулянты непрямого действия. Антикоагулянты непрямого действия — пока единственные лекарственные средства с антикоагулянтной активностью для приема внутрь. Эти препараты являются антагонистами витамина К, необходимого для синтеза в печени ряда ФСК (факторы II, V, VII, VIII, IX и др.). Фармакологические свойства антикоагулянтов непрямого действия представлены в табл. 10.68. Преимущество имеют производные кумарина (варфарин, аценокумарол). Препараты метаболизируются в печени и в виде дериватов кумарина экскретируются с мочой и частично с калом. Фармакокинетика кумариновых производных изменяется у больных с поражением печени и почек. Кумариновые производные вытесняют из связи с белком пиразолон, вливаются в метаболизм ряда лекарств.

Антикоагулянтное действие препаратов этой группы зависит от длительности циркулирования в крови полноценных ФСК, образовавшихся до начала приема лекарственных средств. Оно полностью проявляется не ранее чем через 4–5 сут. Следовательно, эти препараты нельзя использовать для раннего лечения тромбозов и эмболий. Кроме того, в начале лечения возможно возникновение тромбозов из-за быстрого снижения в крови уровня антикоагулянтных протеинов С и S. Предотвратить это осложнение

можно применением невысоких начальных доз и введением лечебных доз антикоагулянтов прямого действия в первые 5 сут терапии.

Антикоагулянты непрямого действия используются для длительной профилактики и лечения венозного тромбоза и ТЭЛА, для профилактики тромбоэмболии при мерцательной аритмии у больных из группы высокого риска, протезах клапанов сердца, для вторичной профилактики обострений ИБС, при тромбе в полости левого желудочка после недавно перенесенного инфаркта миокарда, а также для профилактики тромбозов при антифосфолипидном синдроме и других тромбофилических состояниях.

Дозы. Препараты принимают внутрь, подбор дозы осуществляют по значениям МНО. МНО 2,5 (2–3): длительная профилактика и лечение венозного тромбоза и ТЭЛА, мерцательная аритмия у больных с факторами риска тромбоэмболических осложнений, кардиоверсия при затянувшихся пароксизмах мерцательной аритмии, ревматический митральный порок сердца в сочетании с артериальными тромбозами, потенциально эмбологенный тромб в полости левого желудочка, некоторые виды протезов клапанов сердца, вторичная профилактика инфаркта миокарда (с одновременным использованием ацетилсалициловой кислоты), антифосфолипидный синдром без дополнительных факторов

Таблица 10.68

Фармакологические свойства антикоагулянтов непрямого действия

Свойства \ Препарат	Варфарин	Аценокумарол	Фениндион	Этил бискумацетат
$T_{1/2}$ ¹ , ч	36–42	10	5	2,5
Способность к кумуляции	++++	+++	++	+
Метаболизм/активные метаболиты	Печень/–	Печень/–	Печень/–	Печень/–
Путь выведения	Почки	Почки	Почки	Почки
Начало действия ² , ч	12–72	8–10	8–10	2–3
Максимальный эффект ³	5–7 сут	1–2 сут	24–30 ч	12–30 ч
Сохранение эффекта после отмены ⁴ , сут	2–5	2–4	1–4	2

¹ Может существенно варьировать у различных больных и у одного и того же больного.

² Согласно влиянию на МНО, отражает в основном уменьшение содержания в крови функционирующего ФСК VII ($T_{1/2}$ около 6 ч).

³ Согласно влиянию на МНО.

⁴ Время, в течение которого МНО возвращается к значениям, отмеченным до лечения.

риска тромбоемболических осложнений. МНО 3 (2,5–3,5): наиболее высокий риск тромбоемболических осложнений (большинство механических искусственных клапанов сердца, тромбоемболии на фоне адекватного лечения антикоагулянтами непрямого действия, антифосфолипидный синдром с дополнительными факторами риска тромбоемболических осложнений), вторичная профилактика инфаркта миокарда (без одновременного использования ацетилсалициловой кислоты). Для больных с механическим искусственным митральным или аортальным клапаном сердца есть данные о целесообразности поддержания МНО > 3.

Контроль МНО при подборе дозы рекомендуется осуществлять ежедневно, начиная со 2-й или 3-й дозы. Когда будут достигнуты терапевтические значения МНО, частоту определения можно уменьшить до 2–3 раз в неделю; при сохраняющемся стабильном уровне МНО через 1–2 нед. — перейти на определение 1 раз в месяц. Более частая оценка МНО требуется при появлении кровоточивости, болезнях печени, возникновении интеркуррентных заболеваний, начале применения лекарственных средств, взаимодействующих с антикоагулянтами непрямого действия, серьезных изменениях в диете и характере употребления алкоголя, недостаточной приверженности лечению. При изменении дозы антикоагулянтами непрямого действия цикл определения МНО повторяют.

Антиагреганты. Антиагреганты блокируют агрегацию тромбоцитов и включают препараты с различным механизмом действия, принадлежащие к разным группам химических соединений. К ним относятся ацетилсалициловая кислота, производные тиенопиридина (клопидогрел, тиклопидин), дипиридамол и блокаторы гликопротеида IIb/IIIa тромбоцитов (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид).

Фармакологические свойства этих лекарственных средств представлены в табл. 10.69 и 10.70.

Ацетилсалициловая кислота селективно и необратимо ацетирует циклооксигеназу в тромбоцитах. В результате в циркулирующих в крови тромбоцитах прекращается образование тромбксана A_2 , обладающего проагрегантным и сосудосуживающим свойствами. Образование

тромбксана A_2 прекращается на весь период жизни тромбоцита (7–10 сут).

Ацетилсалициловая кислота показана для первичной и вторичной профилактики тромбоцических осложнений атеросклероза, лечения обострения ИБС, острого ишемического инсульта сосудистого происхождения или преходящего нарушения мозгового кровообращения, при чрескожных коронарных вмешательствах и после шунтирования коронарных артерий, а также для предупреждения тромбоцических осложнений мерцательной аритмии у больных с невысоким риском тромбоемболических осложнений или противопоказаниях к антикоагулянтам непрямого действия.

Дозы. Диапазон доз ацетилсалициловой кислоты, применяемых для предотвращения и лечения тромбоцических осложнений, составляет 75–325 мг 1 раз в сутки. Повышение дозы препарата не приводит к росту эффективности лечения, но сопровождается увеличением риска осложнений со стороны ЖКТ. Поэтому рекомендуется предпочесть минимальную дозу, польза которой доказана при данном клиническом состоянии. Частота осложнений наименьшая при длительном применении препарата в дозе до 100 мг/сут.

Для быстрого начала действия у больных, в последние дни регулярно не получавших ацетилсалициловую кислоту, первую дозу препарата 160–325 мг следует разжевать и проглотить или принять растворенной в воде. При этом необходимо использовать лекарственную форму, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой. Если нельзя принять ацетилсалициловую кислоту внутрь (рвота, невозможность глотать), ее допустимо вводить внутривенно или в свечах.

Производные тиенопиридина (тиклопидин, клопидогрел) являются пролекарствами. Метаболиты, образующиеся с участием ферментов семейства цитохрома P450 при их первичном прохождении через печень, необратимо модифицируют рецепторы $2P\Upsilon_{12}$ на мембране тромбоцитов. В результате блокируется связь АДФ с его рецептором на мембране тромбоцита, что приводит к угнетению агрегации тромбоцитов.

В качестве монотерапии клопидогрел используется для длительной профилактики ишемиче-

Таблица 10.69

Фармакологические свойства антиагрегантов для приема внутрь

Свойства \ Препарат	Ацетилсалициловая кислота ¹	Тиклопидин	Клопидогрел	Дипиридамо́л
Механизм действия	Необратимая модификация циклооксигеназы	Необратимая модификация рецептора к АДФ		Угнетение фосфодиэстеразы и другие
Биодоступность, %	40–50	> 80	> 50	27–66
Связывание с белками, %	50–80	98 (тиклопидин) 40–50 (метаболиты)	98 (клопидогрел) 94 (основной метаболит)	91–99
T _{1/2}	15–20 мин	8–13 ч (однократный прием) 4–5 сут (после 2 нед. регулярного приема)	8 ч (основной метаболит)	Около 10 ч
Метаболизм/активные метаболиты	ЖКТ, кровь, печень/–	Печень/+	Печень/+	Печень/–
Элиминация	Почки	Почки (60 %), кал (23 %)	Почки (50 %), кал (46 %)	В основном желчь
Начало угнетения агрегации тромбоцитов	Минуты	2-е сутки для дозы 250 мг 2 раза в сутки ²	Первые часы после нагрузочной дозы 300–600 мг, 2-е сутки для дозы 75 мг/сут	Нет данных
Максимальное угнетение агрегации тромбоцитов	1–2 ч после нагрузочной дозы	4–11-е сутки для дозы 250 мг 2 раза в сутки ²	2–5 ч после нагрузочной дозы 450–600 мг; 24–48 ч после нагрузочной дозы 300 мг; 3–7-е сутки для дозы 75 мг/сут	Нет данных

¹ Для лекарственных форм, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

² При использовании нагрузочной (ударной) дозы наступает быстрее.

ского инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей, после недавно перенесенного инфаркта миокарда (от нескольких дней до 35 сут) или ишемического инсульта (от 1 нед. до 6 мес.). В сочетании с ацетилсалициловой кислотой — при обострении ИБС, стентировании коронарных артерий. Препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи. Для быстрого начала действия у больных, ранее не получавших клопидогрел, первая нагрузочная (ударная) доза препарата для приема внутрь должна составлять 300–600 мг. В последующем клопидогрел принимают внутрь в дозе 75 мг 1 раз в сутки.

Тиклопидин в качестве монотерапии может применяться для профилактики сосудистых осложнений при облитерирующих заболеваниях сосудов нижних конечностей (перемежающаяся хромота), после ишемического инсульта или пре-

ходящего нарушения мозгового кровообращения, после эпизода нестабильной стенокардии. В сочетании с ацетилсалициловой кислотой — только после стентирования коронарных артерий (в течение месяца). Препарат рекомендуется принимать во время еды. Для быстрого начала действия у больных, ранее не получавших тиклопидин, первая нагрузочная (ударная) доза препарата для приема внутрь должна составлять 500 мг. В последующем препарат принимают внутрь по 250 мг 2 раза в сутки.

Дипиридамо́л угнетает фосфодиэстеразу в тромбоцитах, что приводит к накоплению в тромбоцитах цАМФ, обладающего антиагрегантным свойством. Кроме того, он способен блокировать захват аденозина эритроцитами и клетками эндотелия, а также стимулировать синтез оксида азота и простаглицлина в эндотелии сосудистой стенки.

Таблица 10.70

Фармакологические свойства блокаторов гликопротеидных IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Свойства	Абциксимаб	Тирофибан	Эптифибатид
Тип	Химерное антитело мыши и человека	Производное тирозина	Циклический гептапептид
Молекулярная масса, Да	Около 47 600	495	800
Сродство к другим интегринам	Взаимодействие с интегринами $\alpha_v\beta_3$ на поверхности клеток эндотелия (рецептор к витронектину) и лейкоцитарным $\alpha_M\beta_2$ (рецептор MAC-1) ¹	Селективен для гликопротеидов IIb/IIIa	
Связывание с белками плазмы крови, %	Нет данных	65	25
Начало действия при внутривенном введении	Минуты		
T _{1/2} в плазме крови на рецепторе	Около 30 мин Часы	1,6 ч Секунды	2,5 ч Секунды
Обратимость действия, ч	48	4–8	4–8
Элиминация	Почки	Почки (65 %), ЖКТ (25 %)	Преимущественно почки

¹ В дополнение к антитромбоцитарному действию подавляет активацию нейтрофилов, адгезию моноцитов к поврежденной сосудистой стенке, миграцию и апоптоз гладкомышечных клеток и др. Часть из этих эффектов выявлена только в эксперименте, их клиническое значение неясно.

Дипиридамо́л пролонгированного действия может использоваться для вторичной профилактики ишемического некардиоэмболического инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения (изолированно или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой). Доза при этом составляет по 200 мг 2 раза в сутки.

Блокаторы гликопротеидов IIb/IIIa тромбоцитов воздействуют на конечную стадию агрегации тромбоцитов, блокируя участок взаимодействия гликопротеидов IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов с фибриногеном, фактором фон Виллебранда и другими адгезивными молекулами. Препараты этой группы применяются в основном для предупреждения тромботических осложнений при чрескожных вмешательствах на коронарных артериях (ангиопластика, стентирование) и вводятся внутривенно инфузионно.

10.8.3. Антитромботическая фармакотерапия и лабораторный контроль

Основными требованиями для начала антитромботической терапии являются: наличие тромбоза или микроциркуляторных нарушений, отсут-

ствии противопоказаний к применению антитромботической терапии, определение стадии или фазы тромбоза, а также достаточный лабораторный контроль (отсутствие лабораторного контроля — противопоказание к применению лечебных доз НФГ и антикоагулянтов непрямого действия). Применять лабораторный контроль индивидуального действия антитромбоцитарных препаратов в широкой клинической практике в настоящее время не рекомендуется.

Особенности антитромботической фармакотерапии

Профилактика венозного тромбоза и ТЭЛА. Используются низкие (профилактические) дозы НФГ, НМГ или фондапаринукса натрия, которые вводят подкожно. При каждом из показаний существует свой оптимальный способ профилактики (препарат, доза, длительность). Так, у нехирургических больных с повышенным риском венозного тромбоза и ТЭЛА показано использование НФГ по 5000 МЕ 3 раза в сутки, далтепарина натрия 5000 МЕ 1 раз в сутки, эноксапарина натрия 40 мг 1 раз в сутки или фондапаринукса натрия 2,5 мг 1 раз в сутки. Длительность профилактики составляет от 1 до 2 нед.,

однако при сохранении факторов риска венозного тромбоза и низкой вероятности кровотечений можно продлить вплоть до 6 нед. (доказательства получены с использованием эноксапарина).

Профилактика артериальных тромбозов и эмболий. Для профилактики тромботических осложнений атеросклероза используется ацетилсалициловая кислота, при ее непереносимости — клопидогрел, а также их сочетание (при обострении ИБС и после него, до, во время и после коронарного стентирования). Для профилактики тромбообразования в полостях сердца используют препараты гепарина с переходом на длительное (при механических протезах клапанов сердца и мерцательной аритмии с высоким риском инсульта — пожизненное) использование антикоагулянтов непрямого действия.

Лечение острого тромбоза коронарных артерий. Применяются фибринолитики в сочетании с антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота в сочетании с клопидогрелом) и антикоагулянтами прямого действия.

Показания к тромболитической терапии: симптомы, характерные для ишемии миокарда, возникшие в предшествующие 12 ч, в сочетании со смещениями сегмента *ST* вверх от изоэлектрической линии 0,1 мВ и более как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ, а также появление блокады левой ножки пучка Гиса (или подозрение на острое возникновение такой блокады).

Абсолютные противопоказания: геморрагический инсульт или инсульт неизвестного характера в анамнезе, ишемический инсульт в предшествующие 3 мес., новообразования ЦНС, мальформация и аневризма внутрисерепных сосудов, продолжающееся кровотечение (за исключением менструации), подозрение на расслаивающую аневризму аорты, крупная травма, операция или повреждение головы в предшествующие 3 мес., геморрагический диатез.

Схема применения антитромботических препаратов представлена в табл. 10.71.

Лечение ТЭЛА. При подозрении на тромбоз глубоких вен нижних конечностей и/или ТЭЛА

Таблица 10.71

Антитромботическое лечение острой окклюзии коронарной артерии

Фибринолитик	Доза	Сопутствующее лечение*
Алтеплаза	В/в 1 мг/кг (но не более 100 мг): болюс 15 мг; последующая инфузия 0,75 мг/кг за 30 мин (но не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин (общая продолжительность инфузии 1,5 ч)	Применяется в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом и антикоагулянтами прямого действия: в/в инфузия НФГ в течение 48 ч, у больных без высокого риска кровотечений и выраженного нарушения функции почек предпочтительнее эноксапарин до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше
Пулолаза	В/в: болюс 2 млн МЕ и последующая инфузия 4 млн МЕ в течение 30–60 мин	Применяется в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом и в/в инфузией НФГ в течение 48 ч
Стрептокиназа	В/в инфузионно 1,5 млн МЕ за 30–60 мин	Применяется в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом. Возможно введение антикоагулянтов прямого действия: в/в инфузия НФГ в течение 48 ч, у больных без высокого риска кровотечений и выраженного нарушения функции почек предпочтительнее эноксапарин или фондапаринукс до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше
Тенектеплаза	В/в болюсом: 30 мг при массе тела менее 60 кг; 35 мг — при 60–70 кг; 40 мг — при 70–80 кг; 45 мг — при 80–90 кг; 50 мг при массе тела более 90 кг	Применяется в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом и антикоагулянтами прямого действия: в/в инфузия НФГ в течение 48 ч, у больных без высокого риска кровотечений и выраженного нарушения функции почек предпочтительнее эноксапарин до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше

* Во всех случаях, когда нет противопоказаний, как можно быстрее следует принять 160–325 мг ацетилсалициловой кислоты и 300 мг клопидогрела (больным старше 75 лет — 75 мг). Длительность применения клопидогрела после тромболитической терапии — до 4 нед. или выписки, если она произошла раньше.

начинают вводить лечебные дозы НФГ, одного из НМГ или фондапаринукса натрия. При массивной ТЭЛА (выраженная артериальная гипотензия и/или шок) следует использовать внутривенную инфузию НФГ и внутривенно вводить фибринолитик (алтеплаза или стрептокиназа). Одновременно начинают подбирать дозу антикоагулянта непрямого действия (предпочтительно варфарин). Парентеральное введение антикоагулянтов прекращают не ранее чем через 5 сут и когда значение МНО превысит 2 в двух анализах, взятых с интервалом в сутки. После тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или ТЭЛА показано длительное применение антикоагулянтов непрямого действия — в зависимости от обстоятельств возникновения заболевания от 3 мес. до неопределенно долгого (пожизненного) лечения.

Передозировка антитромботических препаратов. Антитромботическая терапия, даже несмотря на тщательный лабораторный контроль, нередко сопровождается явлениями передозировки препаратов (как правило, тяжелый геморрагический диатез, особенно опасный у лиц пожилого возраста, с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов мозга и при желудочно-кишечном кровотечении). Поэтому при антитромботической терапии, в первую очередь острого тромбоза, необходим тщательный лабораторный и клинический контроль (табл. 10.72). К числу клинических тестов относится регулярное исследование мочевого осадка на эритроцитрию при лечении тромболитиками и антикоагулянтами и кала на скрытую кровь (независимо от вида антитромботической терапии).

При серьезном кровотечении на фоне действия активаторов фибринолиза — ϵ -аминокапроновая, парааминобензойная и аминотетрагидроптеридиновая кислоты и др. Известный антидот гепарина — протамина сульфат — довольно быстро нейтрализует антикоагулянтное действие гепарина. Наилучшим средством восстановления уровня прокоагулянтов в крови при применении антикоагулянтов непрямого действия является введение витамина K_1 . Прекращению кровотечения способствует введение рекомбинантного ФСК VII. Вместе с тем следует очень осторожно использовать активные гемостатические препараты, так как они могут индуцировать тромбоэмболические осложнения.

10.8.4. Гемостатические средства

В настоящее время принято выделять три вида геморрагических диатезов, связанных с поражением сосудистой стенки, плазменного компонента гемостаза и тромбоцитов. Следует подчеркнуть, что такое разделение условно, так как система гемостаза представляет собой единое целое и взаимодействие составляющих его частей может приводить к прекращению кровотечения или геморрагическому диатезу. Следует различать первичные (в большинстве своем наследственные) и вторичные (симптоматические) диатезы. Симптоматические диатезы — чаще всего проявление ДВС-синдрома. В патогенезе коагулопатий (гемофилии, парагемофилии) лежит снижение содержания и активности ФСК (факторы VIII, IX, X, II, V и др.). Это приводит в конечном итоге к нарушению образования фибрина и консолидации тромбоцитарного тромба

Таблица 10.72

Диагностика передозировки антитромботических препаратов и экстренная терапия

Препарат	Лабораторный тест	Терапия
Тромболитические средства	Выраженное падение уровня фибриногена, резкое увеличение тромбинового времени	Отмена препарата. При выраженном кровотечении капельное введение 40–80 мл ϵ -аминокапроновой кислоты, 1–2 г фибриногена
Гепарин	Время свертывания крови не определяется, резкое увеличение АЧТВ	Отмена препарата. При выраженном кровотечении возможно в/в введение протамина сульфата
Антикоагулянты непрямого действия	МНО выше верхнего предела, допустимого при данной нозологии	Прекращение введения препарата. При чрезмерно высоких значениях МНО или выраженном кровотечении в/в введение или прием внутрь 5–10 мг витамина K_1
Антиагреганты	Резкое увеличение времени кровотечения, отсутствие агрегации тромбоцитов	Отмена препарата. В тяжелых случаях переливание тромбоцитарной массы

(фаза 3 гемостаза) и возникновению персистирующих кровотечений (например, при гемофилии).

Различают диатезы, связанные с уменьшением количества тромбоцитов (тромбоцитопеническая пурпура) и нарушением их функции (тромбоцитопатии). Известно, что уменьшение количества тромбоцитов ниже 50 000–70 000 в 1 мкл нарушает образование первичного тромбоцитарного тромба, ограничивает тромбоцитарную эндотелиальную реакцию, препятствует образованию тромбопластина вследствие недостаточного уровня фактора 3 тромбоцитов, необходимого для активации факторов V, VIII и образования тромбопластина.

При наследственных тромбоцитопатиях (болезнь Виллебранда, тромбастения Гланцманна, тромбоцитопатия Бернара—Сулье и др.) при неизменном количестве тромбоцитов нарушается процесс их адгезии и агрегации, содержание пластиночных факторов и их освобождение из тромбоцитов, что приводит к дефекту сосудисто-тромбоцитарной реакции и повышению проницаемости сосудов для форменных элементов крови.

Приобретенные тромбоцитопатии наблюдаются при различных патологических состояниях (нефрит, ХПН, гепатит и цирроз печени, диффузные болезни соединительной ткани и т. д.) и при применении лекарственных средств с антиагрегационной активностью (НПВС, производные ксантинов и т. д.).

К сосудистым диатезам относят геморрагический васкулит Шенлейна—Геноха, наследственную геморрагическую телеангиэктазию Рандю—Ослера, гигантский ангиоматоз Казабаха—Мерритт, скорбут. В основе кровоточивости при этих заболеваниях лежат нарушение проницаемости сосудистой стенки и/или множественные микротромбы с коагулопатией потребления и гиперфибринолизом (болезнь Шенлейна—Геноха, Казабаха—Мерритт).

Чаще всего геморрагические диатезы вторичны и являются следствием ДВС-синдрома и коагулопатии потребления. ДВС — промежуточное звено воспалительных, аутоиммунных, дегенеративных, неопластических заболеваний, оно играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых болезней. Образование распространенных мелких микротромбов из форменных

элементов и фибрина приводит не только к нарушению микроциркуляции, но и, как следствие, к потреблению свертывающих факторов и тромбоцитов. Под коагулопатией потребления подразумевают уменьшение концентрации (количества) гемостатических факторов (прокоагулянтов, фибринолитических ферментов, антитромбина III, тромбоцитов и лейкоцитов) и истощение (извращение) их функции (тромбоцитопатия потребления). Коагулопатия потребления может протекать латентно и выявляться только при исследовании активности и содержания гемостатических факторов (факторы II, V, VII, VIII, XI, фибриноген, антитромбин III, плазминоген, тромбоциты). Падение активности и содержания свертывающих факторов вызывает геморрагии и кровотечения. При ДВС-синдроме геморрагии могут быть следствием повышенной активации фибринолиза, т. е. относиться к гиперфибринолитическим кровотечениям. Выделение фазы ДВС-синдрома чрезвычайно важно, так как на каждом этапе возможно воздействие как антитромботических, так и гемостатических агентов. Типичное проявление кровоточивости при ДВС-синдроме — геморрагический васкулит (тромбоваскулит мелких и средних артерий) Шенлейна—Геноха.

Причина геморрагического синдрома определяет выбор гемостатического препарата.

Классификация гемостатических средств. Выделяют несколько групп гемостатических препаратов: средства местного применения, заместительной терапии, витамины группы К, антидоты гепарина, ингибиторы фибринолиза, ангиопротекторы.

Местные средства. Представляют собой губку или другой пористый материал, который накладывают на кровоточащую поверхность. Материал может быть пропитан прокоагулянтами (тромбином, фибриногеном, факторами VIII, XIII и т. д.) или веществами, активирующими местный гемостаз (ϵ -аминокапроновая кислота).

Препарат способствует локальному образованию фибриновых и смешанных тромбов в артериолах, венах и капиллярах. Применяют при поверхностных кровотечениях из кожи, носа, прямой кишки, паренхиматозных кровотечениях и других органов.

Средства заместительной терапии. При наследственных коагулопатиях (гемофилии и парагемофилии), приобретенном дефиците плазменных факторов, обусловленных снижением синтеза или потерей (кровопотеря, цирроз печени, гиповитаминоз витамина К, передозировка антикоагулянтов непрямого действия, механическая желтуха), нередко используют для лечения и профилактики препараты, содержащие (или обогащенные) ФСК.

Гемопрепараты, содержащие фактор VIII. Антигемофильная плазма получается путем быстрого отделения и замораживания плазмы здорового человека. 1 мл антигемофильной плазмы содержит 0,2–1,6 ЕД фактора VIII, хранить плазму следует при температуре -30°C , так как при комнатной температуре фактор VIII быстро инактивируется. $T_{1/2}$ фактора VIII у больного человека составляет около 6–8 ч, а после остановки кровотечения может удлиняться до 24 ч. В этой связи гемопрепараты следует вводить трижды в день. Суточная доза антигемофильной плазмы составляет 30–50 мл/кг для взрослых и детей. Следует учитывать возможность перегрузки объемом переливаемой жидкости и провокации отека легких.

Криопреципитат фактора VIII выделяется из плазмы с помощью криосаждения белков. Содержит достаточное количество фактора VIII, фибриногена, фактора XIII и малое — альбумина и других протеинов. Хранят при температуре -20°C . Расчет дозы вводимого криопреципитата (Д) в ЕД активности:

$$Д = А \times Б / 1,3,$$

где А — масса больного, кг; Б — заданный уровень фактора VII, %.

Дозы криопреципитата, как и антигемофильной плазмы, зависят от цели инфузии и тяжести кровотечения. Для купирования небольшого кровотечения вводят оба препарата в дозе 15 мл/кг/сут, что вызывает повышение концентрации фактора VIII в крови до 15–20%. Более тяжелые наружные и внутренние кровотечения требуют повышения концентрации фактора VIII на 30–40%, что достигается вливанием гемопрепаратов в дозе 20–30 ЕД/кг/сут и более.

Существуют гемопрепараты и с большим содержанием фактора VIII.

Показания: профилактика и лечение кровотечений у больных гемофилией, предоперационная профилактика.

PPSB-комплекс содержит факторы, синтез которых зависит от витамина К: P — протромбин (фактор II); P — проконвертин (фактор VII); S — фактор Стюарта—Прауэр (фактор X); B — фактор IX. Выделяют из плазмы путем сорбции на геле с последующим осаждением. В 1 мл PPSB содержится 10–60 ЕД фактора IX. Вводят 30–50 мл/кг/сут в три приема, учитывая полупериод циркуляции факторов протромбинового комплекса. Разовую дозу (в единицах) концентрации рассчитывают по формуле:

$$Д = А \times Б / 1,2,$$

где А — масса больного, кг; Б — необходимое повышение фактора, %.

Показания: гемофилия В, ингибиторная форма гемофилии, гиповитаминоз К, кровотечения при механической желтухе и циррозе печени, геморрагическая болезнь новорожденных, передозировка кумарина. Концентраты факторов VIII, IX, X используют также для лечения различных коагулопатий.

Фибриноген. Представляет собой фракцию крови, содержащую наряду с другими белками человеческий фибриноген. Фибриноген при введении в кровоток превращается в фибрин — составную часть любого тромба, агрегатов из тромбоцитов и эритроцитов, пристеночного слоя, осуществляющего барьерную функцию в кровотоке. Истинных заболеваний, протекающих с гипофибриногенемией, которая могла бы быть причиной геморрагии, мало: наследственная а- и гипофибриногенемия, гиперфибринолиз при лечении тромболитическими препаратами, ДВС-синдром с тяжелой коагулопатией потребления, нарушение синтеза ФСК при циррозе печени, желудочном кровотечении. Однако предполагается, что инфузия фибриногена во всех случаях кровоточивости приводит к желаемому успеху.

Фармакокинетика. $T_{1/2}$ фибриногена равен 3–5 сут, однако следует учитывать, что при заболеваниях, сопровождающихся ДВС-синдромом острого и подострого течения, $T_{1/2}$ фибриногена может резко измениться (до 1 сут и менее)

вследствие вовлечения белка в процесс внутрисосудистого микротромбообразования.

Применяют внутривенно капельно в средних дозах 2–4 г.

Противопоказания: склонность к тромбозу, микроциркуляторные нарушения.

Витамин К. В клинической практике используют два производных метилнафтохинонов из различного сырья, обладающих неодинаковой активностью: витамин К₁ (конакион) и К₃ (викасол).

Фармакодинамика. Витамин К относится к кофакторам синтеза так называемых К-зависимых ФСК (факторы II, V, VII, X, IX). При дефиците витамина К или при приеме антикоагулянтов непрямого действия (кумаринов), которые вытесняют нафтохинон из мест синтеза коагуляционных факторов, развивается кровоточивость. Кровоточивость обусловлена в основном нарушением коагуляционного гемостаза. Лишь при глубоком дефиците витамина К (или передозировке кумаринов) гемостаз связан с тромбоцитопатией, обусловленной нарушением взаимодействия фактора III и протромбинового комплекса и повреждением сосудистой стенки.

Фармакокинетика. Витамин К₁ при подкожном, внутримышечном и внутривенном введении в дозе 5–10 мг через 30–60 мин увеличивает содержание факторов протромбинового комплекса и останавливает кровотечение. Продолжительность действия — 4–6 ч. Препарат следует вводить 3–4 раза в сутки.

Витамин К₃ (викасол) используют внутрь в дозе 0,15–0,3 г 3 раза в сутки, а также внутривенно или внутримышечно 20–30 мг/сут.

Показания. Геморрагические диатезы, обусловленные дефицитом витамина К: механическая желтуха, острый и хронический гепатит, цирроз печени, передозировка антикоагулянтов непрямого действия.

Противопоказания: склонность к тромбозу.

Антидоты гепарина. При кровоточивости ограниченное применение нашли антидоты гепарина (протамина сульфат, полибрен), которые связывают гепарин (1 мг протамина сульфата связывает 80–100 ЕД гепарина).

Назначают при гипергепаринемии, вызванной неправильным применением антикоагулянтов или после операции с искусственным кровообращением, по 50–100 мг внутривенно медленно или внутримышечно. У новорожденных используют дозы с учетом того, что 1 мг препарата инактивирует 100 ЕД гепарина.

Показания: гипергепаринемия, гипергепаринемические и сходные с ними геморрагические диатезы.

Противопоказания: шок, надпочечниковая недостаточность, тромбоцитопения.

Ингибиторы фибринолиза. К этим препаратам относят ϵ -аминокапроновую (ϵ -АКК), парааминобензойную (ПАБА) и аминотетрациклогексановую (АМСНА) кислоты, а также естественные ингибиторы кининовой системы и протеаз — контрикал (трасилол), гордокс.

Фармакодинамика ингибиторов фибринолиза заключается в подавлении плазминогена, плазмина, активации фактора XII, кининовой системы. Ингибиторы фибринолиза способствуют стабилизации фибрина и его отложению в сосудистом русле, опосредованно индуцируют агрегацию и адгезию тромбоцитов и эритроцитов. Препараты быстро всасываются в кишечнике и выводятся почками, при внутривенном введении также быстро элиминируются с мочой.

ϵ -АКК применяют внутрь по 2–3 г каждые 4 ч. Общая суточная доза 10–15 г. Вводят также внутривенно капельно по 0,5–1 г на изотоническом растворе каждые 4–6 ч. У новорожденных доза ϵ -АКК — 0,05 г/кг в сутки внутривенно капельно 1 раз в сутки.

Показания: кровотечения из различных органов и тканей, обусловленные гиперфибринолизом, в том числе в связи с ДВС-синдромом, при циррозе печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; маточных, легочных, почечных кровотечениях; тромбоцитопении; гемофилии. Применяют также с профилактической целью при гемофилии.

Противопоказания и ограничения: склонность к тромбозу и эмболии, болезни почек с ХПН, тяжелые формы ИБС и ишемической болезни мозга, беременность.

ПАБА также относится к ингибиторам фибринолиза, но более мощного действия. Показания и противопоказания те же, что и у ϵ -АКК.

Применяют по 50–100 мг внутривенно или в тех же дозах внутрь 2–3 раза в сутки.

АМСНА — еще более мощный ингибитор фибринолиза. Применяют так же, как и предыдущий препарат.

Контрикал и трасилол (как ингибиторы фибринолиза) используют у новорожденных в дозе 500 ЕД/кг в сутки внутривенно однократно.

10.8.5. Выбор препаратов

Гемофилия А. При остановке кровотечения, в пред- и операционный периоды используют введение антигемофильной плазмы, криопреципитата, концентрата фактора VIII. У детей с гемофилией А криопреципитат для профилактики кровотечения применяют 1 раз в 2 нед. в возрасте 1–3 лет в дозе 200 ЕД, с 4–6 лет — 400 ЕД, с 7–10 лет — 600 ЕД внутривенно.

Ингибиторная форма гемофилии требует введения больших доз концентрата фактора VIII (500–1000 ЕД/кг) или плазмафереза с заменой свежей антигемофильной плазмой. Иногда используют «обходное лечение» — вливание PPSB, а также преднизолон или азатиоприн. Последние могут быть применены при ревматоидном синдроме.

Гемофилия В. Используют внутривенно струйно вливание сухой или замороженной плазмы в дозе 15–20 мг/кг 1 раз в сутки, стремясь к увеличению концентрации фактора IX в крови на 10–15%. $T_{1/2}$ фактора IX равен 30 ч. Применяют также PPSB или концентрат фактора IX в дозе 15 ЕД/кг, в том числе с целью профилактики кровотечений 1 раз в 10–15 дней. При гемофилии с целью профилактики кровотечений с 1–5 лет назначают по 150 ЕД, с 6–10 лет — 300 ЕД плазмы, содержащей фактор IX, каждые 2 нед.

Сочетанный прием ϵ -АКК, противозачаточных средств и гемопрепаратов может при всех видах диатезов привести к ДВС-синдрому или тромбоэмболии.

Болезнь Виллебранда. Для лечения и профилактики кровотечений, подготовки и проведения операции при болезни Виллебранда используют фракцию 0–1 (плазма крови больных гемофилией или здоровых лиц, лишённая фактора VIII), криопреципитат или свежую плазму.

Дефицит фактора VII. Остановка кровотечения обеспечивается повышением concentra-

ции фактора VII в плазме больного до 15% и более струйным вливанием плазмы в дозе 15 мл/кг или PPSB в адекватной дозе. $T_{1/2}$ фактора VII — 3–6 ч, поэтому гемопрепараты следует вводить 3–4 раза в сутки. Первые дозы плазмы составляют 30 мл/кг, последующие — 10 мл/кг 3–4 раза в сутки.

PPSB вводят в дозе 20–30 ЕД/кг, а затем по 15 ЕД/кг каждые 12 ч. В целях профилактики используют ϵ -АКК, противозачаточные средства, стимулирующие синтез К-зависимых ФСК. Противозачаточные средства используют для профилактики и ограничения менструальных кровотечений.

Дефицит фактора X (болезнь Стюарта—Прауэр). Применяют трансфузию плазмы по 7–10 мл/кг 2 раза в сутки, PPSB — 15–20 ЕД/кг 1 раз в 2–3 дня с учетом $T_{1/2}$ фактора X, равного 37 ч.

Используют также синтетические гормональные противозачаточные средства (местранол и др.) по 3–4 таблетки в первые 2 сут менструального цикла и затем по 1 таблетке в сутки.

Дефицит фактора V. При больших кровопотерях и при подготовке к операциям используют свежезамороженную плазму, а при ее отсутствии — свежую донорскую кровь в объеме 40–50 мл/кг массы тела каждые 12 ч, а затем — 15 мл/кг. При этом стремятся повысить уровень фактора V до 25–30%. Возможно введение криопреципитата.

Дефицит фактора II. Используют свежезамороженную или обычную плазму либо концентрат PPSB в дозе 20–40 ЕД/кг 1 раз в 2–4 дня, чтобы повысить содержание фактора II в плазме крови больного до 15–20%.

А- или гипофибриногенемия. Кровотечения из слизистой оболочки и после экстракции зуба останавливают с помощью ϵ -АКК в дозе 0,2 г/кг внутрь или орошения 5% раствором. При массивных кровотечениях или в пре- и послеоперационный периоды применяют фибриноген 0,06 г/кг в сутки (первая доза) и затем через 2–3 дня вновь вливают фибриноген в поддерживающей дозе 0,03–0,04 г/кг. Частота введения определяется $T_{1/2}$ фибриногена, равным 3–5 сут.

Дефицит фактора XIII. Хорошо хранится в сухой плазме, которую вводят 1 раз в 4–5 дней

($T_{1/2}$ фактора XIII — 4 сут) в дозе 10–15 мл/кг. Используют также криопреципитат и ϵ -АКК.

Дефицит витамина К. Приводит к нарушению синтеза в печени и снижению концентрации в плазме крови К-зависимых факторов свертывания — VII, X, II и IX. Выделяют формы, связанные с недостаточным образованием в кишечнике витамина К (геморрагическая болезнь новорожденных, энтеропатия, дисбактериоз), нарушением всасывания витамина К (желтухи), вытеснением витамина его антагонистами (кумарины), повреждением паренхимы печени.

Геморрагическая болезнь новорожденных. Встречается у 0,5% детей. Следует подчеркнуть, что и у здоровых детей концентрация К-зависимых факторов снижена до 40–60 и даже 20–26% от уровня взрослых, а также наблюдается уменьшение агрегационной способности тромбоцитов и увеличение проницаемости сосудов. В патогенезе геморрагии придают значение снижению синтетической функции печени (депрессии синтеза К-зависимых факторов), приему матерью в последние месяцы беременности антикоагулянтов, НПВС, противосудорожных средств (фенобарбитал), а также наличию у матери гепато- и энтеропатии, дисбактериоза. У недоношенных и родившихся у беременных с эклампсией и преэклампсией снижены концентрация и активность не только К-зависимых факторов, но и факторов I, VIII, XIII. У детей первых дней жизни при кровоточивости показано внутримышечное введение витамина К в дозе 2–5 мг/сут (для недоношенных), либо витамина K_1 (конакион, мефигон), либо 1% раствора викасола (витамин K_3) в дозе 0,3–0,5 мл (для недоношенных 0,2–0,3 мл). При дозе викасола более 10 мг может быть индуцирован гемолиз.

У детей до 3 лет с тяжелыми энтеропатиями и дисбактериозом иногда наблюдается геморрагический синдром. Применяют в основном викасол, ферментные и бактериальные препара-

ты (лактобактерин, колибактерин) и отменяют антибиотики.

Ангиопротекторы. К этой группе относят препараты, влияющие на функциональное состояние сосудистой стенки (проницаемость, вазоактивность и т. д.): рутин, аскорбиновая кислота, а также этамзилат и добезилат.

Этамзилат — синтетический негормональный препарат, уменьшает проницаемость мелких сосудов и капилляров. В эксперименте резко усиливает тромбоцитарно-сосудистую реакцию, не влияет на количество тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, активность ФСК, фибринолиз, останавливает кровотечения из мелких и мельчайших сосудов (паренхиматозные кровотечения).

Препарат показан при гинекологических операциях, так как ограничивает объем кровопотери, в урологической практике до и во время простатэктомии, в стоматологической хирургии (экстракция зубов и т. д.), для лечения и профилактики кровоизлияний в глазное дно. Кроме того, способствует остановке желудочно-кишечных, легочных кровотечений, эффективен при передозировке кумариновых препаратов.

Для профилактики вводят внутривенно или внутримышечно 0,75–1,0 г за 5–10 мин до операции, в лечебных целях используют 0,75–1,0 г внутривенно, внутримышечно или в виде инфузии 4–6 раз в сутки. Внутрь рекомендуют по 0,5 г 4–6 раз в сутки.

Пр о т и в о п о к а з а н и я: склонность к тромбозу, острая гипотензия.

Добезилат натрия относится к ангиопротекторам. По механизму действия близок к дицинону. Применяют в офтальмологии как эффективное средство для лечения и профилактики диабетической ретинопатии и обусловленного ею кровоизлияния в глазное дно из микроаневризм мелких сосудов глаз. Применяют длительно, в течение нескольких месяцев и лет по 0,5 г 2 раза в сутки.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

11.1. ПАТОГЕНЕЗ РЕВМАТИЧЕСКИХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В патогенезе ревматических заболеваний важную роль играют два фактора: воспаление и нарушение иммунитета. Схематически воспаление представляется как последовательная цепь процессов повреждения и репарации. Повреждающий агент вызывает острую фазу воспаления, которая включает в себя многочисленные компоненты:

- сосудистый (нарушение микроциркуляции с начальным развитием спазма и последующей вазодилатацией, стазом и повышенной проницаемостью сосудов вследствие повреждения клеточных и субклеточных мембран и межклеточного вещества);
- гематологический (нарушение свертываемости крови, тромбоз, миграция лейкоцитов и очаг повреждения в начальной стадии, агрегация и разрушение тромбоцитов и лейкоцитов, высвобождение и активация медиаторов воспаления: гистамина, серотонина, кининов, простагландинов);
- тканевый (высвобождение цитоплазматических и лизосомных ферментов и резкое нару-

шение обменных процессов, которое сопровождается ацидозом, гиперосмией и расплавлением тканей с последующей пролиферацией мезенхимных клеток, синтезом коллагена и неколлагеновых белков).

В репаративной фазе развиваются процессы в соединительной ткани: клеточная пролиферация, стимуляция образования мукополисахаридов (сначала гиалуроновой кислоты, а затем сульфатированных гликозаминогликанов и, наконец, коллагена с формированием фиброза). Взаимоотношения острой экссудативно-сосудистой фазы воспаления и репаративной фазы регулируются пептидами, влияющими на энергетику метаболизма в соединительной ткани и активность гиалуроновой кислоты.

Одновременно с местным процессом развивается целый ряд генерализованных реакций, обусловленных вовлечением нервной и эндокринной систем: повышение температуры тела, усиленный обмен веществ, лейкоцитоз с появлением незрелых форм клеток, диспротеинемия, активирование системы мононуклеарных фагоцитов, увеличение СОЭ, иммунные сдвиги. Ревматизм наряду с диффузными болезнями соединительной ткани (ревматоидный артрит — РА, СКВ и т. д.) относят к так называемым болезням

аутоагрессии, аутоиммунизации, аутоиммунопатологии, при которых происходит сенсибилизация организма к различным компонентам собственных клеток и тканей с появлением аутоантител и гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Аутоиммунизация развивается двумя основными путями:

- 1) как следствие появления запретных клонов иммунокомпетентных клеток, способных вырабатывать антитела к неизменным антигенам собственного организма;
- 2) в результате денатурации собственных белков (антигенов), которые для иммунокомпетентных клеток становятся «чужеродными», однако образующиеся к этим антигенам антитела взаимодействуют с неизменными антигенами.

Иммунологическая специфичность белков организма может изменяться под влиянием физических, химических, бактериальных и других факторов. В развитии аутоиммунных процессов важное значение имеет наследственность и состояние вилочковой железы.

Иммунная система — это система, обеспечивающая постоянство антигенного состава организма и устранение чужеродных веществ. Основные клетки иммунной системы — лимфоциты — гетерогенны, и их различные субпопуляции отличаются как функционально, так и по антигенному составу и особенностям структуры. По современным представлениям, главными классами иммунокомпетентных клеток являются В-лимфоциты и их прямые производные — плазматические клетки, ответственные за гуморальные иммунные реакции (продукцию антител), и Т-лимфоциты, обеспечивающие реакции клеточного иммунитета, включая, в частности, противоопухолевый и трансплантационный иммунитет.

Существенным различием Т- и В-систем является неодинаковый характер взаимодействия с антигеном в процессе собственно иммунной реакции. В-клетки дают конечный эффект опосредованно, за счет влияния продуцируемых ими антител, относящихся к одному из известных классов иммуноглобулинов. В В-клетках генетически запрограммирована способность реагировать с антигенами. На своей поверхности они

имеют специфические рецепторы (молекулы иммуноглобулинов), способные взаимодействовать лишь с каким-либо одним (максимум с двумя) конкретным антигеном. Антиген, попадая в организм, реагирует только с теми В-лимфоцитами, которые распознают его своими поверхностными рецепторами. Такое взаимодействие приводит к стимуляции соответствующих В-лимфоцитов, которые, проходя через ряд промежуточных стадий, трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины пяти основных классов: М, G, А, О и Е.

Имуноглобулины двух последних классов вырабатываются в организме в очень малых количествах. Иммуноглобулины, реагируя с соответствующим антигеном, образуют иммунные комплексы, которые могут откладываться в тканях организма и приводить к их повреждению.

Т-клетки реагируют с антигеном посредством прямого контакта; при этом выделяется и ряд химических медиаторов — лимфокинов, обладающих цитотоксическим, хемотаксическим, митогенным и другими свойствами (рис. 11.1).

Выделены четыре субпопуляции Т-лимфоцитов: хелперы, супрессоры, киллеры и эффекторы ГЗТ. Их функции совершенно различны.

Т-хелперы в результате кооперации с В-клетками значительно повышают продукцию последними антител. Существует мнение, что на многие антигены (так называемые тимусзависимые антигены) антитела без участия Т-хелперов вообще не вырабатываются.

Т-супрессоры дают противоположный эффект, тормозя выработку антител В-клетками. Иммунная толерантность, т. е. отсутствие продукции антител на вещества с антигенными свойствами, связывается именно с функцией Т-супрессоров. Очень большое значение придается этим клеткам в торможении возможных аутоиммунных гуморальных реакций, поскольку и у здоровых лиц в небольших количествах вырабатываются аутоантитела (для связывания и транспортировки ряда крупномолекулярных продуктов метаболизма). Т-супрессоры препятствуют избыточной продукции этих аутоантител, поскольку без такого торможения повышенный уровень «нормальных» аутоантител способен привести к повреждению тканей.

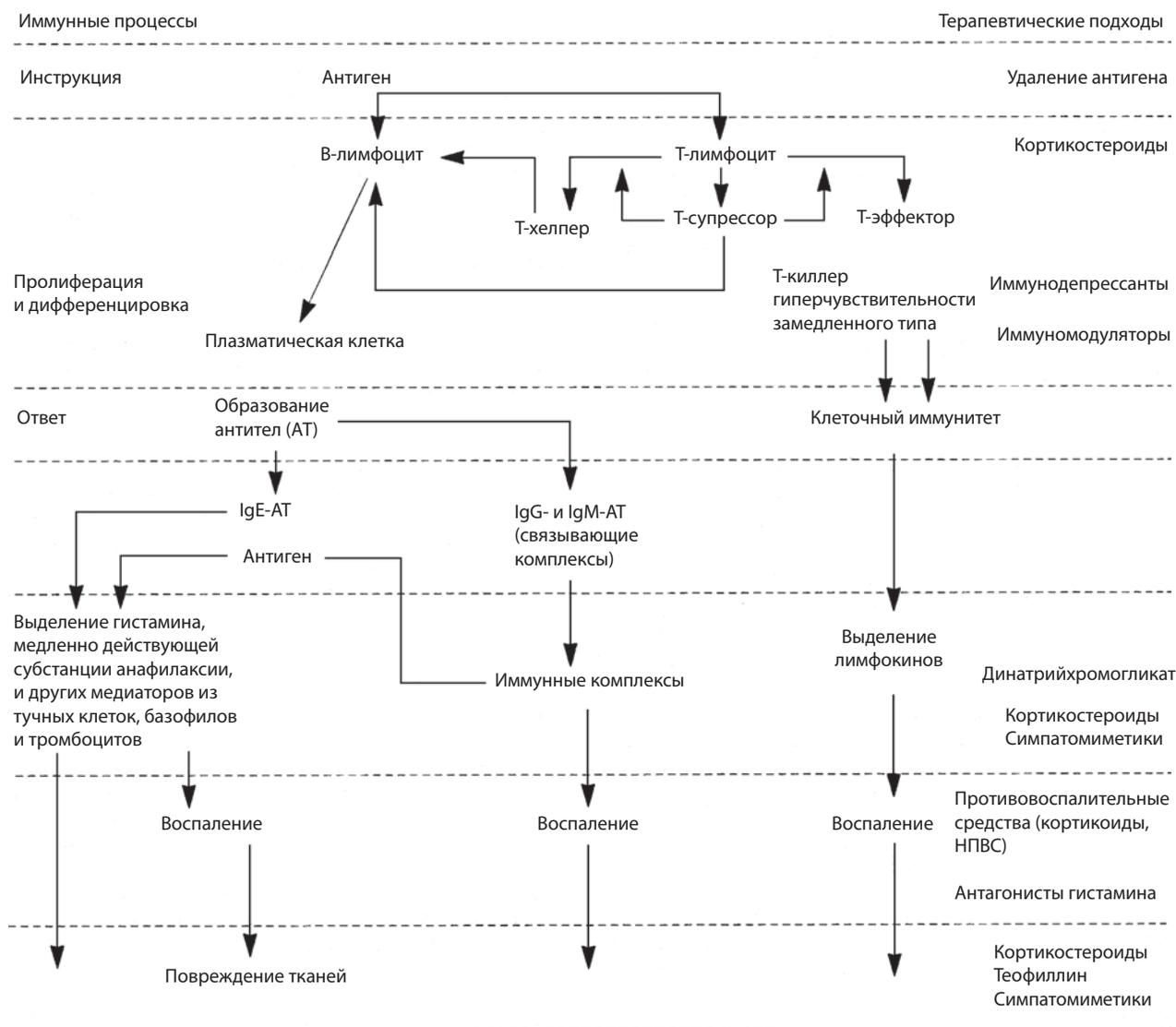


Рис. 11.1. Терапевтические подходы при иммунных нарушениях (по Норману)

При попадании в организм веществ с чужеродной генетической информацией (например, микробов) функция супрессоров подавляется, а стимулированные хелперами В-клетки превращаются в плазматические клетки, которые вырабатывают антитела против чужеродных антигенов.

Третья субпопуляция Т-лимфоцитов (Т-киллеры) осуществляет основную эффективную функцию клеточного иммунитета. Именно эти клетки являются главными контролерами постоянства антигенного состава организма, уни-

чтожая вирусы, некоторые бактерии и патогенные грибы, клетки злокачественных опухолей и трансплантатов. Предполагается, что в результате соматических мутаций у каждого человека ежедневно появляются тысячи клеток со злокачественными потенциями, Т-киллеры уничтожают их в связи с молекулярными различиями в геноме.

Основная патогенная роль при аутоиммунных заболеваниях также приписывается Т-киллерам.

Эффекторы ГЗТ представляют собой наименее изученную субпопуляцию Т-лимфоцитов. Они, по-видимому, являются ступенью в дифференцировке хелперов и киллеров. Эти клетки продуцируют гуморальные медиаторы, ответственные за реакции ГЗТ к белковым антигенам и гаптенам, в том числе микробного происхождения. Один из гуморальных медиаторов — фактор торможения миграции макрофагов, фиксирующий макрофаги в очагах аллергического воспаления. Киллеры и эффекторы ГЗТ функционально сходны.

Непосредственно тканевые повреждения при ревматических заболеваниях весьма часто вызываются отложениями в тканях иммунных комплексов. При этом антигеном могут быть как собственно компоненты организма (ауто-антигены), так и экзогенные вещества (в частности, при ревматизме большое значение придается стрептококковым антигенам). Иммунные комплексы активируют систему комплемента, который вызывает воспалительную реакцию за счет повышения проницаемости капилляров, хемотаксиса нейтрофилов и их фагоцитарной активности. Из разрушающихся нейтрофилов, фагоцитировавших иммунные комплексы, выделяются лизосомные ферменты, усиливающие воспалительный процесс. В этом же направлении действуют вазоактивные амины, высвобождающиеся из тромбоцитов, базофилов и тучных клеток в результате взаимодействия активированного комплекса с этими клетками.

Иммунное воспаление может вызываться и сенсibilизированными Т-лимфоцитами — киллерами и эффекторами ГЗТ. При их взаимодействии с соответствующими антигенами, в частности с антигенами на поверхности клеток-мишеней, выделяются лимфокины, обуславливающие повреждение клеток. Привлекаемые в очаг воспаления нейтрофилы способствуют его поддержанию за счет своих лизосомных ферментов. Активированные лимфокинами макрофаги также могут обнаруживать цитотоксические действия.

По-видимому, независимо от характера иммунного воспаления (т. е. вызванного как гуморальными, так и клеточными механизмами) оно отчасти поддерживается и неспецифическими

медиаторами воспаления, образующимися в очагах тканевых повреждений.

В физиологических условиях медиаторы воспаления постоянно выделяются в межклеточное пространство как фиксированными, так и подвижными клетками соединительной ткани и являются медиаторами, модуляторами и регуляторами деятельности функциональных элементов тканей. Медиаторы воспаления образуются при этом в сбалансированных количествах, необходимых для реализации физиологических функций. Однако при воспалении они выделяются в очаге повреждения в количествах, способных вызвать патологические изменения функций тканей и органов. В частности, медиаторы воспаления обуславливают первичную реакцию ускорения кровотока и повышение проницаемости стенок микрососудов, а также изменение течения практически всех этапов воспаления.

Физиологическое высвобождение медиаторов осуществляется путем экзоцитоза и происходит под влиянием тех же патологических раздражителей, которые вызывают воспаление: механических, физических, химических воздействий, микроорганизмов, иммуноглобулинов, реакции антиген–антитело и т. д. Установлена существенная роль в этих механизмах сериновых протеиназ, ионов Ca^{2+} , циклических нуклеотидов. При этом повышение концентрации цГМФ, как правило, увеличивает секрецию биологически активных веществ, а повышение уровня цАМФ снижает ее.

Действие патофизиологических механизмов высвобождения биологически активных веществ сопровождается нарушением целостности клеточных мембран и, как следствие, выделением лизосомных ферментов и провоспалительных пептидов во внеклеточное пространство.

По современным представлениям, биогенные амины, медленно действующие вещества анафилаксии, кинины, простагландины (PG) ответственны за ранние стадии воспаления, тогда как компоненты комплемента и лизосомные ферменты участвуют на поздних стадиях воспалительного процесса.

Существенное значение придается простагландинам. Источником для биосинтеза простагландинов в организме являются свободные по-

ли насыщенные жирные кислоты (арахионовая и др.), которые под влиянием специфической ферментной системы (PG-синтазы или циклооксигеназы), локализованной в мембранах, превращаются в короткоживущие промежуточные соединения — эндоперекиси (рис. 11.2). В последнее время установлены новые пути биосинтеза простагландинов. Обнаружено, что в тромбоцитах большая часть циклических эндоперекисей под влиянием тромбоксансинтазы превращается в лабильные активные вещества, включающие кислородсодержащее кольцо и получившие название тромбоксанов, которые обладают выраженными адгезивными и агрегационными свойствами в отношении тромбоцитов. При воздействии на эндоперекиси ферментных систем, содержащихся в эндотелии артериальных сосудов, биосинтез направляется в сторону образования простаглицина — вещества, оказывающего на тромбоциты, напротив, мощное антиагрегационное действие.

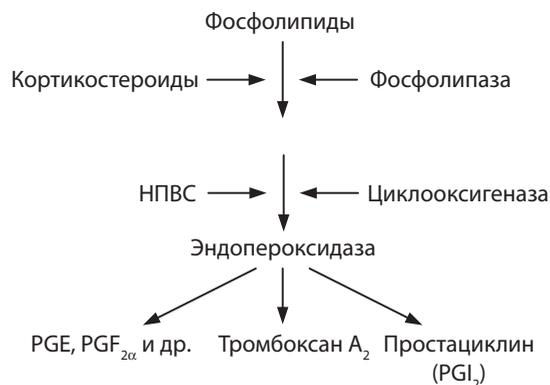


Рис. 11.2. Фармакологическая регуляция биосинтеза простагландинов

Фармакологическая регуляция воспалительного процесса относится к числу наиболее сложных проблем современной фармакологии. При разработке рациональной фармакотерапии необходимо использовать одновременно комплексное воздействие на различные механизмы заболевания. Выделяют две большие группы противовоспалительных препаратов. К одной группе относятся быстродействующие противовоспалительные средства, направленные на подавление различных неспецифических факторов

воспаления, к другой — прямо или косвенно воздействующие на основные иммунные звенья патологического процесса. Особое место занимают кортикостероиды — единственная группа лекарственных средств, сочетающая противовоспалительные и иммунодепрессивные свойства.

11.2. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

НПВС не обладают гормональной активностью кортикостероидов. С клинической точки зрения им свойственен ряд общих черт:

1. Неспецифичность противовоспалительного действия, т. е. тормозящее влияние на любой воспалительный процесс независимо от его этиологических и нозологических особенностей.
2. Сочетание противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего действия.
3. Сравнительно хорошая переносимость, связанная с быстрым выведением их из организма.
4. Тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов.
5. Связывание с альбумином сыворотки, причем между различными препаратами существует конкуренция за места связывания. Это обстоятельство имеет существенное значение, поскольку несвязанные лекарства быстро выводятся из организма и тем самым не оказывают должного действия.

Препараты этой группы представлены ниже.

Основная группа НПВС

- Производные салициловой кислоты (салицилаты):
 - ацетилсалициловая кислота (аспирин, 3–4 г);
 - неацетилированные салицилаты (салицилат натрия, 3–4 г; салициламид, 3–4 г; долобид, 1,5 г).
- Производные индолуксусной кислоты:
 - индометацин (метиндол, 150 мг);
 - сулиндак (клинорил, 400 мг);
 - этодолак (лодин, 1,2 г).
- Производные арилуksусной кислоты:
 - диклофенак натрия (ортофен, вольтарен, фелоран и др., 150 мг);

- диклофенак калия (вольтарен-рапид, 150 мг);
- фентиазак (норведан, донорест, 900 мг);
- лоназалак кальция (ирритен, 600 мг).
- Производные пропионовой кислоты:
 - ибупрофен (бруфен, мотрин и др., 3,2 г);
 - напроксен (напросин и др., 1 г);
 - натриевая соль напроксена (апранакс, 1,1 г);
 - кетопрофен (профенид, кнавон, орудис, 300 мг);
 - флурбипрофен (флугалин, фробен, 400 мг);
 - фенпрофен (ледерлен, 900 мг).
- Производные антраниловой кислоты (фенаманты):
 - мефенамовая кислота (понстал, понстил, 2 г);
 - меклофенамовая кислота (мекломет, 800 мг);
 - тофенамовая кислота (клотам, 600 мг).
- Производные гетероарилуксусной кислоты:
 - толметин (толектин, 2 г).
- Пиразолоновые производные (пиразолидиндионы):
 - азапропазон (реймокс, проликсан, 1,8 г);
 - клофезон (перклюзон, 1,2 мг).
- Оксикамы:
 - пироксикам (роксикам, фелден, эразон, 30 мг);
 - теноксикам (тилкотил, теноктил, 40 мг).
- Производные других химических соединений:
 - набуметон (релифекс, 2 г);
 - проквуазон (биаризон, 900 мг).

Механизмы действия НПВС рассматриваются в рамках воздействия на различные патогенетические звенья воспалительного процесса. Основные узловы механизмы универсальны для большинства препаратов, хотя различная их химическая структура предполагает преимущественное воздействие на какие-то определенные звенья воспаления. В действии НПВС выделяются следующие узловы звенья:

1. Уменьшение проницаемости капилляров, наиболее отчетливо ограничивающее экссудативное проявление воспалительного процесса.
2. Стабилизация лизосом, препятствующая выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомных гидролаз, способных оказывать повреждающее воздействие на любые тканевые компоненты.
3. Торможение выработки макроэргических фосфатов (прежде всего, АТФ) в процессах окислительного и гликолитического фосфорилирования. Воспаление весьма чувствительно к недостатку энергии. В связи с этим уменьшение выработки АТФ способно приводить к некоторому угнетению воспалительного процесса.
4. Торможение синтеза или инактивация медиаторов воспаления.
5. Модификация субстрата воспаления, т. е. некоторое изменение молекулярной конфигурации тканевых компонентов, препятствующее вступлению их в реакцию с повреждающими факторами.
6. Цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления и к уменьшению противовоспалительного склеротического процесса, поскольку коллаген — основной белок склеротических тканей — имеет клеточное (фибробластическое) происхождение.

НПВС влияют на следующие процессы, имеющие значение в развитии различных ревматических заболеваний: образование простагландинов, перекисей, синтез лейкотриенов, агрегацию и адгезию нейтрофилов, функционирование лимфоцитов, образование ревматоидного фактора, метаболизм хряща.

Среди наиболее важных клинических проявлений ревматических и аутоиммунных заболеваний часто фигурирует суставной синдром и мышечно-сухожильная боль. В связи с этим следует иметь в виду возможность проявления этого синдрома под влиянием ряда лекарственных препаратов (в том числе так называемых противоревматических):

- артралгия и артриты — гиперчувствительность к любым лекарственным препаратам;
- остеопороз — кортикостероиды, гепарин (длительно);
- волчаночноподобный синдром — гидралазин, новокаинамид, фенитоин;
- асептический некроз — кортикостероиды;
- подагра — диуретики;
- остеомалация — фенитоин (длительно);
- мышечная боль и судороги — диуретики, отмена кортикостероидов, клофибрат;
- гемартроз — антикоагулянты.

После введения в лечебную практику кортизона высказывалось мнение, что эффект НПВС связан со стимуляцией ими секреции эндогенных глюкокортикоидов. Конкретные исследования, однако, не подтвердили эту точку зрения.

Сочетание противовоспалительных, болеутоляющих и жаропонижающих свойств практически у всех НПВС нельзя считать случайным. Ряд медиаторов воспаления (брадикинин, простагландины) вызывает ощущение боли и лихорадки. Поэтому, подавляя эти медиаторы, противовоспалительные средства дают анальгетический и жаропонижающий эффекты. Некоторую роль играет также блокада данными средствами периферических болевых рецепторов. В то же время влиянию на нервные центры терморегуляции и болевого восприятия, вопреки прежним взглядам, не придается большого значения. Однако, несмотря на возможную взаимосвязь этих эффектов, необходимо иметь в виду, что даже в случае их действительного сочетания степень выраженности противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего эффектов у отдельных препаратов из группы НПВС неодинаковая. НПВС не оказывают доказанного непосредственного влияния на иммунную систему. В то же время у отдельных больных проявляется, по-видимому, некоторое вторичное иммунодепрессивное действие, поскольку снижение капиллярной проницаемости в части случаев способно несколько затруднять контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом; стабилизация лизосомных мембран в макрофагах ограничивает расщепление плохо растворимых антигенов, необходимое для развития последующих этапов иммунной реакции.

В целом механизм действия НПВС до недавнего времени объясняли в наибольшей степени угнетением синтеза простагландинов. В последние годы стало очевидным, что в простагландиную гипотезу укладываются терапевтические эффекты только низких, но не высоких доз НПВС. Полагают, что анионные свойства НПВС позволяют им проникать в бислои фосфолипидных мембран иммунокомпетентных клеток и непосредственно влиять на взаимодействие белков, предотвращая клеточную активацию на ранних

стадиях воспаления. Имеются данные о том, что НПВС повышают уровень внутриклеточного кальция в Т-лимфоцитах, что ассоциируется с увеличением пролиферации Т-лимфоцитов и синтезом ИЛ-2 (интерлейкин). Одним из возможных механизмов противовоспалительного действия НПВС является прерывание активации нейтрофилов на уровне гуанозинтрифосфатсвязывающего белка (G-белок). Таким образом, эффект НПВС может опосредоваться как минимум двумя механизмами: в низких концентрациях они взаимодействуют с комплексом арахидонат–циклооксигеназа, предотвращая образование стабильных простагландинов, а в высоких — блокируют ассоциацию арахидоната с G-белком, который способствует клеточной активации.

Фармакокинетика каждого из НПВС имеет свои особенности, связанные со свойствами самого препарата, функцией метаболизирующих и выделительных органов (табл. 11.1). Фармакокинетика описывается двухкамерной моделью, где одной из камер являются ткани и синовиальная жидкость. Очевидно, что от скорости накопления и концентрации НПВС в синовиальной жидкости зависит противоревматический эффект препарата. Следует подчеркнуть, что кривые концентрации препарата в синовиальной жидкости запаздывают и концентрация лекарства сохраняется более длительное время, чем в крови. Различные препараты с неодинаковой скоростью и степенью проникают в синовиальную жидкость и сохраняются в ней (табл. 11.2), причем имеет значение и способ введения препарата (внутрь, внутривенно, местно, внутрисуставно). Кинетика препаратов у больных с ревматическими заболеваниями отличается от здоровых лиц. Как правило, НПВС в несколько раз медленнее накапливаются в полости сустава и в концентрациях меньших, чем в крови. В то же время элиминация лекарств из суставов происходит гораздо медленнее.

Производные салициловой кислоты. Производные оксibenзойной кислоты, в частности О-оксibenзойной кислоты (салицилаты), с 1876 г. вошли в клиническую практику и повсеместно применяются до настоящего времени.

Сама салициловая кислота обладает значительными местно-раздражающими свойствами.

Таблица 11.1

Фармакокинетические параметры нестероидных противовоспалительных средств

Препарат	Выделение с мочой в неизменном виде, %	Активные метаболиты	Связывание с белками, %	Объем распределения, л/кг	Клиренс, мл/мин/кг	T _{1/2} , ч
<i>Препараты с незначительной почечной экскрецией</i>						
Беноксапрофен*	4				0,06	30
Диклофенак	1	Нет	99	0,12	3,7	2–3
Фенбуфен	4	Да	98	2–4		10
Фенклофенак		Нет	98	0,2–0,25		10
Фенопрофен	30	Нет	99	0,10	0,6–1,3	2–3
Флуфенамовая кислота	1	Нет	90			
Флурбипрофен	15	Нет	99	0,10	0,3	3–4
Ибупрофен	1	Нет	99			2–2,5
Кетопрофен	1	Нет	98,7	0,11	1,2	1,5
Мефенамовая кислота	6	Нет				3–4
Напроксен	10	Нет	99	0,10	0,07–0,1	12–15
Оксифенбутазон	2	Нет	98–99			27–64
Фенилбутазон	1	Да	98–99	0,17		50–100
Пироксикам	5	Нет	99	0,12–0,15	0,04	45
Сулиндак*	7	Да	95			16
Толметин	17	Нет	99	0,1–0,14	1,8	1–1,5
Теноксикам	1	Нет	98,5	0,12–0,15	0,01	60–75
<i>Препараты с клинически значимой почечной экскрецией</i>						
Алкофенак*	0–50	Нет	99	0,10		1,5–2,5
Азапропазон	62	Нет	99,5	0,15	0,14	10–15
Индометацин	30	Нет	90	0,12	1,2	6

* Приведенные величины относятся к активному метаболиту — сульфиду.

Таблица 11.2

Концентрация нестероидных противовоспалительных средств в синовиальной жидкости при ревматических заболеваниях

Препарат	Заболевание	Время достижения максимума СЖ/С, мин	Концентрация СЖ/С, мкг/мл	T _{1/2} СЖ/С, ч
Ацетилсалициловая кислота	РА	45/30	6,0/11	36/16
Ибупрофен	РА, ОА	210/90	8,2/26	180/130
Флурбипрофен	РА	360/90	1,7/7,0	230/230
Кетопрофен	РА	180–360/60	0,5–2/3,2–6,5	Неизвестно/100
Напроксен	РА	—	24/35	—
Индометацин	РА	120/60	0,7/30	540/60
Диклофенак	РА	240/60	200/575 нг/мл	—
Фепразон	РА, ОА	1440/360–720	Неизвестно/0,5	1440
Теноксикам	РА, ОА	60/160	—	Неизвестно/3600

Примечание: СЖ — синовиальная жидкость; С — сыворотка; РА — ревматоидный артрит; ОА — остеоартрит.

В связи с тем что для достижения терапевтического эффекта необходимо вводить значительные ее количества, возникла необходимость в создании ее производных, не обладающих раздражающими свойствами. С этой целью химические превращения молекулы салициловой кислоты в основном велись в двух направлениях: путем замещения водорода гидроксильной и карбоксильной групп. Таким способом получен целый ряд известных производных О-оксибензойной кислоты.

При замене атома водорода гидроксильной группы на остаток уксусной кислоты была получена ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин). Она обладает значительно меньшей токсичностью и раздражающими свойствами при сохранившейся противовоспалительной, болеутоляющей, жаропонижающей эффективности и новыми качествами — способностью ацетилировать альбумины, с чем связано то, что большая часть аллергических реакций при применении салицилатов приходится на АСК.

Ф а р м а к о д и н а м и к а. Противовоспалительное действие салицилатов осуществляется разными путями:

1. Уменьшается энергетическое обеспечение воспалительного процесса вследствие подавления окислительного фосфорилирования и снижения синтеза АТФ, угнетения ферментов гликолиза и цикла трикарбоновых кислот, а также протеолиза.
2. Снижается капиллярная проницаемость.
3. Оказывается слабое иммунодепрессивное действие, которое можно объяснить связыванием SH-групп белков иммунокомпетентных органов.

Достоверное увеличение хромосомных aberrаций в лимфоидных клетках под влиянием АСК указывает на возможность как иммунодепрессивного, так и мутагенного эффекта салицилатов. Последний следует особо учитывать при лечении активного ревматизма у беременных. Из особенностей физиологического действия салицилатов важно отметить гипогликемизирующий эффект, позволяющий назначать их больным сахарным диабетом, отсутствие задержки жидкости, прямое стимулирование дыхательного центра и, наконец, понижение склонности к тромбо-

образованию в связи с торможением агрегации тромбоцитов и некоторым уменьшением синтеза протромбина под влиянием АСК.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. С целью получения резорбтивного эффекта производные салициловой кислоты, как правило, назначают перорально, и только хорошо растворимый в воде натрия салицилат в отдельных случаях (острый ревматоидный эндомиокардит) можно вводить внутривенно.

Всасываемость производных салициловой кислоты в ЖКТ хорошая. Они всасываются слизистой оболочкой желудка и кишечника в виде недиссоциированных молекул путем пассивной диффузии. В плазме крови салицилаты появляются спустя несколько минут после перорального введения, максимальная концентрация их отмечается через 1–2 ч. Аналогичная закономерность характерна и для мышечной ткани. Высокий уровень салицилатов определяется в коре надпочечников, печени, сердце, легких, низкий — в мозге. Натрия салицилат всасывается быстрее, чем АСК.

На скорость всасывания салицилатов из ЖКТ значительно влияет рН среды: сдвиг рН желудочного содержимого в щелочную сторону существенно уменьшает скорость всасывания.

Всосавшиеся в кровь производные салициловой кислоты образуют с альбуминами сыворотки крови функционально активные комплексы. Образование таких комплексов обеспечивает высокую концентрацию салицилатов в плазме крови.

Период полураспада производных О-оксибензойной кислоты колеблется от 2,5 до 9 ч (в среднем 5 ч) и определяется индивидуальными особенностями больного.

Выведение салициловой кислоты из организма усиливается при увеличении рН мочи (например, после введения бикарбоната натрия).

Превращение О-оксибензойной кислоты и ее производных в организме, сопровождающееся преимущественно их инактивацией, сводится к образованию парных соединений с глицином и глюкуроновой кислотой и гидроксигированию ароматического ядра. В настоящее время известно шесть метаболитов — производных О-оксибензойной кислоты.

Из организма производные О-оксибензойной кислоты выводятся преимущественно почками (80%), частично в неизмененном виде, частично в виде метаболитов. Остальные 20% разрушаются в тканях, а также выделяются из организма другими путями. В моче производные О-оксибензойной кислоты и их метаболиты обнаруживаются через несколько минут после приема.

Применение. Салицилаты широко применяются в медицине. Больные практически не переносят более 3–4 г АСК в сутки. Препарат следует назначать только после еды. Иногда аспирин рекомендуют принимать из расчета 0,1 г/кг массы тела до уменьшения основных проявлений острого ревматизма с последующим переходом на поддерживающие дозы 0,075 или 0,05 г/кг массы тела. Нельзя назначать аспирин при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Как и все салицилаты, аспирин нельзя давать со щелочами, так как выделение салицилатов из организма зависит от рН мочи. Чем более высок рН мочи, тем быстрее выделяются салицилаты, снижается их концентрация в крови, а это вследствие зависимости эффекта действия салицилатов от их концентрации в крови нерационально.

Побочные действия. При лечении АСК ятрогенная патология проявляется в форме различного вида лекарственной сыпи (полиморфная эритема, скарлатиноподобная эритродермия, узелковая и буллезная сыпь, синдром Лайелла, крапивница, отек Квинке), бронхиальной астмы, цитостатических реакций (тромбоцитопении), анафилактического шока. Описываются «аспиринные» язвы желудка. Механизм их развития объясняют местно-прижигающим действием сильно уплотненных и плохо распадающихся в желудке таблеток аспирина. Однако при этом следует дифференцировать локальное действие аспирина от проявлений гиперчувствительности к аспирину в виде тромбоцитопенической пурпуры в сочетании с желудочным кровотечением. Больные, получавшие АСК, теряют крови с калом значительно больше, чем в норме (до 3–8 мл в день). Это нельзя объяснить, как было показано некоторыми авторами, действием аспирина как антикоагулянта. Поэтому АСК следует

давать в измельченном виде с водой или с холодным молоком.

В литературе описан симптомокомплекс поражения почек при сочетанном применении фенацетина с АСК и кофеином. Это так называемая анальгетическая нефропатия, типичными признаками которой являются полиурия при низкой относительной плотности мочи, снижение фильтрации и небольшая протеинурия. Характерны также частое присоединение вторичной инфекции, почечная колика, гематурия, пиурия, возможно развитие вторичной подагры из-за задержки мочевой кислоты в условиях уменьшенной гломерулярной фильтрации. В основе описанных нарушений лежит кальциноз сосочков почек.

Разнообразны гемопатии при лечении АСК. У больных с дефицитом Г-6-ФДГ эритроцитов при лечении возможны острый внутрисосудистый гемолиз и острая почечная недостаточность. Вероятность встречи с такого вида патологией большая, если помнить, что более 100 млн людей различных рас и национальностей страдает дефицитом Г-6-ФДГ.

Производные индолуксусной кислоты. *Индометацин* (индоцид, метиндол, интебан амуно) — один из широко применяемых препаратов. Быстро вошел в ревматологическую практику как одно из активных противоревматических средств. Противовоспалительный, анальгезирующий и жаропонижающий эффекты препарата основаны на том, что он блокирует синтез простагландинов и миграцию лейкоцитов в область воспаления. Индометацин эффективно подавляет фосфодиэстеразу, увеличивая тем самым количество цАМФ, которая предотвращает превращение фосфолипидов кровяных клеток в арахидоновую кислоту, что, в свою очередь, препятствует образованию простагландинов. цАМФ способен стабилизировать лизосомные оболочки сегментоядерных лейкоцитов и макрофагов. Оба механизма уменьшают развитие воспалительного процесса.

Клинический эффект индометацина основывается на подавлении синтеза РГ и ослаблении воспалительного процесса. Необходимо отметить, что многие побочные эффекты индометацина зависят от блокирования синтеза простагландинов.

Фармакокинетика. Индометацин хорошо всасывается в ЖКТ. Максимальный уровень препарата в плазме крови обнаруживается через 2 ч после приема внутрь, а биологический $T_{1/2}$ составляет 2–3 ч. Метаболизм индометацина происходит в печени, часть его выделяется в неизмененном виде с мочой. Примерно $2/3$ его выводятся почками, $1/3$ — через ЖКТ. Кумуляции при повторных назначениях препарата не наблюдается. В течение 4–5 ч после приема однократной дозы уровень индометацина в крови снижается, и спустя 6 ч в крови он не обнаруживается.

Действие индометацина удлиняется при применении в виде свечей. В свечах можно назначать его тем больным, у которых в анамнезе была язвенная болезнь желудка или хронический гастрит, т. е. когда опасно применять НПВС и кортикостероиды. К ректальному введению индометацина можно прибегнуть и в тех случаях, когда у больных на фоне другой противоревматической терапии или перорального приема индометацина развивается гастралгия, затрудняющая дальнейшее лечение. Суточная доза 100 мг в свечах вводится либо дважды по 50 мг, либо однократно.

Применение. Особенность терапии индометацином заключается в том, что в начале лечения (4–5 сут) назначают умеренные дозы препарата — по 25 мг 1–2 раза в сутки. В последующем добавляют по 25 мг/сут в течение 2–3 дней до полной дозы, равной 100–150 мг, реже 200 мг. При дозе 200 мг отмечается дальнейшее нарастание клинического эффекта. Полный эффект терапии оценивается не ранее чем через месяц лечения. Поддерживающая доза может составлять $1/4$ – $1/6$ эффективной дозы. Доза на курс амбулаторного лечения при остром и подостром течении заболевания составляет 3,5–4 г. При затяжном течении препарат необходимо принимать после выписки из стационара не менее 2–3 мес. (до 6 мес.) до полной нормализации лабораторных показателей активности воспалительного процесса. Доза на курс при этом составляет 5,5–6 г.

В комбинации с индометацином можно снизить дозу или отменить салицилаты, уменьшить на 25–30% прием гормонов, а у некоторых боль-

ных отменить их вовсе. Индометацином можно заменить производные пиразолона. Эффективность лечения индометацином при ревматизме приближается к результатам гормонально-аспириновой терапии и превосходит эффект салицилатов.

Побочные действия препарата наблюдаются сравнительно редко (у 18–20% принимавших индометацин). К ним относятся:

- головная боль, головокружения, обморочные состояния, сонливость, спутанность сознания и мыслей, даже депрессия и судороги; эта группа составляет 30% всех побочных проявлений;
- эпигастральная боль, тошнота, отсутствие аппетита, понос, желудочно-кишечное кровотечение;
- реакция повышенной чувствительности к индометацину (сыпь, крапивница, кожный зуд, выпадение волос, одышка, также описаны астматические приступы);
- снижение функции почек (у больных, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы); во время терапии индометацином может наблюдаться ухудшение почечной деятельности; после прекращения лечения обычно отмечается нормализация функций почек;
- помутнение роговицы, изменение полей зрения и зрачка, вследствие чего при длительном лечении рекомендуется осмотр больного окулистом;
- изменения крови — лейкопения и, реже, апластическая анемия.

Противопоказания. Индометацин противопоказан при язвенной болезни, бронхиальной астме, бактериальных артритов и других инфекционных заболеваниях, симптомы которых препарат может маскировать; во время беременности и кормления грудью. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным, у которых имеется повышенная чувствительность к АСК, эпилепсия, паркинсонизм или психические нарушения.

Сулиндак является инденовым производным индометацина, который похож на него по механизму действия, однако лишен некоторых его характерных побочных действий.

Фармакокинетика. Сулиндак является сульфоксидом, хорошо всасывается при пероральном и ректальном применении с $T_{1/2}$ около 7 ч. Всасывание его незначительно снижается при использовании препарата вместе с пищей. После всасывания сульфоксид обратимо превращается в активный сульфид и необратимо — в неактивный метаболит сульфона. Сулиндак, таким образом, является пролекарством, а фармакологическая активность принадлежит активному сульфиду — метаболиту, который образуется после всасывания сулиндака. Активный сульфид имеет более продолжительный $T_{1/2}$ (18 ч), поэтому сулиндак можно назначать 2 раза в сутки. Сульфон не является активным противовоспалительным препаратом. Сулиндак и его сульфоновый метаболит выделяются с мочой и желчью либо в неизмененном виде, либо в виде конъюгированного глюкуронида. Активный сульфид выделяется с калом и не выделяется с мочой.

Побочные действия. Сулиндак вызывает меньше побочных эффектов по сравнению с аспирином. Его применение не сопровождается головной болью (в отличие от индометацина). Значительно реже, чем после аспирина, наблюдаются побочные явления со стороны ЖКТ. Запор, эпигастральная боль и тошнота, тем не менее, являются основной проблемой, встречающейся у 20–25% больных.

Применение. Сулиндак сходен по эффективности с аспирином при РА и остеоартритах. Он более эффективен, чем ибупрофен, и его действие сравнимо с напроксеном. Сулиндак более эффективен, чем индометацин и фенилбутазон, при анкилозирующих спондилитах.

Выпускается в таблетках по 100 или 200 мг. В дозе 200 мг дважды в сутки обычно назначают при РА и в такой же дозе при остеоартритах.

Производные фенилуксусной кислоты. Диклофенак натрия (вольтарен, ортофен) относится к производным фенилуксусной кислоты.

Фармакокинетика. Ортофен и вольтарен по своим фармакокинетическим параметрам близки друг к другу (табл. 11.3), за исключением более короткого $T_{1/2}$ и большей величины АУС у первого. В синовиальной жидкости максимальная концентрация ортофена 200 нг/мл по-

сле приема 75 мг препарата внутрь достигается к 4–6 ч. $T_{1/2}$ из синовиальной сумки составляет 8 ч, т. е. препарат дольше находится в синовиальной ткани, чем в крови, и в концентрации, превышающей в 4–5 раз терапевтическую концентрацию в крови.

Таблица 11.3

Фармакокинетические параметры ортофена и вольтарена

Препарат	$T_{1/2}$, ч	AUC, нг/ч/мл	C, л/ч	Vd, л	C_{max} , нг/мл
Ортофен	2,0	1830	49	157	1483
Вольтарен	2,8	1430	51	165	1180

Вольтарен оказывает сильное противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие, а также способен ингибировать агрегацию тромбоцитов. Основным механизмом действия вольтарена является ингибирование PG-синтетазы — ферментной системы, имеющей отношение к биосинтезу простагландинов. Именно этим эффектом объясняется свойство вольтарена накапливаться в очаге воспаления и оказывать противовоспалительное действие. Сравнительное клиническое изучение вольтарена и индометацина показало, что первый не уступает второму в противовоспалительной активности, однако оказывает минимальное воздействие на ЖКТ, что выгодно отличает его от перечисленных выше препаратов.

Вольтарен выпускают в таблетках по 25 мг с устойчивым к действию желудочного сока покрытием (этим объясняется его слабое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка), поэтому всасывание активного препарата начинается только в двенадцатиперстной кишке, но уже через 30 мин достигается максимальный уровень его в плазме. Вольтарен выводится с мочой и желчью. Поскольку 95,7% препарата связываются сывороточными белками подобно салициловой кислоте, одновременное введение вольтарена и аспирина приводит к более быстрой элиминации вольтарена из организма.

Применение. Вольтарен в первые 3 сут назначают внутрь по 25 мг 3 раза в сутки после еды, затем дозу увеличивают до 100–150 мг. Продолжительность курса лечения в стационаре

в среднем 40 дней. Курсовая доза препарата — от 3 до 6 г.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. При лечении большими дозами вольтарена отмечаются головная боль, носовые кровотечения и микрогематурия, аллергические высыпания.

Производные пропионовой кислоты. Первым из производных пропионовой кислоты, примененным при ревматических заболеваниях, является ибупрофен-1,2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота.

Ибупрофен обладает хорошими анальгетическими и минимальными противовоспалительными свойствами. Он особенно привлек к себе внимание в связи с индивидуализацией и избирательностью эффекта, а также хорошей переносимостью и отсутствием раздражения ЖКТ даже при длительном, многолетнем приеме. Основным механизмом действия ибупрофена является его способность подавлять синтез простагландинов.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Ибупрофен хорошо всасывается из желудка и имеет довольно короткий $T_{1/2}$ — около 2 ч. Всасывание незначительно уменьшается при приеме препарата после еды. Около 90% его находятся в связанном состоянии с белками плазмы крови. Выводится ибупрофен с мочой и желчью.

П р и м е н е н и е. Препарат назначают по 200 мг 4–5 раз в сутки. Однако в последние годы показано, что более адекватной разовой дозой является 400 мг, а средняя суточная доза составляет 1,2–1,6 г.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. Серьезных побочных эффектов при лечении ибупрофеном не отмечается. Преимуществом ибупрофена перед АСК и другими НПВС является его лучшая переносимость (особенно при сопутствующей желудочно-кишечной патологии), хотя у некоторых больных и наблюдается гастралгия, тошнота, головная боль. Имеются единичные сведения о развитии желудочно-кишечных геморрагий, приступов бронхиальной астмы у больных, у которых астма возникла при применении аспирина. Также сообщалось о возникновении токсической амблиопии, быстро исчезающей при отмене препарата. Важно отметить, что до сих пор не обнаружены мутагенные свойства препарата, что

делает ибупрофен препаратом выбора при лечении беременных, страдающих ревматизмом.

Имеется лекарственная форма ибупрофена в виде мази (долгит крем), отличающаяся высокой эффективностью при накожном применении, что связано с хорошим проникновением в очаг воспаления.

Напроксен (напросин) является 2,6-метокси-2-нафтилпропионовой кислотой.

На животных и синовиальной ткани больных ревматизмом *in vitro* доказано, что напроксен подавляет синтез простагландинов. Напроксен также стабилизирует мембрану лизосом, чем препятствует выделению лизосомных ферментов, которые при иммунной реакции организма вызывают повреждение тканей.

Напроксен оказывает отчетливое анальгетическое и противовоспалительное действие. Последнее проявляется, в частности, уменьшением экскреции оксипролина с мочой у больных с воспалительными заболеваниями соединительной ткани, принимающих напроксен. Противовоспалительное действие напроксена и индометацина значительно более сильное, чем действие аспирина и фенилбутазона.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Напроксен быстро и полностью всасывается из ЖКТ: максимальная концентрация его в плазме крови достигается через 2–3 ч независимо от способа приема (внутрь или ректально). С альбуминами плазмы связывается 98–99% препарата. $T_{1/2}$ напроксена в плазме при обоих способах применения один и тот же и составляет 12–15 ч. При ректальном применении исключается действие препарата на печень, так как из ректального сплетения вен он преимущественно попадает в нижнюю полую вену, а, кроме того, не воздействует на слизистую оболочку желудка.

Уровень напроксена в сыворотке крови растет прямо пропорционально с увеличением его дозы до 500 мг. Дальнейшее возрастание дозы препарата не сопровождается ростом его концентрации в крови, а только поддерживает уже достигнутый уровень. При этом повышается клиренс и экскреция препарата, потому что существует кажущаяся насыщенность альбуминов плазмы, с которыми связывается напроксен. При этом имеется больше свободного, несвязанно-

го препарата, который быстро выводится через почки. Этим же объясняется минимальный токсический эффект напроксена по сравнению с салицилатами в случае передозировки.

Всасывание напроксена изменяется в зависимости от характера приема и вида пищи. После приема препарата на фоне оксида магния или гидроксида алюминия скорость абсорбции напроксена замедлена.

Напроксен проникает через плацентарный барьер у беременных женщин в течение 20–30 мин после введения. В молоке матери находится 1% концентрации препарата в сыворотке крови.

Приблизительно 98% напроксена выводятся с мочой, из них 10% дозы — в неизменном виде, а 60% — в виде метаболитов (глюкурониды, 6-десметилнапроксен). От 0,5 до 2,5% дозы обнаруживаются в кале вследствие выделения напроксена с желчью.

Применение. Напроксен выпускается в таблетках по 250 мг, обычно назначается 2 раза в сутки после еды по 250 мг. Средняя суточная доза 500 мг, при необходимости дозу можно увеличить до 750–1000 мг.

Противопоказания. Абсолютных противопоказаний для лечения напроксеном нет. Однако следует воздержаться от назначения больным с острой пептической язвой, беременным женщинам, матерям во время вскармливания детей грудью, больным с нарушением функции печени, сердца и почек.

Побочные действия. При лечении напроксеном почти не обнаруживаются его побочные действия. Однако при длительном его приеме могут появиться неприятные ощущения со стороны ЖКТ (тяжесть и боль в желудке, рвота, изжога, понос, вздутие живота), головная боль, головокружение, шум в ушах, легкое жжение при применении суппозиторий.

Производные пиразолона. Среди препаратов этой группы наиболее известны фенилбутазон (бутадион), амидопирин, анальгин, оксифенилбутазон, азапропазон и др. Позднее появились в ревматологической практике аналоги бутадиона — кетазон, тандерил.

Фармакодинамика. Механизм действия пиразолоновых препаратов заключается

главным образом в разобщении окислительно-фосфорилирования и, следовательно, в снижении энергообеспечения воспаления, а также в воздействии на ряд медиаторных систем воспаления преимущественно в плане угнетения активности протеолитических ферментов, в меньшей степени — за счет уменьшения проницаемости капилляров и торможения воспалительной инфильтрации. Кроме того, им свойственны неспецифический жаропонижающий и обезболивающий эффект, антикоагулянтное действие (торможение агрегации тромбоцитов и активности тромбина), усиление выделения мочевой кислоты, легкое анаболическое и спазмолитическое влияние.

Фармакокинетика. Препараты этой группы хорошо всасываются в ЖКТ: 85% введенной дозы — через 8 ч. При приеме препарата в терапевтической дозе в течение 3 сут в крови устанавливается его постоянная концентрация 30–100 мг/л.

Производные пиразолона и их метаболиты связываются с сывороточными белками и в этом отношении являются конкурентами ряда лекарственных препаратов. Обладая более высоким сродством к белкам, бутадион может вытеснять из комплекса с белком антикоагулянты кумаринового ряда, аспирин, сульфаниламиды, пенициллин и некоторые другие вещества, повышая фармакологический эффект последних. Это может иметь как нежелательные последствия (например, возникновение геморрагических явлений), так и положительные (усиление противовоспалительной или антибактериальной активности). Из организма пиразолоновые производные и их метаболиты выводятся в основном почками, при этом конкурентно замедляя выделение пенициллина и некоторых противотуберкулезных препаратов.

Применение. Бутадион обычно назначают по 0,15 г 2–3 раза в сутки. Для ослабления раздражающего действия на слизистую оболочку желудка бутадион, так же как и АСК, следует принимать после еды. Это побочное действие бутадиона выражено заметно слабее, чем у салицилатов. Вместе с тем нельзя забывать, что бутадион иногда используется как средство для получения экспериментальных язв желудка.

Побочные действия. Среди побочных эффектов, вызванных бутадиионом, традиционно принято говорить о бутадиионовых лейкопениях — данное осложнение было одним из главных доводов против длительного амбулаторного приема пиразолоновых средств. Бутадиион может вызывать разнообразные кожные побочные реакции: от единичных быстро обратимых высыпаний типа крапивницы до сравнительно редкого некротизирующего васкулита. При его приеме весьма часты нарушения водно-солевого обмена: отмечается появление небольших или умеренных отеков на лице, голенях, быстро проходящих после отмены препарата. Это связано с задержкой натрия и воды в организме на уровне почек. Иногда наблюдаются легкие признаки гипокоагуляции (обычно микрогематурия) и обратимой миокардиодистрофии (изменения на ЭКГ).

Противопоказания. Имеются данные о том, что бутадиион вызывает нарастание хромосомных аббераций в лимфоцитах человека, в связи с чем при беременности данный препарат нельзя назначать без строгих показаний. Таким образом, из-за задержки в организме ионов натрия бутадиион нельзя применять при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Он противопоказан больным с язвенной болезнью и поражением функции печени и почек. Язвообразование при лечении бутадиионом объясняется воздействием его на стенку желудка не непосредственно, а через нервные окончания или ЦНС. Подобный патогенез бутадиионовых язв подтверждается тем, что их образование происходит и при парентеральном введении препарата. Кроме того, в процессе лечения бутадиионом может наблюдаться острый интерстициальный нефрит.

Поскольку частота и тяжесть побочных эффектов, в частности агранулоцитоза, при лечении пиразолоновыми препаратами связана с продолжительностью их приема, эти препараты не рекомендуются для длительного применения, а используются как средство замены, например при развитии шума в ушах на фоне приема аспирина и т. д.

Проквазон и *флупроквазон* относятся к производным хиназолонов, являются новыми противоревматическими средствами. Препараты

хорошо всасываются в полости рта. Препараты в крови находятся на 98% в связи с белком, $T_{1/2}$ составляет 0,6 ч. Проквазон быстро метаболизируется в печени, три основных метаболита имеют противовоспалительную активность. Проквазон в дозе по 300 мг 3 раза в сутки у больных РА соответствует по эффективности 75 мг индометацина, 500 мг напроксена, 1,2 г ибупрофена.

Производные антраниловой кислоты. Фенилантранилаты (фенаматы) — это производные антраниловой кислоты. Основными препаратами этой группы являются флуфенамовая кислота (арлеф) и ее алюминиевая соль (опирин), мефенамовая кислота (понстан, понстил) и толфенамовая кислота (клотам). Механизм действия антранилатов связан с разобщением окислительного фосфорилирования и угнетением активности лизосомных ферментов.

Флуфенамовая кислота хорошо всасывается при приеме внутрь. Максимум концентрации в крови определяется через 3–6 ч, а второй — через 8 ч за счет энтерогепатической циркуляции. В крови находится полностью в связи с белком. С мочой выделяется 55% неизмененного препарата и 36% в виде метаболитов глюкуронидов и гидроксильированных глюкуронидов с калом, $T_{1/2}$ составляет 8 ч.

Флуфенамовую кислоту назначают по 600 мг в сутки, опирин и мефенамовую кислоту — по 750–1500 мг в сутки. Лечебное действие этих средств очень слабое, и их применение в ревматологии малоперспективно. Более яркий терапевтический эффект дает клотам. Он выпускается в капсулах по 100 мг, суточная доза его составляет 400–600 мг.

Среди побочных явлений при лечении антранилатами наиболее часто встречается понос, реже тошнота, рвота, кожные сыпи, нестойкая лейкопения. При появлении желудочно-кишечных расстройств антранилаты отменяют. Основными противопоказаниями к их назначению являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также поражение почек.

Оксикамы. *Пироксикам* (роксикам, фелден, эразон) относится к бензотиазиновым производным и новому классу НПВС. Обладает выраженным противовоспалительным свойством. Хорошо абсорбируется в полости рта. $T_{1/2}$ со-

ставляет 40–45 ч, концентрация в плазме крови хорошо поддерживается на постоянном уровне в течение 2 сут. Препарат интенсивно метаболизируется и экскретируется с мочой преимущественно в виде глюкуронидов, и лишь 5% выводятся в неизменном виде. Принимают однократно в дозе 10–20 мг/сут, в больших дозах применяют в острых тяжелых случаях (острый приступ подагры), при этом возникает опасность развития пептической язвы.

Теноксикам по механизму действия близок к пироксикаму. Биодоступность его 100%, с белком связан на 98,5%. Через 10–20 дней применения устанавливается постоянная концентрация в крови (9,7–13,6 мкг/мл). $T_{1/2}$ составляет 60–75 ч. Препарат хорошо и быстро проникает в синовиальную жидкость как у здоровых, так и больных артритом. Теноксикам подвергается сложному метаболизму в печени и в виде неактивных метаболитов выделяется с мочой (33%) и с фекалиями (67%). Применяют по 20 мг однократно. Сравнительная эффективность теноксикама у больных РА по противовоспалительному и анальгетическому действию превышает или равна пироксикаму и диклофенаку. У больных остеоартритом эффективность равна диклофенаку, индометацину, кетопрофену, напроксену и пироксикаму.

Побочные действия нестероидных препаратов. Побочное действие НПВС наблюдается часто, так как они широко применяются при различных патологических состояниях, причем нередко бесконтрольно в качестве жаропонижающих и обезболивающих средств (головная боль, зубная боль и т. д.). При этом нередко не учитывается, что НПВС относятся к средствам с частыми побочными явлениями, в том числе серьезными. Так, амидопирин и анальгин во многих странах мира исключены из медицинского применения или их использование резко ограничено ввиду возможной канцерогенности: в ЖКТ происходит образование соединений амидопирин с нитрозаминами, обладающими канцерогенными свойствами. Клиническое применение анальгина должно быть резко ограничено или проводиться под тщательным клинико-лабораторным наблюдением ввиду большой частоты развития фатальной апластической анемии (или

агранулоцитоза), молниеносных смертельных исходов, не связанных с аллергическими реакциями, необратимой анальгиновой нефропатии.

Наиболее частым осложнением для большинства НПВС является поражение ЖКТ в виде язвообразования. При этом по данным эндоскопии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдаются у больных артритом в 2–2,5 раза чаще, чем у здоровых лиц (табл. 11.4).

Таблица 11.4

Частота повреждения желудка по данным эндоскопии у больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом при монотерапии НПВС и глюкокортикоидами (по F. Hart, 1980)

Препарат	Частота осложнений, %	
	У больных*	У здоровых**
Аспирин	50	22
Индпрофен	40	
Индометацин	30	11–13
Кетопрофен	28	
Напроксен	28	16
Диклофенак	22	
Ибупрофен	20	7–9
Кортикостероиды	18	
Оксифенилбутазон	18	
Сулиндак	15	
Дилфурисал	13	
Плацебо		3

* Длительность лечения 3 мес.

** Здоровые добровольцы при применении НПВС в течение 1 нед.

Среди основных побочных эффектов НПВС (табл. 11.5) следует указать на гематологические (агранулоцитоз, панцитопения и тромбоцитопения). При этом частота гематологических осложнений у различных препаратов значительно варьирует. В практике наиболее часто встречаются осложнения при применении фепразона, беноксапрофена, фенклофенака (1 случай на 17 000–69 000 больных), реже — сулиндака, диклофенака, флурбипрофена (1:107 000–187 000) и пироксикама (1:207 000). Наиболее тяжелые гематологические осложнения со смертельным исходом описаны при применении фенилбу-

Таблица 11.5

Основные побочные эффекты нестероидных противовоспалительных средств

Препарат	Влияние на кровь	Побочные эффекты на ЦНС	Идиосинкразия	Тяжелые кожные проявления	Гепатотоксичность	Нефротоксичность
Индометацин	+++	+++		+++	+++	
Диклофенак	+	+		+	+	
Напроксен	+	+		+		++
Пироксикам	+	+		++		+
Ибупрофен	+	+		+		+
Флурбипрофен	0	+		+		
Аспирин и другие салицилаты	+	+++	+++	+	+++	
Фенилбутазон	+++	+		+++	+++	
Азапропазон	0	+		+	0	
Фенаматы		+	0+	+	0	
Фепазон	+++			+		
Фенопрофен	++++	+		+		++
Фенбуфен	++	+		+		
Кетопрофен	+	+		+		+

Примечание: «0+» — не имеют места; 0 — нет сообщений о побочных эффектах; «++++» — постоянные сообщения; «+++» — постоянно встречаются; «++» — имеются сообщения; «+» — отдельные случаи.

тазона и оксифенилбутаза. Частота тяжелой апластической анемии при лечении фенилбутазоном составляет 1 случай на 10 000–20 000 пациентов.

Психические нарушения и неврологические расстройства встречаются примерно в 1% случаев и наиболее часто описаны при применении индометацина и аспирина. При лечении индометацином часто наблюдаются головная боль, головокружение, депрессия, сонливость, психические расстройства, деперсонализация.

Описаны проявления салицилизма (уровень салицилатов в плазме крови более 20 мг) в виде тошноты, рвоты, головной боли, синдрома гипервентиляции, психических расстройств.

С применением ибупрофена связано возникновение токсической амблиопии. Повышен риск этих осложнений у лиц пожилого возраста и при длительном лечении.

При применении аспирина выявлены следующие типы идиосинкразии: «аспириновая» астма, уртикарии, ангионевротический отек и анафилактический шок. Возникновение этих реакций

возможно у больных, не страдающих лекарственной аллергией.

Тяжелые кожные реакции, наблюдаемые при применении НПВС, включают синдромы Стивенса—Джонсона, Лайелла, мультиформную эритему и эксфолиативный дерматит.

Так, при применении фенклофенака, фепазона, беноксапрофена и дифлунисала мультиформная эритема и токсический эпидермальный некролиз наблюдаются соответственно в 1 случае на 28 000, 67 000, 122 000 и 131 300 больных, получавших эти препараты. С приемом индометацина ассоциируется появление эксфолиативного дерматита. Производные пропионовой кислоты и фенаматы, диклофенак обычно не дают тяжелых кожных побочных эффектов.

При лечении НПВС бывают различные формы поражения печени (холангиолитический и паренхиматозный гепатит) со степенью тяжести от «невинного» повышения активности aminotрансфераз до тяжелого летального токсического гепатита.

Наиболее часто встречаются поражения печени при применении фенилбутаза, особен-

но в больших дозах, индометацина и аспирина (в первую очередь, у детей) (табл. 11.6). Из новых средств большей гепатотоксичностью обладает фепразон (1 случай на 11 300 больных), затем идут сулиндак, беноксапрофен, фенклофенак (1:34 000–69 000), далее — флурбипрофен, диклофенак, азапропазон, дифлунисал (1:10 000–21 800) и пироксикам (1:760 000). Для профилактики необратимых поражений печени рекомендуется при длительном лечении РА исследовать в динамике щелочную фосфатазу и острофазовые белки.

В почках синтезируются и метаболизируются простагландины, которые участвуют в регуляции почечного кровотока, клубочковой фильтрации, секреции ренина, канальцевом транспорте ионов и обмене воды. Поэтому НПВС, влияющие на синтез простагландинов, могут изменять их действие у больных с сердечной недостаточностью, неолитической стадией ХПН, нефротическим синдромом, у пожилых лиц. У больных волча-

чным нефритом аспирин уменьшает клиренс эндогенного креатинина на 60%. Ибупрофен, напроксен, фенпрофен могут вызывать острый канальцевый некроз, а фенилбутазон наряду с этим стимулирует урикозурический эффект с последующей кристаллизацией мочевой кислоты в канальцах. При применении фенпрофена, индометацина, напроксена, толметина, фенклофенака возникает поражение почек по типу нефротического синдрома, требующего использования гемодиализа.

Таким образом, НПВС являются, с одной стороны, пока незаменимыми препаратами для лечения ревматических заболеваний, а с другой — имеют целый ряд нежелательных эффектов, связанных как с самими лекарствами, так и с их взаимодействием с иными активными химическими соединениями.

Как улучшить переносимость нестероидных препаратов? Противовоспалительное и анальгетическое действие НПВС связывают

Таблица 11.6

Влияние возраста и заболеваний на фармакокинетику нестероидных противовоспалительных средств

Препарат	Метаболические превращения					Коррекция дозы при недостаточности	
	Новорожденные и дети	Пожилые	Активный РА	Недостаточность		почечной	печеночной
				почечная	печеночная		
Индометацин	↑↑	0	0	→	↑	?	+
Диклофенак	0	0	0	→		++	?
Напроксен	0	0		0	↑	0	+
Пироксикам	0	0	0	0	↑	0	++
Ибупрофен		0	0	0		++	++
Аспирин		↑↑	↑	0			
Фенилбутазон и оксифенилбутазон	0	0		0	+	+	
Азапропазон		↑			↑	+	+
Фенаматы		→				?	?
Фенпрофен	0	0				0	?
Фенбуфен		0		0		0	?
Кетопрофен		↑				++	?

Примечание: ↑↑ — значительное повышение плазменной концентрации; ↑ — повышение плазменной концентрации; → — повышение плазменной концентрации при стрессовых ситуациях; ↓ — снижение плазменной концентрации; 0 — отсутствие эффекта; «+» — коррекция дозы необходима; «+++» — в особо стрессовых ситуациях; ? — доза не изменяется при правильно выбранных показаниях.

с торможением синтеза простагландинов (за счет угнетения PG-синтетазы), которые являются одними из основных медиаторов боли и воспаления. Однако простагландины выполняют и многие другие важные функции в организме, в частности повышают защитные свойства слизистой оболочки желудка, усиливая образование слизи и бикарбонатов и снижая секрецию соляной кислоты. Таким образом, развитие гастропатии, ассоциированной с приемом НПВС, следует считать не местным, а системным побочным эффектом данных средств. Этим объясняется тот факт, что применение растворимых драже и капсул и пролекарственных форм препаратов (действующим началом последних является метаболит, образующийся после всасывания лекарственного средства) позволяет лишь частично решить проблему побочного действия НПВС.

Существуют еще по крайней мере два пути улучшения переносимости НПВС:

- 1) одновременное применение препаратов, защищающих слизистую оболочку ЖКТ;
- 2) разработка препаратов, оказывающих более специфическое действие на ферменты (или рецепторы), участвующие в синтезе медиаторов боли и воспалении (прежде всего, простагландины и лейкотриены).

Для профилактики язвы желудка при лечении НПВС (в основном, у больных группы риска) пытались применять различные противоязвенные препараты, в частности блокаторы H_2 -рецепторов и омепразол, однако наиболее перспективными представляются синтетические аналоги простагландинов, которые в подобных случаях можно рассматривать как средства заместительной терапии. Одним из таких препаратов является мизопростол (сайтотек), который предупреждал развитие как язвы желудка, так и двенадцатиперстной кишки у больных, получающих НПВС. В настоящее время создан комбинированный препарат артротек, в состав которого входит диклофенак в дозе 50 мг и мизопростол в дозе 200 мкг. Проведено двойное слепое сравнительное исследование артротека и диклофенака (50 мг) у больных РА. Эффективность двух препаратов оказалась сопоставимой, однако при применении артротека значительно реже развивались язвы и эрозии желудка. Применение ди-

клофенака в сочетании с мизопростолом позволило снизить риск развития язв и эрозий ЖКТ, однако сопровождалось некоторым увеличением частоты побочных реакций, которые в основном были легко или умеренно выраженными.

Доказано существование по крайней мере двух изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ), на которую действуют НПВС. Полагают, что второй изофермент (ЦОГ-2) является «воспалительным», т. е. контролирует продукцию простагландинов при воспалительных состояниях, в то время как первый изофермент (ЦОГ-1) оказывает влияние на целостность слизистой оболочки, функцию тромбоцитов и почечный кровоток. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 реже вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ, чем неселективные препараты. Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, этодолак) отличаются от неспецифических препаратов тем, что в некоторых системах *in vitro* они подавляют ЦОГ-2 примерно в 2–100 раз сильнее, чем ЦОГ-1.

Целекоксиб (целебрекс) — первый специфический ингибитор ЦОГ-2, внедренный в клиническую практику, который по химической структуре представляет собой 4-[5-(метилфенил)-3-(трифлюололметил)-1Н-пиразол-1-ил] бензинсульфонамид. Следует особо подчеркнуть, что результаты экспериментальных исследований целекоксиба фактически и послужили первым достоверным подтверждением гипотезы о том, что именно подавление ЦОГ-2 позволяет контролировать развитие простагландинзависимого воспаления и боли.

По данным клинических испытаний II фазы, эффективная доза целекоксиба у больных остеоартритом составляет 100–400 мг/сут, а при РА — 200–800 мг/сут. Длительные (6–12 мес) двойные слепые плацебо-контролируемые и сравнительные клинические испытания эффективности и безопасности целекоксиба были проведены у 11 000 больных остеоартритом (с преимущественным поражением коленного и тазобедренного суставов) и РА, причем 35% больных были в возрасте старше 65 лет. Целекоксиб (400 мг) оказался сходным по эффективности с такими широко применяемыми препаратами, как напроксен (по 500 мг 2 раза в сутки) и диклофе-

нак (по 75 мг 2 раза в сутки). В 3–6-месячных исследованиях частота образования язв в желудке и двенадцатиперстной кишке (по данным повторных эндоскопий) у больных, принимавших целекоксиб, не отличалась от таковой в группе, и была существенно ниже, чем у больных, получавших напроксен и диклофенак. При анализе частоты побочных реакций, послуживших основанием для прерывания лечения целекоксибом (по 100 и 200 мг 2 раза в сутки) и другими НПВС в клинических испытаниях II и III фаз, установлено, что целекоксиб приходилось отменять с такой же частотой, как и плацебо, но реже, чем другие НПВС.

Большой интерес привлекают другие медиаторы воспаления помимо простагландинов —

лейкотриены и фактор активации тромбоцитов. В настоящее время при артрите и некоторых других заболеваниях проходят клинические испытания ингибиторы 5-липоксигеназы, снижающие образование лейкотриенов и их предшественников. Перспективно также создание селективных антагонистов PG-рецепторов; так, существует по крайней мере три типа рецепторов PGE. Выраженными противовоспалительными и анальгезирующими свойствами (при отсутствии влияния на ЖКТ) могут обладать и препараты, оказывающие слабое действие на метаболизм арахидоновой кислоты, например нимесулид, ингибирующий продукцию кислородных радикалов активированными нейтрофилами, высвобождение гистамина тучными клетками и фактора актива-

Таблица 11.7

**Суточные дозы, особенности метаболизма и элиминации нестероидных
противовоспалительных средств**

Препарат	Суточная доза, мг	pKa	Метаболизм и элиминация
<i>Производные салициловой кислоты</i>			
Аспирин	3000–6000	3,5	Метаболизм в печени и почечная экскреция, зависящая от pH мочи
Салициловая кислота	3000–6000	2,95	—//—
<i>Производные пропионовой кислоты</i>			
Ибупрофен	1200–2400	5,2	Печеночный метаболизм
Напроксен	500–1000	4,2	Печеночный метаболизм и почечная экскреция, в том числе 10 % неизмененного вещества
Фенопрофен	1200–2400	4,5	Печеночный метаболизм
<i>Производные индол- и индоуксусной кислоты</i>			
Индометацин	75–150	5,3	Метаболизм в печени, энтерогепатическая циркуляция, почечная экскреция, в том числе 10–30 % неизмененного вещества
Сулиндак	300–400	4–7	Печеночный метаболизм, энтерогепатическая циркуляция; с калом выделяются активные сульфидные метаболиты
Толметин	800–1200	3,5	Печеночный метаболизм и почечная экскреция, в том числе 17 % неизмененного вещества
<i>Пиразолоновые производные</i>			
Фенилбутазон	300–400	4,5	Медленный и экстенсивный печеночный метаболизм и очень медленная почечная экскреция активных метаболитов
Оксифенилбутазон	300–400		Медленный печеночный метаболизм и медленная почечная экскреция
<i>Производные антрациловой кислоты</i>			
Мефенамовая кислота	1500	4,3	Печеночный метаболизм и почечная экскреция, в том числе 21 % неизмененного вещества
<i>Оксикамы</i>			
Пироксикам	20	6,3	Очень быстро метаболизируется в печени и выделяется с мочой в виде глюкуронидов
<i>Производные фенилуксусной кислоты</i>			
Диклофенак	75–150	—	Печеночный метаболизм

ции тромбоцитов базофилами, а также блокирующий активность металлопротеиназ, играющих важную роль в патогенезе остеоартрита. В основе действия нимесулида лежит избирательное угнетение ЦОГ-2.

Взаимодействие нестероидных противовоспалительных средств с другими препаратами. Взаимодействие НПВС с другими лекарственными средствами может быть фармакокинетического и фармакодинамического характера.

Фармакокинетический тип взаимодействия включает взаимодействие в процессе всасывания, распределения, метаболизма и экскреции. В табл. 11.7 приведены фармакокинетические параметры основных НПВС, которыми главным образом определяются реакции их взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Как показано ниже, все НПВС имеют высокую степень сродства к белкам плазмы крови, в основном к альбумину. Являясь органическими кислотами, НПВС способны вытеснять из связи с белком другие препараты (также являющиеся

органическими кислотами) и занимать их место. В табл. 11.8 перечислены описанные в литературе примеры такого рода взаимодействия.

Вытеснение лекарственного средства из связи с белками приводит к увеличению концентрации его фармакологически активной свободной фракции (табл. 11.9). Однако, как правило, эта ситуация скоропреходяща, поскольку увеличение концентрации свободной формы препарата не только оказывает влияние на активные центры, но и изменяет его распределение в тканях и элиминацию. В конечном итоге достигается новое равновесие, при котором концентрация свободной формы препарата и соответствующий фармакологический эффект достигают того же уровня, что и до его вытеснения. В таких случаях компенсаторного изменения дозы назначаемых препаратов не требуется.

В случае, когда происходит насыщение мест распределения и путей элиминации свободной формой препарата, отмечается длительное повышение его концентрации в крови, что при не-

Таблица 11.8

Клинические проявления взаимодействия некоторых лекарственных препаратов с нестероидными противовоспалительными средствами

Препарат	Взаимодействие с другими препаратами	Возможный вариант
Кумариновые производные	Аспирин	Возможно проявление кровоточивости вследствие угнетения функции тромбоцитов
	Фенилбутазон, оксифенилбутазон	Увеличение протромбинового времени и повышение риска геморрагии
Гипогликемические (производные сульфанилмочевины) средства	Аспирин	Увеличение гипогликемического действия, продление гипогликемической комы вследствие угнетения метаболизма сульфанилмочевины и толбутамида
Фенитоин	Фенилбутазон, оксифенилбутазон	Повышение склонности к гипогликемии; в отдельных случаях повышение в крови концентрации фенитоина
Адренергические блокаторы (типа гуанетидина)	Фенилбутазон, оксифенилбутазон	Возможна потеря контроля за уровнем АД и задержка жидкости
Антациды (кальция и магния гидроксид, кальция и натрия бикарбонат)	Аспирин	Могут снижать концентрацию салицилатов в крови вследствие повышения pH мочи
Пробенецид	Индометацин	Повышение концентрации индометацина в плазме и изменение характера боли
Кортикостероиды	Аспирин	Снижение уровня салицилатов в связи с возможным ускорением метаболизма; накопление салицилатов с риском интоксикации, если происходит снижение дозы кортикостероидов без изменения дозы салицилатов
Пробенецид	Салицилаты в малых дозах	Угнетение терапевтической эффективности урикозурического средства

достаточно широком терапевтическом индексе препарата может иметь нежелательные клинические последствия. В настоящее время наиболее серьезные клинические последствия возникают при комбинированном применении НПВС и метотрексата у больного псориазом.

Таблица 11.9

Вытеснение НПВС других лекарственных препаратов из их связи с белком

Вытесняемое лекарственное средство	Вытесняющее лекарственное средство
Кумариновые антикоагулянты (варфарин и др.)	Мефенамовая кислота Фенилбутазон Салицилаты
Фенитоин (дифенин)	Фенилбутазон Салицилаты
Толбутамид (бутамид)	Фенилбутазон Салицилаты

Вытеснение салицилатами метотрексата из связи с альбуминами и одновременное угнетение его секреции в проксимальном отделе почечных канальцев приводят к критическому повышению концентрации фармакологически активной формы метотрексата в крови, что, учитывая высокую степень его токсичности, может вызвать фатальные последствия.

Большое клиническое значение имеет хорошо известное клиницистам взаимодействие НПВС, в частности салицилатов, с антикоагулянтами при приеме внутрь (производными кумарина — варфарином, дикумаролом, аценокумаролом и др., а также производными индандиола). Клинические данные свидетельствуют о том, что АСК (и все другие салицилаты) оказывают зависящее от дозы прямое или не прямое влияние на эффекты пероральных антикоагулянтов. Даже одна таблетка, содержащая 325 мг АСК, может оказать воздействие на процесс свертывания крови.

Что касается других НПВС, то, по-видимому, ни одно из них нельзя считать безопасным в случае их комбинированного применения с антикоагулянтами. Среди механизмов взаимодействия НПВС с антикоагулянтами (наряду с их влиянием на снижение активности протромбина, угнетение агрегации тромбоцитов) значительная роль принадлежит вытеснению антикоагулянтов

из их связи с белками, приводящими к критическому повышению их активной концентрации в крови. Следствием этого могут быть желудочно-кишечные кровотечения.

Взаимодействие НПВС с другими лекарственными средствами может осуществляться также в процессе биотрансформации препаратов. Ряд химических соединений, в том числе и лекарственных препаратов (индукторы ферментов), усиливает синтез ферментов, осуществляющих окисление лекарственных препаратов в печени, и ускоряет скорость катализируемых ими реакций. Клиническим следствием этого процесса является ускорение метаболизма лекарственных препаратов, что часто сопровождается потерей их терапевтической активности. Примером этого вида взаимодействия, способного привести к серьезным клиническим последствиям, является взаимодействие одного из НПВС — фенилбутазона (бутадiona) с сердечным гликозидом — дигитоксиком. В результате усиления метаболизма дигитоксина в печени под влиянием бутадiona снижается его концентрация в организме. В сочетании с вызываемой бутадioniом задержкой воды и натрия это обстоятельство может стать причиной усугубления имеющейся сердечной недостаточности.

Метаболизм лекарственных средств может меняться не только вследствие повышения активности окислительных ферментов, но и ингибирования со стороны других лекарственных средств (табл. 11.10). Как правило, ингибирование ферментов обусловлено конкуренцией за активные центры монооксигеназ (изоформы цитохрома P450). Ингибиторами печеночного метаболизма являются многие из широко используемых лекарственных препаратов (варфарин, сульфаниламиды, метронидазол, изониазид и др.). Теоретически препараты — ингибиторы монооксигеназной активности — могут воздействовать на метаболизм любого другого препарата, инактивируемого в печени. Однако в действительности это происходит лишь тогда, когда оба препарата связываются активным центром одной и той же монооксигеназы. В качестве примера этого вида взаимодействия представляет интерес реакция между бутадioniом и варфарином. В течение многих лет было известно,

что бутадион потенцирует действия варфарина. Считалось, что в основе этого влияния лежит способность бутадиона вытеснять варфарин из его связи с белками плазмы (см. выше). Хотя это обстоятельство действительно имеет место, тем не менее оказалось, что механизм взаимодействия бутадиона и варфарина более сложен.

Таблица 11.10

**Влияние нестероидных
противовоспалительных средств на
метаболизм других лекарственных препаратов**

Препараты и особенности их метаболизма в печени	Характер воздействия
<i>Препараты, метаболизм которых индуцируется</i>	<i>Препараты, вызывающие индукцию метаболизма</i>
Дигитоксин	Фенилбутазон
Фенилбутазон	Барбитураты
Верапамил	Сульфинпиразон
<i>Препараты, метаболизм которых ингибируется</i>	<i>Препараты, обуславливающие ингибирование метаболизма</i>
Ацетилсалициловая кислота	Дипиридамол
Карбамазепин	Фенилбутазон
Фенобарбитал	Фенилбутазон
Фенитоин	Фенилбутазон Сульфинпиразон
Толбутамид	Фенилбутазон Салицилаты
Варфарин	Фенилбутазон Сульфинпиразон

Варфарин представляет собой смесь двух зеркальных стереоизомеров: R (правовращаемого) и S (левовращаемого). Бутадион селективно ингибирует печеночный метаболизм S-варфарина и слабо индуцирует метаболизм R-варфарина. Поскольку фармакологическое действие S-варфарина в 4 раза сильнее, чем R-варфарина, результатом является значительное потенцирование эффекта варфарина.

Следует подчеркнуть, что если проявление максимального эффекта взаимодействия лекарственных средств, выражающееся в индукции ферментов, происходит не ранее чем через 2–3 нед. после поступления индуктора ферментов в организм, то эффект ингибирования окислительных ферментов печени проявляется немедленно.

Как представлено ниже, наиболее часто в этот вид взаимодействия вовлекается бутадион и его производное — дериват сульфинпиразон. Они способны не только индуцировать, но и ингибировать метаболизм других лекарственных средств в печени. Этот кажущийся парадокс объясняется разной направленностью их влияний на разные метаболические пути.

Оказывают ли другие НПВС подобное действие, не выяснено, так как систематизированной оценки этого вида взаимодействия НПВС не проводилось. Правда, для многих новых препаратов доказано отсутствие их влияния на метаболизм варфарина. На практике в настоящее время необходимо учитывать взаимодействие в процессе метаболизма лишь в отношении фенилбутазона (бутадиона) и сульфинпиразона.

НПВС могут влиять на элиминацию некоторых лекарственных средств, уменьшая их почечный клиренс. Такое взаимодействие с НПВС доказано в отношении пенициллина, фуросемида, гидрохлортиазида и метотрексата. Если при применении пенициллина этот эффект не имеет клинического значения из-за широты его терапевтического индекса, а при использовании фуросемида — вследствие того, что он не влияет на количество диуретика, попадающего в мочу и определяющего ответ, то сочетание НПВС с метотрексатом может оказаться фатальным, поскольку концентрация метотрексата при этом повышается до критического уровня.

Имеются сообщения о серьезных клинических осложнениях при комбинированном применении индометацина и дигоксина, а также индометацина и аминогликозидов в терапевтических дозах у недоношенных детей.

Известно повреждающее действие индометацина на почки: снижение скорости клубочковой фильтрации, скорости образования мочи, клиренса свободной воды и экскреции электролитов.

Поскольку элиминация дигоксина и аминогликозидов осуществляется преимущественно через почки и зависит от скорости клубочковой фильтрации, одновременное назначение этих препаратов с индометацином создает опасность их накопления в организме. Из-за низкого терапевтического индекса аминогликозидных антибиотиков вследствие накопления их в организме

они проявляют токсические свойства. Для предотвращения нежелательных результатов взаимодействия указанных препаратов рекомендуется снизить дозу аминогликозидов или дигоксина перед началом терапии индометацином. Дальнейшую корректировку дозы аминогликозидов и дигоксина следует основывать на тщательном мониторинговании их концентрации в сыворотке крови в сочетании с оценкой изменений функции почек под влиянием индометацина.

Как и в случае взаимодействия в процессе метаболизма, способность разных НПВС угнетать клиренс других препаратов неодинакова.

Таким образом, наиболее важными фармакокинетическими взаимодействиями НПВС с другими лекарственными средствами являются: преходящее увеличение концентрации свободной формы препарата, вызываемое вытеснением его из связи с белком со стороны НПВС; ингибирование или индукция фенилбутазоном и сульфинпиразоном метаболизма других препаратов в печени; ингибирование НПВС почечного клиренса некоторых препаратов.

Фармакодинамические взаимодействия. Впервые сообщение о том, что НПВС могут взаимодействовать с диуретическими препаратами, сделано в 1962 г., когда было обнаружено, что АСК является антагонистом спиронолактона. С тех пор опубликовано большое число данных, свидетельствующих о наличии антагонизма между НПВС и мочегонными препаратами — петлевыми, тиазидными и калийсберегающими.

НПВС и петлевые диуретики. Первоначальное сообщение о подавлении натрийуретического действия фуросемида индометацином — известным ингибитором синтеза простагландинов — привело к предположению, что эндогенные простагландины являются медиаторами (или, по крайней мере, модуляторами) эффектов петлевых диуретиков. Правильность этого предположения была подтверждена множеством исследований, проведенных с применением самых различных методов.

В ряде экспериментальных и клинических исследований с большой достоверностью было показано, что при одновременном применении НПВС и петлевых диуретиков не наблюдается

увеличения почечного кровотока, характерного для фармакодинамического действия последних и обуславливающего их натрийуретические эффекты. Поскольку данный эффект вызван сосудорасширяющим действием почечных простагландинов, концентрация которых в почках значительно увеличивается под влиянием петлевых диуретиков, НПВС, ингибируя синтез простагландинов в почках, препятствует проявлению этого эффекта петлевых диуретиков.

НПВС и калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид). Хотя ингибирование АСК диуретического эффекта спиронолактона было первым из описанных взаимодействий НПВС с диуретиками, механизм этого взаимодействия до сих пор не выяснен. В экспериментальных работах показано, что НПВС действуют как агонисты минералокортикоидных рецепторов. Однако концентрации, при которых отмечался эффект, значительно превосходят таковые при введении препаратов в терапевтических дозах, поэтому маловероятно, чтобы этим свойством определялось влияние НПВС на канальцевую реабсорбцию натрия. Скорее всего, взаимодействие обусловлено снижением экскреции натрия, вызываемой спиронолактоном в дистальном отделе почечных канальцев и собирательных канальцах, посредством независимого антинатрийуретического эффекта НПВС, проявляющегося в восходящем колене петли Генле. Наряду с этим было обнаружено, что АСК уменьшает фракционную экскрецию с мочой канкренона — основного неконъюгированного метаболита спиронолактона. Было высказано предположение, что это взаимодействие, по-видимому, объясняется конкуренцией между АСК и канкреноном за активную секрецию в проксимальных отделах почечных канальцев. Таким образом, возможно, что во взаимодействии НПВС с калийсберегающими диуретиками участвуют как фармакодинамические, так и фармакокинетические механизмы. Основным клиническим проявлением снижения натрийуретических эффектов диуретиков под влиянием НПВС является усугубление сердечной недостаточности. Давно известно, что бутадиион может служить причиной сердечной декомпенсации, поэтому наличие у больного отеков и сердечной недостаточности

является противопоказанием к применению бутадиона. По-видимому, и другие НПВС, такие как ибупрофен и пироксикам, вступают в такого же рода взаимодействия.

В связи с этим группы повышенного риска при одновременном применении НПВС и диуретиков составляют пожилые люди и больные с почечной недостаточностью.

Результаты исследования проливают дополнительный свет как на механизм, лежащий в основе этого вида взаимодействия, так и на его клиническую значимость. У больных с тяжелыми врожденными пороками сердца, особенно в случаях, сопровождающихся гипонатриемией, повышен уровень в моче метаболитов PGE₂, происходит одновременное активирование системы ренин–ангиотензин–альдостерон, обладающих преимущественно вазоконстрикторным свойством, и системы почечных простагландинов, являющихся преимущественно вазодилатором. Активация указанных систем обеспечивает поддержание циркуляторного и почечного гомеостаза. Нарушение этого гомеостатического механизма в результате ингибирования синтеза простагландинов приводит к гемодинамическим нарушениям. При приеме индометацина (внутри однократно 75 мг или 4 дозы по 50 мг через 6 ч) больными с сердечной недостаточностью и концентрацией натрия в крови ниже 135 ммоль/л отмечалось значительное снижение сердечного индекса, повышение капиллярного АД, а также системного сосудистого сопротивления.

Таким образом, повреждающее действие НПВС при наличии сердечной недостаточности обусловлено действием разных механизмов, таких как ингибирование синтеза вазодилатирующих простагландинов, влияние на натрийуретический механизм мозгового слоя почек и снижение натрийуретического действия диуретиков. Возможно, некоторые НПВС нарушают и коронарный кровоток. При сердечной недостаточности, вызванной ИБС, НПВС могут оказывать нежелательное действие на функцию желудочков, а также не прямое влияние на сердечно-сосудистые эффекты препаратов, используемых для лечения сердечной недостаточности.

Индометацин и некоторые другие НПВС частично противодействуют антигипертензив-

ным эффектам препаратов, используемым при лечении артериальной гипертензии. Индометацин ослабляет гипотензивный эффект не только тиазидных диуретиков (см. выше), но и β-адреноблокаторов, гидралазина, каптоприла и празозина. Имеются данные об уменьшении гипотензивного эффекта β-адреноблокаторов флурбипрофеном. Большое рандомизированное многоцентровое исследование с плацебо-контролем выявило, что пироксикам значительно повышает АД у больных артериальной гипертензией, получающих пропранолол. При обследовании пациентов с гипертонической болезнью отмечено, что диклофенак снижает острый гипотензивный эффект, возникающий при внутривенном введении гидралазина.

Взаимодействие НПВС с антикоагулянтами кумаринового ряда относится к разряду важнейших, поскольку при усилении антикоагулянтного действия возникают опасные кровотечения, а при его ослаблении возможны тромботические осложнения (табл. 11.11).

Таблица 11.11

Известные взаимодействия нестероидных противовоспалительных средств с кумариновыми антикоагулянтами

НПВС	Взаимодействия
Ацетилсалициловая кислота	+
Фенилбутазон	+
Оксифенилбутазон	+
Фепразон	+
Мефенамовая кислота	?
Флуфенамовая кислота	+
Ибупрофен	?
Кетопрофен	–
Индометацин	–
Диклофенак	–
Сулиндак	–
Толметин	–
Напроксен	–

Примечание: «+» — взаимодействие описано; «–» — взаимодействие отсутствует; ? — сведений не имеется.

Данные клинических исследований показывают, что АСК и другие салицилаты оказывают прямое или не прямое дозозависимое действие на

эффекты антикоагулянтов. АСК в малых дозах (3 г/сут и менее) не повышает гипопротромбинемическое действие пероральных антикоагулянтов. Однако благодаря своей способности влиять на агрегацию тромбоцитов АСК не уменьшает потерю крови в ЖКТ. В более высоких дозах (3–4 г/сут) АСК наряду с другими эффектами вызывает гипопротромбинемию, что может стать причиной кровотечения. Основным механизмом взаимодействия салицилатов и других НПВС с кумариновыми антикоагулянтами, приводящего к потенцированию их действия, является вытеснение последних из связи с белками. Однако при взаимодействии фенилбутазона и варфарина более важное значение имеют, по-видимому, стереоспецифическое ингибирование метаболизма более сильного S-изомера варфарина и ускорение метаболизма R-изомера, обладающего менее выраженным антикоагулянтным свойством. Поскольку фенилбутазон уменьшает также агрегацию тромбоцитов и оказывает ulcerогенное действие на верхние отделы ЖКТ, риск возникновения кровотечений при его комбинированном применении с варфарином довольно высок.

Напроксен и толметин по сравнению с АСК меньше действуют на функции тромбоцитов и кровопотерю в ЖКТ. Несмотря на это, ни одно из упомянутых НПВС не может быть рекомендовано как полностью безопасное альтернативное средство в случае комбинированного применения с пероральными антикоагулянтами. Их использование при лечении больных, получающих одновременно антикоагулянтную терапию, требует тщательного врачебного контроля.

В клинической практике с целью усиления противовоспалительного и анальгезирующего действия НПВС иногда прибегают к комбинированному применению этих средств. Чаще всего используют комбинации салицилатов с другими НПВС. Научно обоснованный выбор сочетаний комбинированных средств, правильное сочетание доз отдельных препаратов могут не только увеличить терапевтическую эффективность, но и обеспечить безопасность фармакотерапии в результате снятия или уменьшения побочного действия отдельных препаратов.

Одновременное применение АСК и индометацина у больных РА сопровождалось сниже-

нием концентрации индометацина в сыворотке крови, что обусловлено изменением его всасывания в ЖКТ, а также повышенной билиарной экскрецией.

При изучении взаимодействия АСК с кетопрофеном обнаружено, что кетопрофен не влиял на абсорбцию и распределение салицилата, а АСК уменьшала связывание кетопрофена с белками плазмы крови и повышала его плазменный клиренс. Салицилат уменьшал метаболическое превращение кетопрофена в конъюгированные формы и их почечную элиминацию. Было выявлено также повышение под влиянием АСК образования неконъюгированных метаболитов кетопрофена. АСК уменьшает АУС толметина в плазме крови и вытесняет его из связи с белком, снижает концентрацию фенопрофена в плазме, а также увеличивает почечную элиминацию неконъюгированного метаболита фенопрофена. Эти данные согласуются с аналогичными результатами, полученными в отношении кетопрофена.

11.3. ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ (БАЗИСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ)

К этим средствам можно условно отнести препараты разных групп с различным механизмом действия. С известной долей осторожности можно говорить о том, что у всех у них (у некоторых больше в эксперименте, чем в клинической практике) можно обнаружить влияние на иммунопатологические процессы. Отличаясь друг от друга химическим строением, они обладают существенными общими особенностями терапевтического эффекта. К таким особенностям относятся весьма медленное развитие лечебного действия, более глубокое подавление проявлений болезни, сохранение признаков улучшения и даже ремиссии в течение нескольких месяцев после отмены препарата.

К рассматриваемой группе относятся:

- препараты 4-аминохинолинового ряда или производные хинолина: хлорохин (делагил, резохин, хингамин) и гидроксихлорохин (плаквенин);

- иммунодепрессанты — цитостатики: алкилирующие вещества — хлорбутин (хлорамбуцил, лейкеран), циклофосфамид (циклофосфан, эндоксан); антиметаболиты — азатиоприн (имуран), метотрексат, 6-меркаптопурин; антилимфоцитарная сыворотка и антилимфоцитарный глобулин;
- иммуностимуляторы: левамизол (декарис), Т-активин;
- препараты золота: кризанол, миокризин;
- пеницилламин (купренил, троловол, дистамин и т. д.).

Одни из этих препаратов непосредственно и эффективно влияют на иммунную систему, относительно быстро угнетая или усиливая функционирование ее отдельных клеточных образований (иммуносупрессоры и иммуностимуляторы); другие воздействуют на лимфоидную ткань более мягко, при этом имеют значение и другие механизмы подавления воспалительного процесса (хинолиновые производные, препараты золота); третьи косвенно влияют на иммунные нарушения, разрушая иммунные комплексы. Терапевтический эффект этих препаратов развивается лишь через несколько недель и месяцев приема их больными.

11.3.1. Производные хинолина

4-аминохинолиновые препараты преимущественно иммунодепрессивного действия — основные представители средств длительного действия в ревматологии — были введены в ревматологическую практику в 1951 г. Пейджем.

Механизм лечебного действия аминохинолиновых препаратов полностью не раскрыт. Клинический опыт показывает, что хинолиновые производные (хлорохин, гидроксихлорохин) проявляют свой лечебный эффект после длительного применения и не действуют на остро протекающие воспалительные реакции. Иммунодепрессивный эффект хлорохина (делагил) в процессе длительного лечения рассматривается как следствие общего антипролиферативного действия препарата со значительным угнетением иммунокомпетентных клеток.

Множество новых эффектов обнаружено у хинолинов: фотопротективный, противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиок-

сидантный, антимикробный, антипролиферативный, антиагрегационный, гиполипидемический и гипогликемический. Одним из возможных механизмов действия антималярийных препаратов является повышение рН цитоплазмы, что, в свою очередь, влияет на превращение антигенов в макрофагах. Кроме того, антималярийные препараты подавляют синтез ИЛ-1, экспрессию рецепторов ИЛ-2 и индуцированное ИЛ-1 разрушение хряща. Другой стороной их действия является ослабление агрегации и адгезии тромбоцитов, что позволяет использовать их для профилактики послеоперационных эмболий и тромботических нарушений у больных СКВ с антифосфолипидным синдромом.

Впервые делагил был применен как эффективное антималярийное средство. В последние 20 лет его все шире используют в медицине, особенно в ревматологии. При этом главным общим показанием к его назначению служит наличие хронического аллергического воспалительного процесса, устойчивого к лечению обычными противовоспалительными средствами. Большим своеобразием хинолиновой терапии является очень медленное наступление лечебного эффекта и связанная с этим необходимость многомесячного приема препарата. Первые признаки улучшения обычно проявляются только через 3–6 нед. после начала лечения, бывает позднее. Развитие максимального эффекта отмечается иногда лишь через 6–10 мес. непрерывной терапии. Поэтому короткие курсы назначения делагила нерациональны.

Делагил хорошо всасывается в ЖКТ. Стационарная концентрация в крови устанавливается через 10 дней регулярного приема, $T_{1/2}$ равен 6 сут. В неизменном виде 70% хлорохина выделяются с мочой, небольшая часть препарата метаболизируется. Препарат накапливается в печени, селезенке, почках, легких, ЦНС, клетках крови.

Основными лечебными дозами считаются 0,25 г (1 таблетка) делагила и 0,3–0,4 г (1,5–2 таблетки) плаквенила, принимаемые только после еды. Лишь в начале лечения (на 10–14-й день) некоторым больным (особенно с диффузными болезнями соединительной ткани) назначают более высокие дозы: 0,5–0,75 г делагила и 0,6–0,8 г плаквенила. Хинолиновые препараты ра-

ционально комбинировать с салицилатами, кортикостероидами.

Несмотря на длительность лечения хинолиновыми препаратами, переносимость их хорошая. Наиболее частые побочные явления при приеме терапевтических доз препаратов — гастралгия, тошнота, кожная сыпь, зуд, реже головокружение и головная боль, похудение, изменение цвета волос (депигментация), нарушение сна. Выраженные лейкопения или тромбоцитопения развиваются крайне редко. Указанные побочные эффекты полностью обратимы при отмене препарата или уменьшении его дозы.

Наиболее серьезными осложнениями при лечении хинолиновыми препаратами являются сравнительно редко встречающиеся изменения глаз: отложение хлорохина в роговицу (исчезающие в течение нескольких месяцев после его отмены). Особенно опасны изменения в сетчатке, которые во многом зависят от повышенного связывания хинолиновых средств с меланином глаза, из-за чего защитная функция этого пигмента оказывается недостаточной. С целью профилактики подобных осложнений больные в процессе хинолиновой терапии должны получать консультацию окулиста 1 раз в 3–4 мес. При первом появлении жалоб на нарушение зрения препарат отменяют. При своевременной отмене хинолиновых средств изменения глаз претерпевают обратное развитие.

Рациональная тактика хинолинового лечения позволяет практически полностью избежать изменений глаз, поскольку такие осложнения развиваются почти исключительно у больных, принимающих сравнительно высокие дозы делагила (более 250 мг/сут) и плаквенила (более 400 мг/сут). Суточная доза в данном отношении больше значит, чем общая (курсовая) доза и длительность терапии. Поэтому среди больных, получающих делагил по 0,5 г/сут в течение 2 лет, осложнения встречаются гораздо чаще, чем среди принимавших этот препарат 5 лет по 0,25 г/сут. Переносимость плаквенила по сравнению с хлорохином несколько лучше.

Абсолютных противопоказаний к назначению хинолиновых средств нет. Относительными противопоказаниями считаются заболевания сетчатки, поражение паренхимы печени,

психозы, выраженные цитопении (не связанные с основным заболеванием, подлежащим лечению хинолиновыми препаратами).

11.3.2. Иммунодепрессанты

Иммунная система является многокомпонентной, и при заболеваниях, связанных с ее поражением, наблюдаются специфичные для каждого заболевания нарушения отдельных ее звеньев. При некоторых заболеваниях доминирует патология гуморального иммунитета (ревматоидный артрит), при других — клеточного иммунитета (первичный билиарный цирроз), возможны нарушения одновременно и клеточного и гуморального иммунитета в различных соотношениях (болезнь Крона, миастения).

Имеющиеся в настоящее время иммунодепрессивные средства обладают определенной специфичностью действия либо на лимфоидную ткань в целом, либо на отдельные иммунокомпетентные клоны клеток. Одним из фундаментальных свойств иммунодепрессивных средств является их антипролиферативная активность, т. е. все иммунодепрессанты являются цитостатиками.

В связи с высокой динамичностью иммунной системы и наличием сильных регуляторных механизмов эффекты иммунодепрессантов в значительной степени зависят от состояния самой системы в момент введения препаратов, а также от схемы их применения. Поэтому деление иммунотропных средств на иммуностимуляторы и иммунодепрессанты условно: все классические иммунодепрессанты могут вызывать не только угнетение иммунной системы, но и иммуностимулирующий эффект.

Циклоспорин А. Фармакодинамика циклоспорина А заключается в извращении клеточно-опосредованной иммунной реакции. Из всех популяций иммунокомпетентных клеток циклоспорин селективно воздействует на Т-лимфоциты. В основе иммуномодулирующего действия циклоспорина А лежит регуляция функциональной активности ядерных факторов транскрипции (NF-AT, AP-3 и NF-κB), а также уникальный механизм, связанный с подавлением активности кальциневрина. Последний играет ключевую роль в передаче сигнала с Т-кле-

точного рецептора к цитокиновым промоторам, запускающим активацию синтеза ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-3, интерферона (ИФН- γ), фактора некроза опухоли (ФНО- α), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), ФНО-подобного мембранного белка (CD40L) и в регуляции цитотоксичности и апоптоза Т-лимфоцитов. Циклоспорин А обладает также способностью блокировать синтез цитокинов типа Th1 (ИЛ-2, ИФН- γ , ФНО- α) в большей степени, чем Th2 (ИЛ-4).

Клетками-мишенями для циклоспорина являются CD4⁺ Т-лимфоциты, которые участвуют в развитии аутоиммунных болезней. Связываясь со специфическими внутриклеточными рецепторами (циклофилинами), циклоспорин селективно ингибирует экспрессию генов, участвующих в ранних этапах активации Т-лимфоцитов. К эффектам циклоспорина относят подавление транскрипции тРНК Т-клеточных цитокинов, экспрессии мембранных ИЛ-2, рецепторов на Т-лимфоцитах, хемотаксиса мононуклеарных фагоцитов, синтеза ФНО и, в меньшей степени, ИЛ-1 и экспрессии антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости на мембранах антигенпредставляющих клеток. В ревматологии наиболее убедительные доказательства эффективности циклоспорина получены при РА, а результаты открытых испытаний и отдельные клинические наблюдения свидетельствуют о перспективности применения препарата при дерматомиозите/полимиозите, волчанке, системной склеродермии, болезни Бехчета и системных васкулитах.

Результаты проведенных исследований суммированы в табл. 11.12.

Особенно эффективен циклоспорин А, когда антигеном являются клетки аллотрансплантата. Известно, что острое раннее отторжение трансплантата происходит в результате активации Т-клеточного иммунитета. После пересадки органа ложе трансплантата инфильтрируется мононуклеарными клетками (моноцитами, Т-лимфоцитами), активированными трансплантационными антигенами. В результате реакции антиген-антитело происходит гибель клеток трансплантата и в итоге некроз и отторжение пересаженного органа или ткани. Блокируя Т-клеточное зве-

но, циклоспорин А предотвращает эту реакцию. Исходя из механизма действия, циклоспорин ингибирует Т-лимфоциты, которые появляются только в ходе развития иммунной реакции. Поэтому он эффективен после введения антигена, т. е. применяться в клинике должен после начала реакции организма против трансплантационных антигенов и как можно раньше.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Биодоступность циклоспорина А колеблется от 5 до 60% (в среднем 26,6%) и зависит от приема пищи, выработки желчи, заболеваний кишечника, диареи. Прием пищи увеличивает биодоступность за счет повышения степени всасывания и уменьшения эффекта первичного прохождения через печень. Сразу после трансплантации печени абсорбция составляет всего 5%, в течение 3 мес. после операции биодоступность препарата повышается в 3–5 раз, что обусловлено восстановлением ее функции и желчеотделения. Для уменьшения влияния факторов, изменяющих биодоступность, препарат помещают в желатиновую капсулу. Терапевтическая концентрация препарата находится в пределах 100–1000 нг/мл и коррелирует с функцией почек и печени. Основные фармакокинетические параметры циклоспорина: Vd — 4,54 л/кг, клиренс — 5,73 мл/мин/кг, $T_{1/2}$ — 10,7 ч.

Циклоспорин имеет высокое сродство к эритроцитам и белкам плазмы. При концентрации 500 нг/мл с эритроцитами связано 50%, с гранулоцитами — 4%, с лимфоцитами — 5% и 32% находятся в несвязанном виде.

С альбуминами связано 10% циклоспорина, с липопротеидами — 84%. У больных с пересаженной печенью и почкой уровень свободной фракции в 2 раза ниже, чем у здоровых лиц, и по мере восстановления функции пересаженных органов увеличивается.

Благодаря хорошей растворимости в жирах циклоспорин широко распределяется в организме и в таких органах и тканях, как печень, легкие, почки, поджелудочная железа, селезенка, жировая клетчатка, лимфатические узлы, где концентрация препарата превышает плазменную. Препарат плохо проникает через ГЭБ и в молоко матери, хотя преодолевает плацентарный барьер и выявляется в амниотической жидкости.

Таблица 11.12

**Эффективность циклоспорина у больных с различными аутоиммунными заболеваниями,
не поддающимися стандартной терапии**

Заболевания	Эффективность		
	высокая	средняя/спорная	отсутствует
Орган зрения	Синдром Бехчета (1)	Эндогенный увеит (3)	—
Кожа	Псориаз (1), атопический дерматит (3), пиодермия (4)	Плоский лишай (3), алопеция (3)	Аллергический дерматит (4)
Система крови	Идиопатическая апластическая анемия (1)	—	—
ЖКТ	—	Болезнь Крона (2), неспецифический язвенный колит (3)	—
Печень	Первичный билиарный цирроз (2)	Аутоиммунный гепатит (5)	Хронический аутоиммунный гепатит вирусной этиологии (4)
ЦНС	—	Миастения (3)	Амиотрофический боковой склероз, рассеянный склероз (2)
Почки	Нефротический синдром с минимальными изменениями (3)	Гломерулосклероз (2), мембранозный нефрит (4)	—
Другие	РА (1), полимиозит/дерматомиозит (4)	Ювенильный РА (4), бронхиальная астма (3), системная склеродермия (5), СКВ (5)	Сахарный диабет типа 1 (1), синдром Шегрена (3), фиброзирующий альвеолит (5)

Примечание: 1 и 2 — крупные (более 30 больных в основной группе) сравнительные и плацебо-контролируемые исследования соответственно; 3 — небольшие сравнительные исследования; 4 — неконтролируемые исследования; 5 — отдельные сообщения.

Препарат выводится путем печеночного метаболизма, в результате которого образуется большое количество метаболитов, в том числе и обладающих иммунодепрессивными свойствами. На элиминацию препарата влияет снижение печеночной функции и возраст больных. Показана корреляция между активностью аминотрансфераз в сыворотке крови и клиренсом препарата. У детей отмечено ускорение элиминации: клиренс циклоспорина увеличен вдвое, поэтому его назначают в более высоких дозах в пересчете на массу тела. Детям до 1 года назначают 8 ± 3 мг/кг/сут, а с 3 лет — $6,2 \pm 2,8$ мг/кг/сут. Дозы для взрослых: 5 мг/кг/сут внутривенно или 15 мг/кг внутрь.

При лечении циклоспорином должна обязательно определяться концентрация препарата в крови, которая очень вариабельна и зависит от особенностей всасывания и метаболизма. Кроме того, это необходимо для профилактики токсических побочных эффектов и для исключения возможных лекарственных взаимодействий.

Применение. Применяют препарат при пересадке почки, печени, поджелудочной железы, сердца. Благодаря циклоспориноу степень приживания сердечных и печеночных трансплантатов в течение года достигает 80 и 70% соответственно.

Побочные действия: нефротоксичность, гепатотоксичность. Токсические реакции наблюдаются при концентрации циклоспорина более 1000 нг/мл (по некоторым данным — уже при 800 нг/мл).

Механизм вызываемой циклоспорином нефротоксичности в настоящее время объясняется двумя причинами: прямым токсическим воздействием на тубулярный аппарат почек или местными гемодинамическими нарушениями. Предполагают, что это является результатом нарушения простаглицлиновой стимуляции, однако почечное кровообращение не восстанавливается после применения блокаторов АПФ. С другой стороны, вызванную циклоспорином почечную вазоконстрикцию предотвращают α -адреноблокаторы. Нефротоксичность может проявляться

развитием острой почечной недостаточности в первые 6 нед. после трансплантации или обрательной хронической почечной недостаточности, гипертензией, возможно связанной с повреждением почек и функциональной почечной недостаточностью; электролитными нарушениями (гиперкалиемия, гипомагниемия). Развитие почечной недостаточности дозозависимо и обратимо при снижении концентрации препарата в плазме крови менее 200 нг/мл. Для профилактики нефротоксического действия циклоsporина при длительном использовании предлагается длительная терапия низкими дозами. Начальная доза составляет 15 мг/кг, эта доза создает концентрацию 150–200 нг/мл. Со 2-го месяца ежемесячно снижают дозу препарата, доводя до концентрации в плазме крови 50–75 нг/мл, при которых также наблюдается иммунодепрессивный эффект. Если нежелательная реакция со стороны почек началась, рекомендуется использовать циклоsporин с преднизолоном либо заменить его на комбинацию азатиоприна с преднизолоном. По данным литературы, такие комбинации приводят к 4-летнему выживанию почечного трансплантата в 90 и 70 % случаев соответственно. Нефротоксичность циклоsporина усиливается при комбинации с другими нефротоксичными препаратами: мелфаланом, аминогликозидами, амфотерицином В, ко-тримоксазолом, цефокситином, цефалоридином, ванкомицином.

Гепатотоксичность циклоsporина зависит от степени печеночной дисфункции и коррелирует с уровнем билирубина в сыворотке крови.

Взаимодействие. Целый ряд лекарственных средств приводит к изменению концентрации циклоsporина А, причем основной механизм этих взаимодействий приходится на уровень его метаболизма в печени. Так, эритромицин, кортикостероиды, некоторые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), доксицилин, кетоконазол способны угнетать метаболизм циклоsporина А и приводить к повышению концентрации его в плазме крови. Оральные контрацептивы угнетают печеночный метаболизм, усиливают гепатотоксичность циклоsporина А. Циклоsporин А сам способен изменять метаболизм других лекарственных средств, в частности дигидропиридина. Метоклопрамид увеличивает

ет всасывание циклоsporина А. Концентрация циклоsporина А снижается при совместном применении с барбитуратами, карбамазепином, нафциллином, рифампицином, сульфаниламидами, сульфинпиразоном.

Наряду с циклоsporином существует еще несколько препаратов, обладающих близкими механизмами действия. К ним относится FK-506 — макролидный антибиотик, имеющий сходную с циклоsporином активность, но проявляющий ее в более низких концентрациях. Эффективность FK-506 продемонстрирована на экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний (коллагеновый артрит, увеит и аллергический энцефалит) и в отдельных клинических наблюдениях (нефротический синдром, резистентный к стероидам, увеит, болезнь Бехчета, инсулинзависимый сахарный диабет, дерматомиозит/полимиозит).

Азатиоприн и другие цитостатики

Азатиоприн (имуран) — синтетическое имидозольное производное 6-меркаптопурина. Введение имидозольного кольца в структуру меркаптопурина привело к усилению специфичности иммуносупрессивного действия препарата. Азатиоприн обладает большим иммунодепрессивным и меньшим цитотоксическим свойствами.

Фармакодинамика. Азатиоприн является антиметаболитом, для которого мишенью служат активно делящиеся клетки. При пероральном введении селективно в стенке кишечника и лимфоидной ткани молекула азатиоприна разрушается с образованием 6-меркаптопурина. Большая специфичность азатиоприна как иммунодепрессанта, чем меркаптопурина, как раз и объясняется тем, что в лимфоидной ткани процесс расщепления азатиоприна идет активнее, чем в других тканях. 6-меркаптопурин метаболизируется в 6-тиоинозиновую кислоту, являющуюся структурным аналогом одного из ключевых веществ синтеза инозиновой кислоты. 6-тиоинозиновая кислота конкурирует с инозиновой кислотой за ферменты, участвующие в синтезе гуаниловой и адениловой кислот, предшественников образования аденина и тимина. Кроме того, 6-тиоинозиновая кислота по принципу обратной связи ингибирует синтез 5-фосфорибозиламина. В обоих случаях нарушается синтез ДНК, что

приводит к блоку редупликации генома клетки в S-фазу клеточного цикла. Азатиоприн, так же как метотрексат и циклофосфан, оказывает свое повреждающее действие на клетки во время митоза, поэтому он наиболее эффективен как до, так и после введения антигена, в то время, когда делятся активированные им Т- и В-клетки.

Иммунодепрессивный эффект азатиоприна направлен на клеточное и гуморальное звено иммунитета, хотя препарат оказывает большее действие на Т-клеточно-опосредованные реакции: нарушается активность Т-супрессорных лимфоцитов, так как они более чувствительны к препарату, чем Т-хелперы, и происходит нарушение распределения Т-клеточных субпопуляций. К азатиоприну, в отличие от меркаптопурина, чувствительны долгоживущие Т-лимфоциты селезенки и тимуса, которые редко рециркулируют и зависимы от тимических гормонов, в то время как долгоживущие Т-лимфоциты лимфатических узлов и периферической крови к действию азатиоприна толерантны, но чувствительны к действию меркаптопурина.

Действие азатиоприна на гуморальный иммунитет опосредованное. Снижение пролиферации В-лимфоцитов происходит вследствие угнетения выработки медиаторных факторов Т-хелперными клетками. Поэтому в основном редуцируются Т-клеточно-зависимые ответы антител. Характерной особенностью азатиоприна является то, что он не меняет соотношение В- и Т-клеток в крови и лимфатических сосудах.

Азатиоприн не только действует на пролиферацию, но и ингибирует созревание и бластогенез клеток-предшественников в костном мозге. При применении азатиоприна особенно страдают клетки-предшественники для Т-клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Кроме сказанного, азатиоприн нарушает процессы распознавания антигена за счет торможения развития клеточных рецепторов на лимфоидных клетках.

Первичный иммунный ответ препарат блокирует сильнее, чем вторичный. Он особенно эффективен на ранних этапах иммуногенеза.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Всасывание плохое и очень вариабельное. Биодоступность 20%, что связано с высоким пресистемным метаболизмом

и быстрым превращением в 6-меркаптопурин. Биодоступность 6-меркаптопурина после назначения азатиоприна внутрь составляет 60%. Пик концентрации через 2 ч. В ткани печени, кишечника содержатся высокие концентрации, а в почках, легких, селезенке, мышцах концентрация равна плазменной. Препарат быстро метаболизируется и имеет очень вариабельный $T_{1/2}$ (в среднем около 5 ч). Снижение метаболической функции печени приводит к снижению эффективности препарата, так как уменьшается образование метаболитов, в частности 6-меркаптопурина.

П р и м е н е н и е. Препарат применяется в клинике при трансплантации органов и тканей, при всех формах ревматических и аутоиммунных заболеваний.

При трансплантации почки азатиоприн является препаратом выбора. Его применяют за неделю до операции ежедневно в дозе 4 мг/кг/сут, а затем в течение 1–2 мес. либо в той же дозе или в первые 5 дней после трансплантации по 5 мг/кг/сут, а далее по 2–3 мг/кг/сут в течение 10 дней. Преднизолон при этом назначают следующим образом: в 1-ю неделю после пересадки 2 мг/кг/сут, затем до 40 мг/сут в течение 1 мес. и до 25 мг/сут в течение 1–2 мес.

Ударные дозы (двукратные дозы азатиоприна и преднизолона) используют при лечении острого отторжения. Для предотвращения хронического отторжения можно применять азатиоприн в течение 6–12 мес. по 2–2,5 мг/кг/сут в сочетании с преднизолоном 15–20 мг/сут.

При пересадке сердца и печени комбинация азатиоприна с преднизолоном используется вслед за терапией циклоспорином А.

Высокая эффективность азатиоприна доказана при трансплантации обширных участков кожи у детей.

Азатиоприн используют также для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина» при пересадке костного мозга и назначают в дозе 1,5 мг/кг/сут с преднизолоном и 1 мг/кг/сут через 3 мес. лечения метотрексатом. Применение азатиоприна эффективно примерно у 90% пациентов в течение от 6 мес. до 2 лет.

Применение препарата при особо тяжелых формах болезни Крона приводит к полному выздоровлению $2/3$ больных в течение года.

При билиарном циррозе азатиоприн приводит к уменьшению инфильтрации печени плазматическими клетками и отложению иммуноглобулинов класса М в желчных протоках, снижается сывороточный уровень иммуноглобулинов (особенно IgM), нормализуется катаболизм комплемента, в сыворотке полностью исчезают антимитохондриальные антитела к печеночным клеткам. Назначают препарат в дозе 2 мг/кг/сут вплоть до года от начала лечения. При необходимости проводят поддерживающую терапию дозой 2–2,5 мг/кг/сут. При некоторых формах РА показана высокая эффективность азатиоприна в дозе 2,5 мг/кг/сут в комбинации с НПВС с последующим переходом на поддерживающую терапию препаратом (1,5 мг/кг), которую проводят до 1 года. При острой СКВ, характеризующейся повышенным синтезом аутоантител (IgG и IgM), специфичных для Fc-фрагмента IgG, азатиоприн используют по 1,5–2 мг/кг/сут с 60 мг/сут преднизолона, а в случае ремиссии — в тех же дозах вместе с 20 мг/сут преднизолона. Имеется положительный опыт применения азатиоприна при системных васкулитах, в том числе и при гранулематозе Вегенера.

Хорошая эффективность азатиоприна показана при остро протекающем рассеянном склерозе и миастении, а также при тяжелом псориазе.

Применяется препарат внутрь, поэтому выпускается в таблетированной лекарственной форме.

Побочные действия при применении азатиоприна типичны для большинства цитостатических препаратов. В больших дозах препарат угнетает гемопоэз, особенно миелоциты. В крови наблюдается лейкопения, тромбоцитопения и анемия. Лечение азатиоприном должно проводиться под тщательным контролем картины крови. При уменьшении количества лейкоцитов до 4000 в 1 мкл крови дозу уменьшают, а при 3000/мкл препарат отменяют и назначают заместительную терапию и стимуляторы лейкопоэза. Кроме того, препарат вызывает тошноту, рвоту, понос, потерю аппетита. За счет угнетения иммунитета и лейкопении при лечении азатиоприном снижается сопротивляемость к бактериальным и вирусным инфекциям. При длительном применении может развиваться токсический гепатит.

Наибольшая токсичность наблюдается при длительном применении азатиоприна в средних дозах при агрессивной иммуносупрессии в сочетании с большими дозами кортикостероидов.

Препарат противопоказан при выраженном угнетении гемопоэза и лейкопении. Препарат взаимодействует с аллопуринолом: последний уменьшает пресистемный метаболизм.

6-меркаптопурин. Применение меркаптопурина (леупурин, меркалейкин, микаптин) резко снизилось после введения в клиническую практику азатиоприна.

Первичная фармакологическая реакция меркаптопурина почти идентична азатиоприну. Существуют две теории, объясняющие механизм его действия.

Согласно первой, 6-меркаптопурин метаболизируется в 6-тиоинозин-5-фосфат, который блокирует превращение инозин-5-фосфата в аденозин-5-фосфат. Вследствие этого обрывается цепочка реакций образования пуринов, необходимых для построения нуклеиновых кислот. Согласно второй теории, к 6-меркаптопурину в цитоплазме присоединяется рибоназа и таким образом образуется нуклеозид-6-меркаптопуринрибозид в больших концентрациях. Клетка распознает 6-меркаптопуринрибозид как избыток аденозина, сходного с ним по химическому строению. По принципу обратной связи в клетке полностью прекращается эндогенный синтез аденина и аденозина, т. е. их антиметаболит постоянно образуется в цитоплазме из поступающего 6-меркаптопурина. Однако 6-меркаптопуринрибозид не может выполнять функции аденозина. В итоге нарушается синтез ДНК и РНК.

Препарат эффективен как иммуносупрессор при введении на 1–2-й день после иммунизации. Однако вторичный иммунный ответ азатиоприном не подавляется, т. е. В-клетки к его действию резистентны.

Применяют меркаптопурин только при лечении аутоиммунных заболеваний: гемолитической анемии, РА, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, волчаночного нефрита. Используют также меркаптопурин для лечения псориаза. В принципе, препарат может предупреждать отторжение донорских трансплантатов, однако соединение слишком быстро выво-

дится из организма и поэтому не может обеспечить устойчивый эффект. В трансплантологии его применяют только при пересадке кожи.

Как иммунодепрессант меркаптопурин применяется в дозе 2,5 мг/кг в день (50–150 мг в день), при псориазе — взрослым по 0,05 г 2–3 раза в сутки однодневными циклами с интервалом 3 дня. Всего проводят 3–4 цикла.

Побочные реакции препарата сходны с таковыми у азатиоприна. При применении меркаптопурина могут наблюдаться общая слабость, поражение слизистой оболочки полости рта, диспептические явления с рвотой и поносом, может развиваться лейкопения и тромбопения.

С осторожностью следует применять препарат при резкой лимфопении, тяжелых заболеваниях печени и почек.

Циклофосфан (циклофосфамид, митоксан, цитоксан, эндоксан) относится к синтетическим хлорэтиламинам.

Ф а р м а к о д и н а м и к а. Циклофосфан является иммунодепрессантом, проявляющим супрессорную активность иммунокомпетентных клеток. Клетками-мишенями для него являются β -лимфоциты, Т-хелперные лимфоциты, предшественники Т-супрессорных лимфоцитов, зрелые Т-супрессорные лимфоциты, предшественники эффекторных клеток, хотя все они различаются по чувствительности.

В дозе 2–5 мг/кг/сут препарат цитотоксичен для В-лимфоцитов и угнетает их стимулированную пролиферацию, истощаются В-клеточно-зависимые пулы в селезенке и лимфатических узлах без нарушения Т-клеточно-зависимых регионов. Нормализация функции В-клеток в ходе иммунного ответа после отмены циклофосфана происходит более медленно, чем восстановление Т-клеточных функций.

Циклофосфамид оказывает супрессивное действие на Т-хелперные лимфоциты в дозе 7–12 мг/кг/сут, т. е. хелперные лимфоциты менее чувствительны к препарату, чем В-клетки. Таким образом, циклофосфан, как и циклоспорин А, ингибирует выработку Т-клетками ИЛ-2. Однако в отличие от циклофосфана эффект циклоспорина на хелперные клетки специфичен. Исходя из этого, циклофосфан косвенно через лимфоциты вызывает супрессию зрелых форм

цитотоксических Т-киллеров, так как для образования последних необходимо нормальное функционирование Т-хелперов. Поэтому для выраженного эффекта циклофосфана на зрелые формы цитотоксических Т-клеток и их предшественников требуются гораздо большие дозы, чем для супрессии Т-хелперных клеток. Общеизвестным является факт, что в средних и высоких дозах циклофосфан отщепляет ион Cl^- с образованием электрофильного карбониевого иона, взаимодействующего с нуклеофильными структурами ДНК. В результате образования ковалентной связи (алкилирование) имидазольное кольцо раскрывается, и по освободившейся связи формируется соединение гуанина с тиминном ДНК. В месте образования такой связи не функционирует ДНК-зависимая РНК-полимераза, происходит нарушение правильной редупликации и остановка деления клетки. Согласно этому механизму, циклофосфан будет останавливать пролиферацию любых быстро делящихся клеток, в том числе и иммунокомпетентных.

Как иммунодепрессант циклофосфан в основном применяется при различных аутоиммунных и ревматических заболеваниях и в трансплантологии. Высокие терапевтические дозы циклофосфана вызывают снижение числа и ослабление функции макрофагов и моноцитов. Причем разные субпопуляции макрофагов имеют различную чувствительность к циклофосфану. Ингибирование эффекторных функций клеточного иммунитета является результатом прямого повреждения циклофосфаном незрелых компонентов костномозговой ткани, что приводит к уменьшению числа и активности зрелых эффекторных клеток.

Как указано выше, все иммунокомпетентные клетки супрессируются циклофосфаном. Это относится и к Т-супрессорным лимфоцитам. Учитывая функциональную роль супрессорных клеток в иммунной реакции, понятно, что, ингибируя пролиферацию Т-супрессоров, циклофосфамид проявляет иммуностимулирующие свойства. Разными исследователями выдвигаются три возможных варианта ингибирования Т-супрессоров: 1) при активной пролиферации предшественников и промежуточных клонов они являются клетками-мишенями для препарата, относящегося

к цитостатикам; 2) подавление циклофосфаном секреции специфическими клетками ИЛ-2-ингибитора; 3) ингибирование супрессорной активности, опосредованной макрофагами. При этом макрофаги не только теряют супрессорные свойства, но и фактически возрастает их хелперная активность. Разные субклоны Т-супрессорных клеток имеют различную чувствительность к циклофосфану. Наиболее чувствительны предшественники и амплифайеры супрессорных Т-клеток, реакция которых проявляется при низких дозах препарата. Для подавления активности зрелых Т-супрессорных лимфоцитов нужны дозы больше, чем для ингибирования В-клеток, но меньше, чем для ингибирования Т-хелперных лимфоцитов.

При введении циклофосфана в организм в печени он метаболизируется с образованием 7 основных метаболитов, из которых функционально активны 4 соединения. Цитостатическим эффектом обладают 4-гидроксициклофосфамид, альдофосфамид, фосфамид иприта. Активные метаболиты циклофосфана содержат две хлорэтильные боковые цепи.

Применение. Средняя доза циклофосфана как иммунодепрессанта — 1–1,5 мг/кг/сут, а при хорошей переносимости больных — до 8 мг/кг. Лечение большими дозами препарата (400–500 мг/кг внутривенно) не должно превышать 1–2 нед. Для индивидуализации доз необходимо учитывать фармакокинетику препарата. В средних дозах при первичном введении $T_{1/2}$ составляет 6,5 ч и при повторном введении после 3–5 дней применения понижается в среднем на 30%. Элиминация препарата осуществляется селезенкой и почками, хотя распределяется циклофосфан равномерно и его метаболиты можно найти в большинстве жидкостей организма, включая пот, молоко, синовиальную жидкость.

Побочные действия циклофосфана такие же, как и у других цитостатиков: панцитопения, частичная или полная алоpecia, повреждение слизистой оболочки ЖКТ за счет ингибирования регенеративных процессов, оссалгия. Нельзя начинать лечение циклофосфаном при количестве лейкоцитов менее 3500 и тромбоцитов менее 100 000 в 1 мкл. При лечении циклофосфаном, как и в случае цитостатической тера-

пии, следует следить за количеством лейкоцитов и тромбоцитов. Противопоказан циклофосфан при анемиях, тяжелых заболеваниях сердца, печени, почек, в терминальных стадиях заболеваний.

Винбластин интересен тем, что, в отличие от вышеперечисленных алкилирующих веществ и антиметаболитов, по механизму действия является метафазным «ядом», так как электронно-микроскопически показано, что сконденсированные и расположенные по экватору клетки хромосомы не могут расходиться к полюсам. Причина этого явления — отсутствие микротрубочек веретена деления. Винбластин, попав в цитоплазму иммунокомпетентной клетки, нарушает сборку веретена деления. В норме растворимая фракция белка тубулина цитоплазмы переходит в димеры, которые путем самосборки образуют стенки микротрубочек веретена деления. Винбластин вызывает агрегацию тубулина в кристаллоподобные структуры, вследствие чего этот белок не может полимеризоваться и образовывать субъединицы для сборки микротрубочек. Имеется другая точка зрения, где винбластин выбирают как алкилирующий агент. Он встраивается в ДНК, нарушая те участки ее структуры, которые ответственны за образование РНК, кодирующей цитоплазматический синтез на рибосомах тубулина. В измененных участках ДНК тормозится активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы и происходит блок транскрипции. В результате в цитоплазме будет отсутствовать тубулин, необходимый для построения микротрубочек. Согласно обоим механизмам, митоз клетки прекращается на стадии метафазы.

Как иммунодепрессант препарат применяется в клинике при лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и аутоиммунной гемолитической анемии. Назначают его по 0,025–0,1 мг/кг/сут внутривенно. Винбластин хорошо распределяется и быстро связывается тканями и имеет высокую токсичность. Его вводят в организм не чаще 1 раза в неделю с курсовой дозой, не превышающей 100 мг.

Побочные действия винбластина такие же, как и у других цитостатиков.

Метотрексат (аметоптерин, метиламиноптерин) является синтетическим антагонистом фолиевой кислоты.

По принципу действия, как и азатиоприн, и 6-меркаптопурин, метотрексат относится к группе цитостатических антиметаболитов, нарушающих пролиферацию быстродействующих клеток.

Препарат необратимо конкурентно блокирует фермент дигидрофолатредуктазу, вследствие чего не образуется достаточного количества фолиевой кислоты, являющейся универсальным внутриклеточным переносчиком метильных групп. В результате происходит блок ключевой реакции синтеза ДНК на этапе метилирования уридина в тимидин. Считается также, что метотрексат может обратимо конкурентно ингибировать тимидинсинтетазу.

Препарат влияет на гуморальный и клеточный иммунитет, но более выражен первый из эффектов. Терапевтическая эффективность и токсические реакции, возникающие в процессе лечения метотрексатом (МТ), во многом определяются антифолатными свойствами препарата. Фармакологические эффекты МТ связаны с подавлением дигидрофолатредуктазы, а также некоторых дистальных фолатзависимых ферментов (тимидилатсинтетаза, 5-аминоимдазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР), трансмилаза и др.). Полагают, что ингибирование дигидрофолатредуктазы, приводящее к снижению синтеза ДНК, наблюдающееся главным образом при назначении сверхвысоких доз МТ (100–1000 мг/м²), составляет основу антипролиферативного действия препарата, имеющего важное значение при лечении онкологических больных. При использовании низких доз МТ ингибирование дигидрофолатредуктазы, вероятно, имеет меньшее значение, а клиническая эффективность связана с подавлением активности дистальных фолатзависимых ферментов. Предполагают, что на фоне лечения низкими дозами МТ именно влияние на АИКАР может быть одной из причин противовоспалительного и мягкого иммуносупрессивного действия препарата. Это связано с тем, что МТ-индуцированное внутриклеточное накопление АИКАР ведет к высвобождению аденозина, который, в свою очередь, проявляет противовоспалительную активность. Аденозин — это пуриновый нуклеозид, образующийся после внутриклеточного расщепления АТФ. Он подавляет агрегацию тромбо-

цитов, модулирует иммунные реакции и препятствует развитию воспаления. Эти данные позволяют рассматривать МТ (в низких дозах) как противовоспалительный препарат, механизмом действия которого является стимуляция высвобождения аденозина в очаге воспаления. Кроме того, в недавних исследованиях были выявлены важные иммуномодулирующие свойства МТ, проявляющиеся в увеличении экспрессии генов, кодирующих синтез противовоспалительных цитокинов — ИЛ-4 и ИЛ-10.

Применяется МТ как иммунодепрессант для профилактики отторжения костномозгового трансплантата при хронической реакции «трансплантат против хозяина». Обычно его используют в виде курсов в течение 100 дней после инфузии костного мозга с последующим переводом на комбинацию азатиоприна с преднизолоном.

Показана высокая эффективность МТ при тяжелых формах псориаза. Используют курс трех доз метотрексата 2,5–5 мг внутрь, хотя возможны и другие схемы.

МТ применяется при псориатическом и ревматоидном артрите в дозе 7,5–50 мг в неделю как внутрь, так и внутримышечно и внутривенно, а также для лечения аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, включающих ограниченные формы гранулематоза Вегенера, синдром Рейтера, полимиозита, дерматомиозита. Из этих заболеваний МТ наиболее эффективен при полимиозите и дерматомиозите. У 77% больных препарат вызывает клиническое улучшение в ударных дозах 30–50 мг с недельным интервалом.

Выбор пути введения МТ зависит от дозы: при дозе менее 20 мг/м² он полностью абсорбируется из ЖКТ. Поэтому оральный путь потенциально эквивалентен парентеральному пути введения, что имеет значение в педиатрии. Однако при более высоких дозах гастроэнтеральная абсорбция крайне переменчива.

При введении в средних и высоких терапевтических дозах (особенно при внутривенном введении) фармакокинетика МТ описывается тремя фазами: быстрый период распределения; период, в течение которого большая часть препарата элиминируется, и медленная терминальная фаза, которая, как считается, опосредует большинство токсичных эффектов.

Побочные действия: угнетение кроветворения (особенно нейтрофилов и тромбоцитов), желудочно-кишечные расстройства, гепатонейфротоксичность. Отмечаются и другие побочные эффекты: выпадение волос, кожные реакции (зуд, крапивница), головная боль, сонливость, отиты, конъюнктивиты. МТ также противопоказан при беременности, заболеваниях печени и костного мозга, при язвенной болезни.

Препараты, применяемые при иммуносупрессивной терапии, не оказывают избирательного действия на иммунокомпетентные клетки иммунной системы. Исключением является антилимфоцитарная сыворотка (АЛС), получаемая из крови иммунизированных человеческими лимфоцитами животных (лошади, овцы, собаки), или ее очищенная фракция — антилимфоцитарный глобулин, обладающий специфической активностью против В- и Т-лимфоцитов крови.

Главное назначение АЛС — подавление преимущественно клеточных иммунных реакций путем избирательного влияния на лимфоидные клетки. Практическое значение данной терапии состоит в том, что для достижения иммунной супрессии не требуется уменьшения всего лимфоцитарного пула организма. Основное значение имеет торможение функциональной активности лимфоцитов, а не уменьшение их общего количества.

Наиболее широко АЛС применялась в трансплантологии для предотвращения реакции отторжения, а также для лечения больных РА и СКВ, резистентных к иным методам лечения.

Следует отметить, что возможности применения АЛС при лечении ревматических болезней очень ограничены из-за неизбежно развивающихся побочных реакций. Во всех случаях введение сыворотки сопровождается лихорадкой, возникновением умеренно болезненных нестойких инфильтратов в местах инъекций. Эти явления завершаются развитием типичной сывороточной болезни.

11.3.3. Иммуностимуляторы

Первыми иммуностимуляторами были вакцины, применение которых позволило резко снизить заболеваемость многими инфекциями (оспа, полиомиелит, туберкулез, коклюш и др.). Первоначально с целью вакцинации использовали убитые или ослабленные живые штампы микроорганизмов, в то время как сегодня некоторые вакцины получают рекомбинантным методом (например, вакцину против кори, коклюша, краснухи и т. п.). Вакцины стимулируют специфический иммунный ответ и применяются для профилактики определенных инфекционных заболеваний. Следующим шагом стало создание препаратов, оказывающих стимулирующее влияние на различные показатели клеточного и гуморального иммунитета, которые были использованы для лечения иммунодефицитов, опухолей, вирусных и бактериальных инфекций, аутоиммунных заболеваний. Следует сразу подчеркнуть, что результаты применения иммуностимуляторов при заболеваниях иммунной природы (например, СКВ, РА и др.) оказались неудовлетворительными. Хотя и имеются отдельные сообщения об эффективности иммуностимулирующих средств при аутоиммунных болезнях, но в целом они все же не оказывают благоприятного влияния на течение подобных заболеваний. Это связано с тем, что аутоиммунные болезни сопровождаются стимуляцией и извращением иммунного ответа и требуют применения не иммуностимуляторов, а иммунодепрессантов.

Иммуностимулирующие средства можно разделить на три большие группы:

- продукты микроорганизмов (бронховаксом, крестин, лентинан, биостим, рибомунил);
- экстракты пептидов тимуса (тимостимулин, тактивин, тимомодулин);
- вещества известной химической структуры (левамизол, инозин, пранобекс, импрег, бромипирин и др.).

Примером иммуностимуляторов микробного происхождения могут служить бронховаксом, содержащий экстракты 8 видов бактерий, и биостим, являющийся экстрактом *Klebsiella pneumoniae*. В России появился рибомунил, в состав которого входят рибосомы основных возбудителей респираторных инфекций (*K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*) и гликопротеиды клеточных оболочек *K. pneumoniae*. Рибомунил оказывает двойное действие на иммунную систему человека, вызывая выработку специфических антител и повышая активность

клеточного и гуморального иммунитета (активация фагоцитарной функции нейтрофилов и макрофагов, естественных киллеров, продукции интерлейкинов, иммуноглобулинов). Препарат используют для профилактики рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей. По данным контролируемых исследований, которые проводились во Франции и Германии, длительная терапия рибомунилом приводила к достоверному снижению частоты и продолжительности респираторных инфекций и потребности в антибиотиках у взрослых и детей.

Весьма популярными в некоторых странах являются экстракты вилочковой железы, которые иногда называют тимическими гормонами (хотя они таковыми не являются). Препараты этой группы (тактивин, тималин) повышают активность Т-клеток и сопротивляемость к инфекциям.

Существует также большое число средств известной химической структуры, которые обладают иммуностимулирующими свойствами, оказывая действие на различные фазы иммунного ответа (активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов и макрофагов, продукцию интерферонов и т. д.). Многие из них являются аналогами тимических пептидов или оказывают сходное с ними действие (тимомиметические средства).

Наиболее распространенным препаратом с иммуностимулирующими свойствами долго оставался левамизол, который применяется в ревматологии с 1974 г.

Левамизол (декарис) — производное имидазола, примененное впервые как противоглистный препарат. Позже у него были обнаружены иммуностимулирующие свойства. Механизм действия его заключается в том, что левамизол восстанавливает эффекторные функции периферических Т-клеток и фагоцитов (макрофагов, гранулоцитов) и стимулирует превращение Т-лимфоцитов-предшественников в функционирующие Т-клетки.

Фармакодинамика. Левамизол повышает внутриклеточный уровень цГМФ, уменьшает содержание внутриклеточного цАМФ лимфоцитов и гранулоцитов, а также предупреждает блокирование синтеза Т-клеток, вызванное цАМФ-индуцируемыми веществами — гиста-

мином и аденозином, способствует повышению реактивности рецепторов на Т-клетках.

Возможно воздействие левамизола на незрелые клетки через стимулирование цАМФ. Такой механизм предполагается при действии липосахаридов: это приводит к дифференцировке В-клеток-предшественников и к пролиферации зрелых В-клеток через индукцию цАМФ. Подобный механизм может фигурировать и в отношении тимопоэтина и Т-лимфоцитов.

Фармакокинетика. Эффект левамизола наступает быстро и сохраняется непродолжительное время. Препарат быстро всасывается из ЖКТ. После разовой пероральной дозы 150 мг концентрация препарата в плазме крови достигает максимума спустя 1–2 ч. $T_{1/2}$ составляет 4 ч. Препарат метаболизируется в печени и за 2 дня полностью выделяется из организма.

Первые клинические признаки улучшения следует ожидать через 8–12 нед. от начала лечения, а окончательное суждение об эффективности левамизола можно сделать через 4–6 мес.

Применение. Левамизол назначают вточной дозе 150 мг на один прием. Известны различные схемы использования препарата — ежедневная и прерывистая (прием левамизола 1–3 раза в неделю).

При лечении левамизолом достигнутое улучшение весьма часто оказывается нестойким и сменяется обострением болезни, что невыгодно отличает это средство от препаратов золота. Истинные ремиссии развиваются лишь в единичных случаях. Дополнительными показаниями к применению левамизола могут считаться сопутствующие инфекции, опухоли (так как он несколько повышает также противоопухолевый иммунитет), глистные инвазии и амилоидоз.

Побочные действия. В процессе лечения у 25–30% больных развиваются разнообразные, в том числе опасные, осложнения: тошнота, рвота, кожный зуд, сыпь, стоматит, гриппоподобный синдром с лихорадкой. Наиболее тяжелыми следует считать нередко наблюдаемый агранулоцитоз, приводящий иногда к летальному исходу, и энцефалопатию с резкой головной болью и некоторыми нарушениями ориентации больного (до коматозного состояния). Возникновение даже незначительных

симптомов этих осложнений (кроме тошноты) требует срочной отмены лекарства.

После приема первой дозы (150 мг) левамизола рекомендуется контрольное исследование количества лейкоцитов в крови через 10 ч. В случае снижения последнего ниже 3000/мкл (или снижения количества нейтрофильных гранулоцитов до 1000/мкл) необходимо отменить препарат до нормализации показателей крови, после этого можно вновь назначать левамизол. Если повторно отмечается снижение количества лейкоцитов, продолжать лечение нельзя. Каждые 3 нед., а при лихорадке немедленно следует проводить анализ крови.

Взаимодействие. Во время лечения левамизолом нельзя назначать большие дозы кортикостероидов или цитостатиков, а также одновременно использовать несколько противоревматических препаратов.

Сравнительно недавно выявлена стимуляция левамизолом всех субпопуляций Т-лимфоцитов. Это требует осторожности при применении препарата, так как при повышении активности некоторых субпопуляций (например, Т-хелперов) в ряде случаев наблюдается клиническое ухудшение.

Роль иммуностимулирующих средств в терапии внутренних болезней не следует переоценивать. Очевидно, что они не заменяют антибиотики, противовирусные и противоопухолевые средства и могут использоваться только как дополнение к активной терапии. Большого эффекта, вероятно, следует ожидать при профилактическом применении иммуностимуляторов, например у больных с рецидивирующими вирусными или бактериальными инфекциями. Необходимо учитывать, что иммуностимулирующие средства оказывают неспецифическое влияние на различные фазы иммунного ответа, поэтому положительная динамика 1–2 показателей клеточного или гуморального иммунитета не может служить критерием их эффективности, которую достоверно можно оценить лишь путем плацебо-контролируемых исследований.

Новые горизонты в иммунофармакологии открывает использование медиаторов иммунного ответа (ИЛ, ИФН, ГМ-КСФ и др.). Подобные препараты нельзя назвать иммуностимулятора-

ми, так как они оказывают разнонаправленное влияние на различные компоненты иммунной системы. Более правильным представляется термин «иммуномодуляторы» (хотя по сути к такому можно отнести любые средства, оказывающие действие на иммунный ответ). В настоящее время существует несколько препаратов ИЛ-2, которые получают рекомбинантным методом. Эффективность их изучалась при атопическом дерматите, некоторых вирусных инфекциях, злокачественных новообразованиях и др. При монотерапии интерлейкином положительная динамика была отмечена у 20% больных метастатическим раком почки и 13% больных со злокачественной меланомой. Примерно у 5% больных раком почки выявлен полный регресс опухоли. Противоопухолевый эффект ИЛ-2 связывают с усиленной пролиферацией цитотоксических клеток (естественных киллеров, киллеров, активированных лимфокинами, и др.). Хотя полученные результаты выглядят скромными, тем не менее они являются весьма обнадеживающими, учитывая крайнюю неблагоприятность прогноза у обследуемых больных. Благоприятные эффекты интерферона на иммунную систему включают: 1) активацию моноцитов и макрофагов; 2) индукцию экспрессии антигенов на поверхности клеток, в том числе опухолевых антигенов; 3) повышение активности естественных киллеров; 4) увеличение активности цитотоксических Т-лимфоцитов. Интерферон рассматривается как возможный компонент комбинированных схем терапии РА, хотя благоприятный эффект препарата при этом заболевании остается спорным. ИФН- α нашел применение при вирусных инфекциях (в частности, гепатитах В и С) и опухолевых заболеваниях.

Таким образом, иммуностимулирующие средства применяют для лечения рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекций, некоторых опухолей, в то время как при аутоиммунных заболеваниях они, как правило, не дают существенного эффекта и не могут заменить иммунодепрессивные препараты. В клинической практике представляется перспективным использование медиаторов иммунного ответа (ИФН, ИЛ), которые обладают противовирусной и противоопухолевой активностью.

11.4. ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Препараты этой группы являются единственными лекарственными средствами, обладающими сочетанием ярких и быстропроявляющихся противовоспалительных и иммунодепрессивных свойств и тем самым оказывающими разносторонний эффект на иммунопатологический процесс при ревматических и некоторых других заболеваниях.

Представляет интерес история открытия лечебного эффекта и внедрения глюкокортикостероидов, за что Хенч и Кендалл были удостоены Нобелевской премии.

Еще в 1929 г. Хенч обратил внимание на то, что у одного больного РА наступило резкое улучшение в период заболевания желтухой. Это наблюдение было в последующем подтверждено на большой группе больных с желтухой и повышением в крови прямого билирубина. Далее Хенч и его коллеги в клинике Мейо обратили внимание на то, что беременность иногда также улучшает течение РА с последующим ухудшением в послеродовом периоде.

Возникло предположение, что ремиссия при желтухе и беременности обусловлена одним и тем же фактором — «антиревматической субстанцией X». Позже стало очевидным, что оба состояния оказывают благотворное действие на ряд других заболеваний, включая бронхиальную астму.

В результате общения между Хенчем и Кендаллом и поисков «субстанции X» они постепенно пришли к выводу о возможной роли производных кортикостерона. 21 сентября 1948 г. больному РА была сделана инъекция достаточно большой дозы кортизона с ярко выраженным эффектом, что и положило начало современной эре кортикостероидной терапии.

Основным представителем глюкокортикостероидов (ГКС) в организме является кортизол. Продукт его метаболизма — кортизон — первый синтезированный ГКС, ставший исходной базой для синтеза многих производных. ГКС хорошо всасываются, поэтому в ревматологии наиболее распространено их пероральное применение, хотя многие препараты выпускаются в виде ампульных форм для парентерального (в том чис-

ле и внутрисуставного) введения. В крови ГКС циркулируют в свободном и связанном с протеином плазмы состоянии. В тканях организма они быстро метаболизируются и в виде соединений с глюконовой и серной кислотами элиминируются преимущественно через почки.

Механизм действия ГКС многогранен. Они проявляют свою биологическую активность за счет связывания с цитоплазматическими ГКС-рецепторами, которые, в свою очередь, взаимодействуют с фактором транскрипции (NF-κB). Последний является естественным регулятором нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеиназ и др. Противовоспалительный их эффект связан со стабилизирующим действием на биологические мембраны, уменьшением капиллярной проницаемости, что объясняет их яркий антиэкссудативный эффект. ГКС стабилизируют лизосомные мембраны, что приводит к ограничению выхода различных протеолитических ферментов за пределы лизосом и предупреждает деструктивные процессы в тканях, а вместе с тем уменьшает воспалительные реакции. В отличие от других противовоспалительных средств у них наиболее четко выражено антипролиферативное действие. ГКС угнетают пролиферацию фибробластов и их активность в отношении синтеза коллагена, а следовательно, и склеротические процессы в целом.

Имунодепрессивный эффект ГКС зависит от избирательного торможения функции и развития иммунокомпетентных лимфоидных клеток и не обусловлен частным проявлением неспецифического цитостатического действия, свойственного почти всем другим иммунодепрессантам. Под влиянием ГКС происходит уменьшение размеров лимфоидных органов, разрушение образования средних и малых лимфоцитов тимуса, угнетение образования антител и иммунных комплексов.

ГКС ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН, ГМ-КСФ), металлопротеиназ (коллагеназа, стромелизин и др.), активатора плазминогена, ЦОГ, NO-синтазы и усиливают экспрессию генов ингибитора активатора плазминогена,

липокортина, нейтральных эндопептидаз и рецепторов для некоторых гормонов и цитокинов. Важное свойство активности ГКС — ингибция экспрессии и функциональной активности Fc- и C3-рецепторов моноклеарных фагоцитирующих клеток РЭС. Об эффекте ГКС на механизмы иммунорегуляции свидетельствует их способность подавлять транскрипцию генов ИЛ-2 и рецепторов ИЛ-2, которые занимают центральное место в механизмах иммунного ответа, а также подавлять экспрессию молекул I и II классов главного комплекса гистосовместимости, принимающих участие в Т-клеточном распознавании антигенов. Наконец, ГКС снижают экспрессию молекул адгезии (E-селектин и межклеточная молекула адгезии-I) на мембранах эндотелиальных клеток, стимулированных ИЛ-1, и таким образом подавляют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. Этот эффект ГКС позволяет объяснить снижение резистентности больных к инфекции и развитие лейкоцитоза на фоне глюкокортикоидной терапии.

Большой интерес представляют недавно полученные данные о том, что в зависимости от дозы эффекты ГКС реализуются на разных уровнях (Е. Л. Насонов). Например, в низких концентрациях ($> 10^{-12}$ моль/л) ГКС действуют только за счет так называемых геномных эффектов, для развития которых требуется 30 мин и более, в средних концентрациях ($> 10^{-9}$) — как геномных, так рецептор-опосредованных (1–2 мин), и, наконец, в высоких ($> 10^{-4}$) концентрациях наряду с перечисленными выше эффектами определенную роль начинает играть способность ГКС влиять на физико-химические свойства биомембран клеток-мишеней (несколько секунд). Эти данные в определенной степени позволяют объяснить различия в противовоспалительной и иммуномодулирующей активности ГКС при назначении их в низких (< 10 мг/сут), средних/высоких (~ 1 мг/кг/сут) или сверхвысоких (пульс-терапия, 1 г/сут) дозах. Механизмы иммуномодулирующей и противовоспалительной активности ГКС связаны с более существенным подавлением синтеза цитокинов типа Th1, чем Th2, и ингибированием экспрессии генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и молекул адгезии.

Лучшими среди современных синтетических ГКС по стойкости и выраженности лечебного эффекта, а также по переносимости являются преднизолон и преднизон. Триамсинолон (полькортолон), хотя он в несколько меньшей степени задерживает в организме натрий и воду, вызывает у ряда больных снижение массы тела, слабость, мышечные атрофии, более часто гастродуоденальные язвы и вазомоторный синдром с ощущением прилива крови к голове. Поэтому для длительного применения препарат непригоден. Дексаметазон (дексазон) может приводить к значительной задержке жидкости в организме с развитием недостаточности кровообращения. Кортизон в настоящее время практически не применяется в связи с меньшей эффективностью и худшей переносимостью препарата больными.

Основной метод лечения ГКС — прием препаратов внутрь. При этом следует учитывать, что по активности таблетки каждого из препаратов приблизительно эквивалентны. Одна таблетка преднизолона и преднизона содержит 5 мг, триамсинолона и метилпреднизолона — 4 мг, дексаметазона и бетаметазона — 0,75 мг. Следовательно, при необходимости замены одного препарата другими следуют правилу «таблетка за таблетку». В литературе, как правило, при описании доз и схем лечения расчет идет на традиционные преднизолон и преднизон.

При внутримышечном и внутривенном введении ГКС их действие оказывается гораздо более кратковременным и в большинстве случаев недостаточным для проведения длительного лечения. В последние годы предприняты удачные попытки создания парентеральных препаратов пролонгированного действия: бетаметазона (целестона) и триамсинолона (кеналог), используемых не для активного подавляющего лечения, а в основном в качестве средств поддерживающей гормональной терапии или для внутрисуставного введения при хроническом артрите.

Основным и по существу единственно правильным методом назначений ГКС в ревматологии является применение в начале курса лечения достаточно больших доз гормонов (адекватно активности данной болезни) с их последующим постепенным снижением. Дозы и темпы их снижения при разных заболеваниях

совершенно различны; неодинаковы и реакции организма на прекращение гормонотерапии. ГКС можно назначать в комбинации с другими антиревматическими препаратами, а при необходимости — с любыми другими лекарственными средствами.

В последние годы в ревматологии получила распространение пульс-терапия сверхвысокими дозами ГКС. С этой целью обычно применяют метилпреднизолон (солу-медрол), который вводят внутривенно в дозе 1 г/сут на протяжении 3 дней. Курсы пульс-терапии повторяют 1 раз в месяц. Первоначально этот метод использовали для купирования кризов отторжения пересаженных органов. В настоящее время его применяют для лечения тяжелых форм нефрита, СКВ, РА. Пульс-терапия не заменяет пероральный прием ГКС, но позволяет назначать их в меньших дозах и быстрее довести дозу до поддерживающей, а следовательно, предупредить развитие осложнений. Пульс-терапия метилпреднизолоном достаточно хорошо переносится. Основными побочными эффектами ее являются тахикардия, повышение АД, артралгия, миалгия.

Альтернативой системному может быть местное применение ГКС (понятно, что речь не идет о диффузных заболеваниях соединительной ткани и других системных заболеваниях). Местно ГКС назначают при болезнях кожи (бетаметазона натрия фосфат и валерат, дексаметазон, метилпреднизолона ацетат, клобетазола пропионат, дезоксиметазон и др.), глаз (дексаметазон, преднизолона ацетат, фторметолон), тяжелых формах аллергического ринита (флунизолид), РА, протекающем с поражением крупных суставов (метилпреднизолон, триамцинолона ацетонид). В пульмонологии большую популярность завоевали ингаляционные ГКС (бетаметазона дипропионат, будесонид), появление которых заставило пересмотреть подходы к лечению бронхиальной астмы. Если внутрь ГКС назначали лишь в крайнем случае, то ингаляционные ГКС сейчас рассматривают как средства первого ряда в лечении среднетяжелой бронхиальной астмы. Следует отметить, что ГКС хорошо всасываются в легких и поступают в кровь, однако особенностью ингаляционных форм является низкая биодоступность, связанная с быстрым разрушением

их в печени. Благодаря этому даже длительная ингаляционная терапия не приводит к серьезным осложнениям, хотя полностью исключить риск побочных эффектов вряд ли возможно. Все же в данном случае польза от лечения явно перевешивает возможный риск побочных реакций.

Побочных явлений кортикостероидной терапии при коротких курсах почти не бывает. У некоторых больных отмечается повышение аппетита, прибавка массы тела, округление лица, эйфория, возбудимость, расстройство сна, иногда возникает ощущение тяжести или боль в эпигастральной области, изжога, умеренное повышение АД. При длительном назначении ГКС, особенно больших доз (30–40 мг и более), эти побочные эффекты более часты и выражены; нередко развивается также синдром Кушинга с лунообразным округлением лица, ожирением гипофизарного типа, гипертрихозом, артериальной гипертензией, гипокалиемией, дистрофией миокарда, остеопорозом, астенией, появлением стрий. Эти явления обычно обратимы и исчезают после снижения дозы или отмены препарата.

Наиболее опасно ulcerогенное действие ГКС. Чаще язвы развиваются в двенадцатиперстной кишке, реже — в желудке и гораздо реже — в тонком или толстом отделе кишечника. Кортикостероидной терапии присущ определенный риск развития остеопороза (в очень редких случаях даже переломы и асептические некрозы костей), хронических инфекций, в том числе туберкулеза, так же как и опасность повышенного распада (катаболизма) белков. Нужно иметь в виду и диабетогенное действие ГКС, расстройства менструального цикла, задержку жидкости и натрия в организме, повышенное выведение из организма калия и кальция, очень редко — катаракты, психозы, кожные кровоизлияния, при длительном лечении детей — нарушения роста и процессов окостенения, задержку полового развития.

В большинстве случаев побочные явления кортикостероидной терапии поддаются коррекции и не требуют отмены препарата. По показаниям назначают гипотензивные или седативные средства, препараты калия, мочегонные; обострение хронической инфекции предупреждают назначением адекватных доз антибиотиков. Ка-

табалическое действие ГКС можно уменьшить анаболическими средствами и препаратами кальция.

При длительной, особенно многолетней, кортикостероидной терапии развивается стойкая (хотя и обратимая) недостаточность коры надпочечников, приводящая в ряде случаев к смерти в связи с неожиданными стрессовыми ситуациями (травмы, операции и т. д.). Поэтому даже при умеренной дополнительной нагрузке на надпочечники целесообразно повысить суточную дозу ГКС на одну таблетку, начиная за день до повышения нагрузки и кончая через день после ее прекращения.

Оценивая в целом кортикостероидную терапию у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, уместно привести слова Е. М. Тареева: «Стероидная терапия трудна, сложна и опасна. Она не противодействует при коллагенозах какому-либо основному патогенетическому (и, конечно, этиологическому) механизму. Гораздо легче начать стероидную терапию, чем прекратить ее, выйти из нее, тем более при лечении больших коллагенозов. Отметим также большое число осложнений и нередко возникающую зависимость больного от определенной дозы гормона».

Возвращаясь в заключение к системному применению ГКС, следует признать, что возможности этого метода лечения в какой-то мере исчерпаны. Совершенно очевидно, что в ближайшие десятилетия они сохранят свое значение в клинической практике, но, тем не менее, более актуальной представляется разработка принципиально новых препаратов, оказывающих селективное действие на иммунную систему и лишенных побочных эффектов глюкокортикоидов.

11.5. ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ

Ревматоидный артрит. Прогрессирование РА — процесс, который делят на несколько стадий: *ранняя* (бессимптомная) — сосудистая и клеточная активация; *развернутая* (быстрая хронизация воспаления) — ангиогенез, активация эндотелия, клеточная миграция, инфильтрация Т-лимфоцитами, образование ревматоидных факторов и иммунных комплексов, синтез провоспалительных

цитокинов, простагландинов, коллагеназы, других металлопротеиназ; *поздняя* — соматическая патология синовиальных клеток. Самая высокая скорость нарастания рентгенологических изменений в суставах наблюдается на ранних стадиях РА (в течение 5 лет от начала развития болезни). Фармакотерапия РА может быть более эффективной в рамках достаточного небольшого по времени интервала, после чего клетки-мишени начинают терять способность отвечать на противовоспалительные стимулы и приобретают устойчивость к воздействиям.

Терапия больных РА включает в себя применение ряда препаратов с различными механизмами действия. Одни из них — это быстродействующие противовоспалительные препараты, направленные на подавление различных неспецифических факторов воспаления. Другие — прямо или косвенно воздействующие на основные иммунные звенья патологического процесса (так называемые базисные препараты).

Лечение суставной формы РА начинается, как правило, с применения НПВС. Сохраняет свое значение аспирин (2–3 г/сут). Позднее эта группа средств пополнилась такими препаратами, как индометацин (75–150 мг/сут), бруфен (0,6–1,2 г/сут), вольтарен (75–150 мг/сут) и др. С помощью таких препаратов, как индометацин и вольтарен, оказывающих сильное противовоспалительное и обезболивающее действие, в ряде случаев можно добиться существенного лечебного эффекта. НПВС применяют при РА в течение длительного времени (годами), в связи с чем нередко возникают побочные явления, главным образом желудочно-кишечные расстройства. Однако использование современных препаратов типа бруфена, напроксена, вольтарена и т. д. позволяет избежать или значительно уменьшить частоту побочных действий. Для пациентов, составляющих группу риска (пожилой возраст, патология ЖКТ и другие сопутствующие заболевания), препаратами выбора являются средства нового класса — ингибиторы ЦОГ-2, не уступающие стандартным НПВС по аналгетической и противовоспалительной активности, но реже вызывающие побочные эффекты. К ним относятся мелоксикам (мовалис), целекоксиб (целебрекс) и нимесулид.

Одновременно с НПВС больным преимущественно с суставной формой РА необходимо назначать хинолиновые производные: делагил (0,25 г/сут) или плаквенил (0,2–0,4 г/сут). Следует помнить, что лечебный эффект этих препаратов проявляется лишь через 2–4 мес. и становится наиболее выраженным через год. В связи с этим хинолиновые производные надо применять в течение длительного времени, не менее года, а при наличии клинического эффекта — в течение многих лет.

В ряде случаев суставной формы РА (главным образом, при отсутствии эффектов от других методов лечения) без кортикостероидных препаратов все же не удается обойтись. Тогда назначают небольшие дозы ГКС: преднизолон (15–20 мг/сут) или дексаметазон, урбазон и другие в эквивалентных дозах. При достижении клинического эффекта необходимо медленно уменьшить дозу ГКС (в среднем на 1,25 мг преднизолона в неделю), а при возможности и полностью отменить их, «прикрывая» отмену НПВС. Тактика «экономии» ГКС при РА не распространяется на больных с суставно-висцеральной формой болезни.

Иммунодепрессанты у больных РА применяют все чаще. Показанием к их использованию в таких случаях являются быстропрогрессирующая суставная и, особенно, суставно-висцеральная формы заболевания. Назначают в основном метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид (от 2 до 4 мг/кг массы тела). Возможно сочетание иммунодепрессантов с кортикостероидными препаратами. Уменьшение выраженности суставного синдрома наблюдается довольно быстро. При достижении эффекта отбавывают поддерживающую дозу препарата, составляющую обычно для азатиоприна и циклофосфамида 50–100 мг/сут. Лечение иммунодепрессантами длительное.

В качестве базисной терапии РА более широкое распространение получили пеницилламин и препараты золота.

D-пеницилламин (купренил, дистамин, троловол) является продуктом гидролиза пенициллина. Механизм его противовоспалительного действия остается неясным, причем эффект на иммунную систему убедительно не доказан. Установлено, что препарат тормозит синтез коллагена, активирует диссоциацию белковых

(возможно, иммунных) комплексов, угнетает ряд ферментов, в том числе участвующих в реакциях сульфидрильно-дисульфидного обмена. Однако значимость этих сдвигов в механизме лечебного эффекта при ревматических болезнях не установлена. Кроме того, препарат связывает ионы многих металлов и поэтому применяется при болезни Вильсона—Коновалова для выведения меди.

Препарат выпускается в таблетках по 150 и 300 мг. Показанием к его назначению является быстропрогрессирующий РА при неэффективности НПВС. Наряду с препаратами золота купренил считается одним из наиболее перспективных базисных средств при лечении РА. Оба эти средства позволяют достичь ремиссии у 80% больных. Начальная суточная доза купренила составляет 300 мг. При недостаточном эффекте через месяц дозу увеличивают до 450 мг и еще через месяц — до 600 мг. Дальнейшее повышение дозы приводит к нарастанию осложнений, но не лечебного эффекта. Улучшение состояния наступает через 1–3 мес. после начала терапии. Препарат назначают длительно, при развитии ремиссии дозу уменьшают.

Побочные реакции при лечении купренилом часты (до 25% больных). Особенно серьезным является повреждение почек с выраженной протеинурией и нефротическим синдромом. Это является причиной, из-за которой необходимо как можно раньше прекращать лечение купренилом. Встречаются также аллергическая сыпь, цитопения, холестатический гепатит. Переносимость препарата в пожилом возрасте хуже. Следует соблюдать осторожность при назначении купренила больным, которые не переносят пенициллин.

Препараты золота применяют при РА с 1929 г., причем наряду с некоторыми колебаниями в оценке их эффективности всегда серьезное значение придавалось их побочному действию. Препараты золота накапливаются в системе мононуклеарных фагоцитов и синовиальной оболочке. Имеются данные об угнетении ими активности комплемента, синтеза простагландинов, фагоцитарной активности макрофагов и их взаимодействия с лимфоцитами, а также выработки аутоантител.

Водорастворимые препараты золота быстро всасываются после внутримышечного введения и через 2–5 ч достигают максимальной концентрации 400–700 мкг/100 мл, имеют очень большую $T_{1/2}$ — 5–6 сут, поэтому после последней инъекции терапевтическая концентрация в крови устанавливается через несколько недель после регулярного введения. Препарат распределяется преимущественно в системе мононуклеарных фагоцитов, накапливается в макрофагах, в синовиальной ткани. Выделяется длительно с мочой и калом. Корреляции между концентрацией золота в крови, терапевтическим эффектом и побочными действиями не наблюдается.

Из препаратов золота при лечении РА применяют кризанол и миокризин, ауранофин.

Кризанол — масляная суспензия кальций-ауротиопропанол-сульфоната, выпускается в ампулах, содержащих по 2 мл 5% раствора лекарственного вещества. В 1 мл раствора имеется 17 мг чистого золота.

Миокризин — натриевая соль ауротиояблочной кислоты с содержанием в ампулах по 20 и 50 мг препарата и, соответственно, 10 и 25 мг золота. Вводят препараты внутримышечно.

Лечение препаратами золота начинают с введения около 10 мг золота (т. е. 0,5–1 мл 5% раствора кризанола). Инъекции делают 1 раз в неделю (препарат кумулируется), каждый раз повышая дозу на 10–15 мг до достижения дозы 50 мг. При улучшении состояния больного интервал между инъекциями удлиняют до 2 нед. и затем 3 нед. При отсутствии четкого улучшения в течение 4 мес. целесообразно перейти на другую базовую терапию. Эффект кризотерапии наступает обычно после введения 200–400 мг золота и постепенно нарастает. На курс больной должен получить не менее 1 г золота. Препарат применяют при суставной форме РА с быстрым прогрессированием заболевания. К концу курса в организме накапливается количество золота, которое выводится почками в течение года. Обычно лечение препаратами золота проводится в специализированных центрах, где накоплен опыт такой терапии. Среди побочных явлений — дерматиты, зуд кожи, глоссит, стоматит, цитопения, изменения в почках и печени, невриты, энцефалопатии. Анализ мочи необходимо делать перед каждой инъекцией.

Другие представители группы базисной терапии: сульфасалазин, метотрексат и другие иммунодепрессанты.

Сульфасалазин чаще всего применяется для терапии язвенного колита. Применение его при РА основано на эффекте угнетения синовиального ангиогенеза и супрессии лимфоцитов и нейтрофилов. Препарат плохо всасывается, достигает толстого кишечника, где расщепляется бактериями на месалазин и сульфапиридин, последний оказывает противовоспалительное действие, которое близко к эффекту золота и пенициллина.

Особенность действия базисных препаратов — замедленное наступление эффекта, который обычно проявляется через 2–4 мес. после начала лечения (иммунодепрессанты оказывают более быстрое действие). Полагают, что базисные средства в отличие от НПВС замедляют прогрессирование РА. Ответная реакция наблюдается у 25–60% больных, получающих базисную терапию, причем у части из них удается добиться ремиссии артрита. Эта ремиссия является временной и продолжается обычно несколько месяцев, поэтому большинство ревматологов считают целесообразным постоянное применение базисных препаратов. Несмотря на различие механизмов действия, в целом результаты их использования приблизительно одинаковые. По данным анализа различных сравнительных испытаний, наиболее эффективными оказались препараты золота для парентерального применения, D-пеницилламин, метотрексат и сульфасалазин, в то время как ауранофин и аминохинолины давали меньший эффект, но реже вызывали побочные реакции. Наиболее токсичными были препараты золота для парентерального применения.

Многолетняя терапия базисными средствами возможна далеко не у всех больных РА. Нередко их приходится отменять из-за плохой переносимости или неэффективности. Учитывая высокий риск побочных реакций, применение базисных препаратов оправдано лишь при среднетяжелом и тяжелом течении ревматоидного артрита (табл. 11.13). Относительно безопасным препаратом считают МТ, который назначают внутрь или парентерально по 5–15 мг в неделю. При 3-летнем применении различных

базисных препаратов у большой группы больных РА метотрексат был отменен лишь у 25% больных, а сульфасалазин, D-пеницилламин и препарат золота — у 62–69%. Разница была очевидной уже через 12 мес. после начала лечения. Некоторые ревматологи рекомендуют начинать лечение именно с МТ, хотя следует учитывать, что он также не лишен серьезных побочных эффектов.

Таблица 11.13

Побочные действия базисных препаратов

Препарат	Побочные действия
Препараты золота	Кожные высыпания и стоматит
	Протеинурия
	Нефротический синдром
	Цитопения
D-пеницилламин	Те же, что и у препаратов золота
	Изменение вкуса
	Аутоиммунные реакции, например миастения, СКВ
Аминохинолины	Ретинопатия и отложение в сетчатке
Метотрексат	Стоматит, цитопения
	Гипертрансаминаземия
	Фиброз печени
	Фиброз легких
Азатиоприн	Цитопения
	Гепатит, панкреатит
Циклофосфамид	Оппортунистические инфекции
	Алопеция
	Геморрагический цистит
	Стерильность
Сульфасалазин	Диспепсия
	Кожные высыпания
	Цитопения

Опубликованы сообщения о комбинированном применении базисных средств при РА, однако лишь очень немногие из них удовлетворяют строгим требованиям, предъявляемым к сравнительным испытаниям. Некоторые авторы отметили преимущества комбинированного лечения перед монотерапией, например препарата золота в сочетании с гидроксихинолином перед комбинацией золота и плацебо. Имеются сообщения об эффективности МТ в сочетании с сульфасалазином и ауранофином.

Для подавления активности местного воспалительного процесса (ревматоидного синовита) внутрисуставно вводят ГКС (гидрокортизон и т. д.) и иммунодепрессанты (циклофосфамид и др.). Гидрокортизон вводят в крупные суставы по 50–125 мг, в средние — по 25–50 и в мелкие — по 10–15 мг. Боль и припухлость в тех суставах, куда был введен гидрокортизон, уменьшаются уже через несколько часов, длительность эффекта обычно не превышает 5–7 дней. Повторно гидрокортизон вводят с интервалом в 5–7 дней. Кортикостероидные препараты пролонгированного действия (кеналог, депомедрол) позволяют значительно удлинить интервал между внутрисуставными введениями (до 2–3 мес.). Для внутрисуставного введения применяют также циклофосфамид (50–100 мг) обычно в сочетании с гидрокортизоном.

Показания к применению глюкокортикоидных препаратов (для приема внутрь) при суставной форме РА в настоящее время сужены. Это связано с рядом причин. Главная из них — это то, что глюкокортикоидная терапия не излечивает РА, а принимаемые длительное время препараты приводят к серьезным осложнениям. Другая причина — наличие в настоящее время достаточного арсенала средств (НПВС, препараты золота и т. д.), с помощью которых удается достичь не меньшего лечебного эффекта.

Перспективы иммуномодулирующей терапии РА связывают с углубленным изучением его патогенеза.

Большую роль в патогенезе РА и других ревматических болезней играют цитокины, которые выделяются иммунокомпетентными, эндотелиальными клетками, фибробластами. При РА наибольшее значение имеют ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, ФНО, участвующие в развитии острой (стимуляция ЦОГ, печеночных острофазовых белков и т. д.) и хронической (стимуляция роста и дифференцировки лимфоцитов, продукции антител) реакции воспаления, разрушении тканей (резорбция коллагена и протеогликанов).

Препаратом, угнетающим продукцию лимфокинов (прежде всего, ИЛ-2), является циклоспорин (сандимун). Основным показанием к его назначению считают тяжелое течение РА, ко-

торый не поддается терапии другими базисными препаратами.

Новым иммуномодулирующим препаратом является тенидап, ингибирующий *in vitro* продукцию ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО и ИЛ-2, а также высвобождение коллагеназ полиморфно-ядерных лейкоцитов и разрушение хряща. Эффект тенидапа (120 мг/сут) превышал таковой пироксикама и был сопоставим с эффектом комбинированной терапии. Частота побочных действий в трех группах достоверно не отличалась. Тенидап оказался сопоставимым по эффективности с ауранофином в сочетании с диклофенаком, но значительно реже последних вызывал побочные реакции.

Лефлуноמיד (Arava) — базисный препарат, который специально разрабатывался для лечения РА. По химической структуре лефлуноמיד (N-(4-трифлуорометилфенил)-5-метилизоксазол-4-карбоксимид) — низкомолекулярное (270 Да) синтетическое производное изоксазола. Он является пролекарством, в ЖКТ и плазме быстро превращается в активный метаболит малонитриламид, имеющий в отличие от лефлуномида открытое боковое ароматическое кольцо. Обсуждается несколько основных молекулярных механизмов действия лефлуномида. Основной точкой приложения действия является дигидрооротатдегидрогеназа, необходимая для образования уридинмонофосфата, который, в свою очередь, играет важнейшую роль в пролиферации лимфоцитов и особенно выражен в активированных Т-лимфоцитах, которым придают важную роль в патогенезе РА.

Эффективность лефлуномида показана в контролируемых клинических испытаниях более чем у 1500 пациентов. Лечение лефлунонимидом оказывало значимое положительное действие на клинические (счет и количество припухших и болезненных суставов, утренняя скованность, уровень боли по визуальной аналоговой шкале) и лабораторные (СОЭ, С-реактивный белок) показатели и сопровождалось замедлением прогрессирования суставной деструкции. В целом по эффективности лефлунонимид не уступал метотрексату и несколько превосходил сульфасалазин. Частота прерывания лечения из-за отсутствия эффекта составила 17% на фоне

лечения лефлунонимидом и 24% на фоне лечения МТ, а из-за побочных эффектов — 23 и 10% соответственно.

Большой интерес представляют предварительные результаты изучения эффективности комбинированного лечения лефлунонимидом и МТ (Е. Л. Насонов). Эти препараты обладают принципиально разными молекулярными механизмами фармакологического действия. По данным открытого испытания, у 30 пациентов с активным РА, получавших МТ по 15 мг в неделю, добавление лефлуномида привело к уменьшению числа болезненных и припухших суставов.

Основными побочными эффектами лефлуномида являются желудочно-кишечные нарушения в виде боли в животе, тошноты, рвоты, диареи, которые имели место примерно в 15% случаев. У 2–13% пациентов отмечено увеличение активности печеночных аминотрансфераз, которое носит обратимый характер при снижении дозы или отмене препарата. Частота и тяжесть желудочно-кишечных осложнений были наиболее выраженными в первые 2 нед. приема препарата. Иногда наблюдались аллергические реакции и обратимая алопеция. На фоне лечения лефлунонимидом не отмечено значимых нарушений со стороны кроветворения (анемии, лейкопении, тромбоцитопении), функции почек, а также склонности к инфекционным заболеваниям, включая оппортунистические инфекции. Увеличения частоты злокачественных новообразований при лечении лефлунонимидом не отмечено, однако для подтверждения онкологической безопасности препарата требуются более длительные исследования.

Таким образом, лефлунонимид является новым эффективным препаратом, который был специально разработан для лечения РА. При монотерапии по эффективности и безопасности лефлунонимид не уступает МТ, признанному «золотым стандартом» фармакотерапии РА, и может рассматриваться как препарат первого ряда для лечения этого заболевания. Особый интерес представляет применение лефлуномида в комбинации с МТ.

Другим перспективным направлением иммуномодулирующей терапии РА является применение моноклональных антител к цитокинам

и антигенам различных лимфоцитов (CD4, CD5). Моноклональные антитела к ФНО — это одно из наиболее ярких достижений фармакотерапии воспалительных заболеваний человека конца XX в. (Е. Л. Насонов). Разработана принципиально новая группы лекарственных средств, которые получили название биологических агентов. В настоящее время к ним относят несколько полученных биотехнологическим путем препаратов: моноклональные антитела против определенных детерминант иммунокомпетентных клеток или провоспалительных цитокинов, рекомбинантные противовоспалительные цитокины и естественные ингибиторы цитокинов (растворимые рецепторы, антагонисты). Особый интерес вызывают антицитокиновые моноклональные антитела, высокая специфичность которых позволяет существенно снизить риск генерализованной иммуносупрессии, характерной для глюкокортикоидов и цитостатиков. Наиболее важной мишенью для антицитокиновой терапии моноклональными антителами является провоспалительный цитокин — ФНО- α , который имеет важное значение в патогенезе РА. Предполагается, что ингибирование ФНО- α с помощью моноклональных антител может оказать положительное влияние на течение иммунопатологического процесса в большей степени, чем общепринятые методы лечения, и быть эффективным даже у пациентов, устойчивых к предшествующей стандартной терапии.

Первыми моноклональными антителами к ФНО- α , разрешенными для лечения РА, являются химерные моноклональные антитела — *инфликсимаб* (ремикеид). Убедительные данные, свидетельствующие о высокой эффективности длительной комбинированной терапии инфликсимабом и МТ, были получены в международном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании ATTRACT (Anti-TNF- α Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy), в которое было включено около 430 больных с активным РА, несмотря на терапию МТ. Длительность исследования составила более года. Получены данные об очень быстром эффекте инфликсимаба, напоминающем действие пульс-терапии ГКС, независимо от активности заболевания. Улучшение состояния было до-

стигнуто у пациентов, страдающих тяжелым резистентным к патогенетической терапии РА (не менее чем тремя препаратами). Анализ рентгенологической динамики в конце исследования показал, что терапия инфликсимабом замедляет и даже приостанавливает прогрессирование суставной деструкции у большинства пациентов с РА. Наиболее частыми причинами прерывания лечения были одышка, крапивница и головная боль. Острые трансфузионные реакции в целом встречались редко и потребовали прерывания лечения менее чем у 2% пациентов.

Поскольку ФНО- α играет важную роль в противoinфекционном иммунитете, особое внимание было уделено частоте инфекционных осложнений. В целом они были зарегистрированы у 32% больных, получавших препарат. Развитие оппортунистических инфекций (гистоплазмоз, кокцидиомикоз, аспергиллез и туберкулез) наблюдается нечасто. Столь же редко описывали развитие лимфопролиферативных опухолей, частота которых на фоне лечения инфликсимабом сопоставима с таковой в популяции. Своеобразными побочными эффектами, выявленными при лечении инфликсимабом, были синтез антинуклеарного фактора или антител к ДНК и очень редко развитие аутоиммунного волчаночно-подобного синдрома. Результаты длительного (3 года) наблюдения свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между группами по количеству смертельных исходов и отдаленных побочных эффектов (злокачественные новообразования, тяжелые инфекции). Тем не менее анализ результатов применения инфликсимаба говорит о некотором нарастании частоты развития туберкулеза. Поэтому при назначении препарата необходимо очень тщательно обследовать больных в отношении латентной туберкулезной инфекции.

Таким образом, внедрение инфликсимаба открывает новые перспективы в лечении наиболее тяжелых форм воспалительных заболеваний человека, в первую очередь РА.

Физио- и гидротерапия играют важную роль в лечении РА, особенно в сохранении функции суставов и уменьшении боли.

Ревматизм. В основу современного лечения ревматизма в активной фазе положены

противострептококковая терапия пенициллином (1,5 млн ЕД) 7–10 дней, раннее сочетанное применение ГКС (преднизолон, преднизон, триамсинолон) в постепенно уменьшающихся дозах и НПВС (аспирин, индометацин, бутадион и т. д.). Начальные суточные дозы преднизона и преднизолона составляют обычно 20–25 мг, триамсинолона — 16–20 мг, дексаметазона — 3–3,5 мг. Первое уменьшение дозы проводят после достижения клинического улучшения, но не раньше, чем через неделю от начала лечения. В дальнейшем суточные дозы продолжают снижать (на полтаблетки препарата каждые 5–8 дней). Курсовые дозы преднизолона (преднизона) составляют обычно около 500–600 мг, триамсинолона — 400–500 мг, дексаметазона — 70–80 мг. Синдрома отмены кортикостероидных препаратов при ревматизме практически не бывает, в связи с чем при необходимости (внезапное развитие серьезных осложнений) даже высокую дозу можно резко уменьшить или отменить. Лучшим кортикостероидным препаратом для лечения ревматизма является преднизолон; в лечении больных с выраженной недостаточностью кровообращения определенное преимущество приобретает триамсинолон, в наименьшей степени задерживающий в организме натрий и воду. Больным с особенно высокой активностью ревматизма (панкардит, полисерозит и т. п.) начальную дозу препаратов увеличивают по сравнению с указанной на 50 % (30–35 мг преднизолона) или более.

НПВС применяют в постоянной, не снижающейся дозе в течение всего времени пребывания больного в стационаре и не менее месяца после выписки. Суточная доза аспирина составляет при этом 3–4 г, индометацина — 75–100 мг, вольтарена — 75 мг. При наличии противопоказаний к приему ГКС эти препараты с успехом используются в качестве единственного антиревматического средства. При таком назначении НПВС предпочтение в последние годы отдают индометацину или аспирину.

Необходимо помнить, что эффективность ГКС нарастает по мере увеличения активности патологического процесса, для салицилатов характерны обратные соотношения. Таким образом, при активности ревматизма I степени непо-

средственный эффект аспирина часто выше, чем преднизолона, при активности болезни II–III степени преднизолон значительно эффективнее аспирина. Индометацин не обнаруживает столь заметной зависимости от активности процесса. Этим объясняются преимущества комплексной кортикостероидно-салициловой терапии, которая оказывается универсальной по своей эффективности и при минимальной активности (за счет аспирина), и при более яркой выраженности процесса (за счет кортикостероидов).

У больных с затяжным и непрерывно рецидивирующим течением ревматизма рассмотренные методы лечения, как правило, малоэффективны или безрезультативны. Лучшим методом терапии в таких случаях является длительный (в течение года и более) прием хинолиновых препаратов: делагил по 0,25 г/сут или плаквенил по 0,2–0,4 г/сут под регулярным врачебным контролем. Эффект от применения этих средств проявляется не ранее чем через 3–6 нед., достигает максимума через 6 мес. С помощью хинолиновых препаратов удается устранить активность ревматического процесса у 70–75 % больных с наиболее торpidными и резистентными формами заболевания.

При особенно длительном (более года) назначении данных лекарств их доза может быть уменьшена на 50 %, а в летнее время возможны и перерывы в лечении.

Системная склеродермия (ССД) — заболевание соединительной ткани и мелких сосудов, протекающее чаще хронически с характерным поражением кожи, васоспастическими проявлениями в виде синдрома Рейно, а также поражением внутренних органов (легкие, сердце, пищевод, кишечник, почки и т. д.).

Наиболее известными патогенетическими звеньями заболевания являются избыточное фиброобразование и нарушения микроциркуляции.

Для лечения ССД применяют антифибротные, сосудистые, противовоспалительные средства.

Основным показанием к применению кортикостероидных гормонов является высокая активность склеродермического процесса, наличие иммунных сдвигов. В связи с лучшей переноси-

мостью и необходимостью длительного лечения ГКС предпочтительно назначать преднизолон по 20–40 мг/сут до достижения терапевтического эффекта, а затем дозу постепенно снижают до поддерживающей (5–10 мг/сут).

Среди антифиброзных средств препаратом выбора при ССД является D-пеницилламин, обладающий хелатирующими свойствами, препятствующий поперечному связыванию и созреванию коллагена, а следовательно, фибрилло- и фиброобразованию. D-пеницилламин оказывает слабое иммунодепрессивное и противовоспалительное действие, тормозит синтез макроглобулинов и др.

Препарат эффективен при сравнительно высоких дозировках (1,2–2 г/сут) и длительном применении (не менее года) под контролем состава крови и мочи. Пеницилламин показан при остром течении болезни с явлениями прогрессирующего генерализованного фиброза и подостром течении при быстро нарастающих индуративных изменениях кожи. Сочетание с ГКС увеличивает эффективность терапии и, уменьшая частоту побочных эффектов пеницилламина, позволяет проводить длительное лечение поддерживающими дозами препарата (300 мг/сут).

Появились новые препараты D-пеницилламина — бианодин и артамин, которые назначали больным с прогрессирующей (диффузной) ССД и другими заболеваниями склеродермической группы с выраженными индуративными изменениями. Оба препарата, воздействуя на процессы фиброобразования, обладают удовлетворительным терапевтическим эффектом при ССД.

Мадекассол — экстракт растения *Centella asiatica*, произрастающего в Южной Африке и на Мадагаскаре; содержит азиатиковую и мадекассоновую кислоты. Препарат ингибирует биосинтез коллагена и других компонентов соединительной ткани, стабилизирует лизосомные мембраны. Назначают препарат в таблетках (10 мг 3 раза в день) в течение 3–6 мес. или в виде мази на область язв в течение месяца. Предварительные результаты позволяют дать положительную оценку терапии этим препаратом, особенно в отношении воздействия на сосудисто-трофические изменения (дигитальные язвочки и др.) при ССД.

Хинолиновые препараты (делагил, плаквенил) применяют при любом течении ССД длительно и, как правило, в комбинации с другими средствами. При отсутствии противопоказаний и осложнений рекомендуется прием 0,25 г делагила или 0,4 г плаквенила в течение 2–3 лет с перерывом в летние месяцы, под контролем состояния крови и зрения. При синдроме Рейно у больных ССД хороший эффект оказывают антагонисты кальция, прежде всего нифедипин, при почечной гипертензии — каптоприл.

Кетансерин — селективный блокатор 5-НТ₂-рецепторов серотонина, обладающий антиспазмическим и дезагрегационным действием; он увеличивает деформируемость эритроцитов, улучшает кровоток. При первичном и вторичном синдроме Рейно кетансерин эффективен в дозе 80–120 мг/сут, а при артериальной гипертензии в более низких дозах (40–80 мг/сут) (Н. Г. Гусева).

Более отчетливый эффект в отношении сосудистой патологии был получен при исследовании вазапранта (альпростадила). Вазапрант содержит PGE₁ и обладает сосудорасширяющими свойствами, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Вазапрант может быть препаратом выбора при наличии выраженных сосудистых поражений у больных ССД и системными васкулитами, сопровождающимися ишемией, язвенно-некротическими изменениями и начальной гангреной конечностей.

Системная красная волчанка. СКВ — системное аутоиммунное заболевание, которое наблюдается преимущественно у женщин молодого возраста и чаще прогрессирует с поражением ряда органов. Заболевание связывают со снижением иммунной толерантности к собственным антигенам с продукцией множества аутоантител. Развивается воспаление, изменения соединительной ткани, генерализованное поражение сосудов.

Клинически СКВ характеризуется полиморфизмом клинической картины. Часто возникает поражение кожи: типичен эритематоз в виде бабочки на лице, но могут быть и разнообразные другие сыпи. Обычно оно сочетается с суставными проявлениями (полиартрит), лихорадкой или

субфебрилитетом, миалгией, лимфаденопатией, серозитами (плеврит, перикардит).

Возможно поражение легких (помимо плеврита, пневмония, альвеолит), сердца (миокардит различной тяжести вплоть до тяжелых аритмий и нарушений ритма и проводимости, эндокардит с появлением шумов и развитием порока в виде митральной недостаточности). Очень характерно поражение почек разной степени тяжести, иногда по типу подострого нефрита со злокачественной гипертензией и довольно часто с прогрессирующей почечной недостаточностью, что наряду с поражением ЦНС является наиболее тяжелым поражением при СКВ. Типичны изменения крови, прежде всего лейкопения, анемия, увеличение СОЭ. Течение болезни острое, подострое или хроническое многолетнее с обострениями.

Основным методом лечения СКВ являются ГКС, которые были применены в 1949 г. Р. Hench и соавт. у больных СКВ (вслед за РА) с поразительным эффектом, наступавшим почти сразу после назначения этих препаратов.

Е. М. Тареев высоко оценивал роль ГКС при СКВ, однако обращал внимание на сложность лечения ими, говоря о необходимости пройти между Сциллой и Харибдой, т. е. подавить активность болезни и в то же время избежать осложнений. Е. М. Тареев подчеркивал отсутствие воздействия ГКС на этиологию болезни, быстро возникающую зависимость от определенной дозы гормона, высокий риск побочных реакций.

Наибольшее значение имеет преднизолон, обладающий высокой терапевтической эффективностью и дающий наименьшее число побочных реакций. Введение фтора в молекулу преднизолона позволило создать новые ГКС (триамсинолон, дексаметазон, бетаметазон), которые используют при плохой переносимости преднизолона или его неэффективности в острую фазу СКВ. Дексаметазон быстрее, чем преднизолон, вызывает развитие синдрома Иценко—Кушинга, гирсутизма, диффузного остеопороза, артериальной гипертензии. При длительном лечении триамсинолоном у ряда больных развивается миастенический синдром. Триамсинолон показан при отеках и тучным больным, поскольку

препарат способен уменьшать отеки и не вызывает характерной для преднизолона прибавки массы тела.

Доза гормонов должна быть достаточной для подавления патологического процесса (подавляющая доза) — примерно 40–50 мг/сут преднизолона (по 15–20 мг при активности процесса I степени).

При высокой активности СКВ адекватной оказывается суточная доза преднизолона 1 мг/кг массы тела. При гломерулонефрите и острых церебральных нарушениях, гематологическом кризе суточная доза может быть и выше (до 80–100 мг). Практически всем больным ГКС назначают внутрь, так как они быстро и почти полностью всасываются в ЖКТ. Пероральный прием является наиболее эффективным путем введения ГКС. Кортикостероиды следует давать больным СКВ в течение многих лет, в основном пожизненно, переходя с высоких доз в фазу высокой активности к поддерживающим (7,5–5 мг) и сохраняя эту дозу даже в период клинической ремиссии. Лишь в редких случаях ГКС приходится вводить внутримышечно, увеличивая при этом дозу в 3–4 раза по сравнению с пероральной.

Новую эру в лечении СКВ открыла пульс-терапия — внутривенное введение 6-метилпреднизолона (солу-медрол) по 1 г в течение 3 дней. Метод оказался весьма эффективным у некурабельных ранее больных СКВ. Пульс-терапию проводят при активном люпус-нефрите, гематологическом кризе, острых нервно-психических расстройствах. Если в таких случаях диагноз СКВ не вызывает сомнений, не следует ждать, пока другая терапия окажется неэффективной. За годы применения пульс-терапии изменилась и методика ее проведения (М. М. Иванова). Не всегда достаточно классической пульс-терапии (1 г внутривенно в течение 3 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС). При активном люпус-нефрите проводили повторные курсы пульс-терапии солу-медролом ежемесячно в течение 3–6 мес. подряд. Предлагают также вводить не 1, а 2 г/сут 3 раза в неделю с последующим применением высоких доз ГКС внутрь (1–1,5 мг/кг преднизолона) в течение не менее 6 нед.

У части больных при недостаточной эффективности пульс-терапии в течение 3 дней вводят препарат по 250 мг/сут в течение еще 2–3 нед. Указанная тактика значительно повысила эффективность применения сверхвысоких доз ГКС при люпус-нефрите.

Пульс-терапия снижает содержание активаторов воспаления, высвобождение вазоактивных веществ и их повреждающее действие на ткань почки, улучшает функцию почек за счет влияния на физиологические факторы (улучшение почечного кровотока, снижение ОПСС). Стимулируя почечный кровоток, метилпреднизолон в ударных дозах предотвращает сладж-синдром в капиллярах клубочков, характерный для активного люпус-нефрита (Е. Л. Насонов).

Пульс-терапию ГКС следует индивидуализировать с учетом возраста, особенностей висцеральной патологии. Так, у больных старшего возраста при большой давности болезни, наличии артериальной гипертензии, поражения миокарда целесообразно внутривенное введение менее высоких доз метилпреднизолона (250–500 мг/сут) в течение 8–10 дней.

Лечение ГКС в максимальной дозе проводят до выраженного клинического эффекта (по данным клинико-лабораторных показателей). При уменьшении активности патологического процесса дозу гормональных препаратов осторожно начинают снижать: по 1 таблетке в неделю и с 8-й недели от момента снижения дозы по $1/2$ таблетки (2,5 мг через 1–3 мес. по показателям общего состояния и данным лабораторного исследования). Такое медленное снижение дозы при соблюдении принципа индивидуального подбора доз позволяет избежать синдрома отмены или снижения дозы.

Лечение ГКС нередко не удается отменить полностью, поэтому важно, чтобы поддерживающая доза была минимальной, необходимой для контроля за болезненным состоянием. Поддерживающая доза составляет обычно 5–10 мг препарата, но может быть и более высокой.

Несмотря на высокую эффективность ГКС при лечении СКВ, остается группа больных, у которых гормональная терапия не дает большого эффекта. Таким больным назначают иммунодепрессанты. Это прежде всего больные с вы-

сокой степенью активности болезни, особенно если у них вовлечены в процесс почки. Показанием к применению цитостатических иммунодепрессантов у больных СКВ являются: активный нефрит, генерализованный васкулит (поражение легких, ЦНС, язвенное поражение кожи), резистентность к ГКС или их плохая переносимость. Кроме того, показанием к использованию цитостатических средств являются состояния, которые требуют уменьшения подавляющей дозы ГКС из-за выраженного побочного действия или индивидуальных особенностей больного (конституциональное ожирение, подростковый возраст или климактерический период).

В настоящее время наиболее широко применяются циклофосфамид и азатиоприн, которые назначают в дозе 1–3 мг/кг массы тела (обычно от 100 до 200 мг/сут). Курс лечения иммунодепрессантами в стационаре 2–2,5 мес., затем дозу снижают до поддерживающей (50–100 мг/сут) и лечение продолжают в амбулаторных условиях при регулярном наблюдении в течение многих месяцев. Цитостатики при СКВ всегда применяют в сочетании с ГКС. Показана целесообразность комбинации цитостатических иммунодепрессантов (антиметаболитов и алкилирующих агентов). Так, эффективным при люпус-нефрите оказалось сочетание азатиоприна (100 мг внутрь ежедневно) и циклофосфана (1 г внутривенно 1 раз в 3 мес.). При активном нефрите, генерализованном васкулите высокоэффективна сочетанная пульс-терапия: 1 г циклофосфана и 1 г метилпреднизолона с последующим введением последнего в течение еще 2 дней. Циклофосфан затем применяют амбулаторно по 200 мг в неделю в течение 3–6 мес. в сочетании с преднизолоном по 20–25 мг/сут.

Ведущая роль в лечении тяжелых форм СКВ, особенно с поражением почек и нервной системы, принадлежит циклофосфамиду (М. М. Иванова). Внутривенное введение сверхвысоких доз препарата позволяет спасти жизнь, казалось бы, безнадежным больным. Особенно эффективным при поражении нервной системы оказалось длительное парентеральное лечение циклофосфамидом, когда после пульс-терапии больной продолжает получать его внутривенно в поддерживающих дозах в течение несколь-

ких лет. При развитии осложнений в результате иммунодепрессивной терапии (развитие бактериальной инфекции и выраженной цитопении: содержание лейкоцитов менее 2×10^3 /мкл, тромбоцитов менее 100×10^3 /мкл) требуется отмена препарата с одновременным увеличением дозы ГКС до 50–60 мг/сут, а иногда и более до восстановления исходных показателей крови.

Хинолиновые производные (делагил, плаквенил) назначают больным СКВ при стихании активности процесса и при доброкачественном течении хронической СКВ. В последние годы был более детально изучен механизм действия этих препаратов; показаны их противовоспалительный эффект, связанный с торможением выработки ИЛ-1 и ИЛ-6, иммуносупрессивное, антиагрегантное, гиполипидемическое действие. Последнее особенно важно для больных, длительно принимающих ГКС. Было подтверждено положение о практическом отсутствии офтальмологических осложнений даже при многолетнем применении плаквенила (гидроксихлорохин), если суточная доза не превышает оптимальную (600 мг). Весьма эффективно применение этих препаратов в комплексном лечении СКВ.

При I степени активности процесса эти препараты нередко являются основными лечебными средствами в сочетании с небольшой дозой (10–20 мг/сут) преднизолона. Назначают делагил по 0,25–0,5 г/сут в течение 10–14 дней, а затем по 0,25 г 1 раз в сутки (на ночь). Всего на курс расходуется 100 таблеток и более.

В последние годы при лечении больных СКВ, главным образом с поражением почек, применяют антикоагулянты, в частности гепарин. Он подавляет внутрисосудистую коагуляцию, играющую значительную роль в патогенезе волчаночного нефрита и реакции воспаления, уменьшает сосудистую проницаемость, угнетает активность комплемента, оказывает липолитическое и в больших дозах натриуретическое действие.

Гепарин вводят подкожно или внутримышечно по 5000 ЕД от 4 до 6 раз в сутки под контролем уровня антитромбина III в крови. Лечение гепарином проводят на фоне приема ГКС или цитостатических средств. Эффективность лечения нефрита повышается при сочетании гепари-

на с препаратами, препятствующими агрегации тромбоцитов, в первую очередь дипиридамолом (курантилом) в дозе 100–250 мг/сут. При стихании обострения можно рекомендовать продолжение поддерживающей терапии курантилом в комплексе с ГКС и цитостатиками.

НПВС — аспирин и особенно индометацин (метиндол, индоцид) — в основном применяются для лечения начальных подострых и хронических, преимущественно суставных, вариантов течения болезни, а также для поддерживающей терапии.

Перспективы лечения больных СКВ связаны с биологическими методами воздействия, методами иммунотерапии. Внутривенные иммуноглобулины способны ингибировать систему комплемента, подавлять синтез антител к ДНК, способствуя таким образом клинической ремиссии СКВ. Широкое применение этих препаратов пока не вошло в практику лечения заболевания.

По-видимому, оправдано применение рекомбинантных препаратов интерферона. Введение интерферонов (ежедневные инъекции в течение 3 нед., а затем дважды в неделю в течение 2 мес.) является достаточно эффективным дополнительным методом лечения в отдельных случаях СКВ, особенно при присоединении бактериальной или вирусной инфекции. Эффективны лишь длительные курсы — 3–6 мес. и более.

Для лечения СКВ стали применять плазмаферез (замена плазмы больного донорской) и гемосорбцию, особенно у больных с торпидным течением СКВ, резистентностью к предшествующей терапии. Плазмаферез и гемосорбция позволяют снизить активность болезни за счет интенсивного воздействия на иммунопатологический процесс и удаления из крови биологически активных веществ — медиаторов воспаления, циркулирующих иммунных комплексов, криопреципитатов, различных антител и др. Механическое очищение помогает разгрузить систему мононуклеаров, стимулируя эндогенный фагоцитоз новых комплексов, что в итоге уменьшает степень органических повреждений.

Наблюдался поразительный эффект у крайне тяжелой категории больных СКВ (быстро прогрессирующий нефрит, генерализованный

васкулит) при чередовании плазмафереза или гемосорбции с пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфаном. Процедуры проводили дважды в неделю на протяжении 3 нед. (М. М. Иванова).

В лечении волчаночного нефрита в стадии терминальной ХПН используется гемодиализ и трансплантация почек.

Новое направление в лечении СКВ связано с применением синтетического морфолиноэтилового эфира — мофетила микофенолата (Е. Л. Насонов). Препарат представляет собой пролекарство микофеноловой кислоты, которая обладает мощной иммуносупрессивной активностью. Микофеноловая кислота является конкурентным обратимым ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы, катализирующей конверсию инозинмонофосфата в ксантинмонофосфат — предшественник гуаниновых нуклеотидов. Инактивация этого фермента приводит к снижению образования гуанозинмонофосфата, гуанозинтрифосфата и дезоксигуанозинтрифосфата. Это, в свою очередь, вызывает подавление активности нескольких ферментов (5-фосфорибозил-1-пирофосфат редуктазы и рибонуклеотидредуктазы), необходимых для образования субстратов для ДНК-полимеразы. Иммуносупрессивная активность микофеноловой кислоты была продемонстрирована в серии экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*. В очень низких (нмоль) концентрациях она подавляет пролиферацию стимулированных митогенами В- и Т-лимфоцитов периферической крови человека, ингибирует синтез антител у экспериментальных животных и человека, снижает экспрессию молекул адгезии (за счет нарушения гликозилирования белков). Кроме того, микофеноловая кислота подавляет пролиферацию мезангиальных клеток почек экспериментальных животных и человека. По данным экспериментальных исследований, введение мофетила микофенолата снижает тяжесть поражения почек (в том числе выраженность протеинурии, склероза клубочков, интерстициальной инфильтрации макрофагами и Т-лимфоцитами) у частично нефрэктомированных крыс и уменьшает скорость прогрессирования и тяжесть поражения почек у мышей с волчаночноподобными заболеваниями.

В настоящее время эффективность мофетила микофенолата изучена в нескольких открытых и контролируемых исследованиях у больных с рефрактерным к циклофосфамиду волчаночным нефритом. Лечение мофетила микофенолатом приводит к снижению или стабилизации сывороточного уровня креатинина и протеинурии. У некоторых пациентов наблюдались нормализация уровней С3-компонента комплемента и антител к ДНК, снижение активности СКВ (по SLAM), стероидсберегающий эффект. Особый интерес представляют результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором сравнивалась эффективность мофетила микофенолата (по 1 г 2 раза в сутки в течение 6 мес., а затем 0,5 г/сут в течение 6 мес.) и циклофосфамида (2,5 мг/кг/сут в течение 6 мес.), который затем был заменен азатиоприном (1,5 мг/кг/сут). В исследование было включено 42 пациента с диффузным пролиферативным волчаночным нефритом (IV класс ВОЗ). Все больные получали преднизолон в стандартной дозе. В сравниваемых группах не отмечено существенных различий по частоте полной (мофетила микофенолат — 81%, циклофосфамид — 76%) и частичной (14 и 14% соответственно) ремиссий и обострений (15 и 10%). Частота инфекционных осложнений в группе циклофосфамида была выше, чем в группе мофетила микофенолата.

Наряду с СКВ имеются данные об эффективности мофетила микофенолата при других системных ревматических заболеваниях: РА, системные некротизирующие васкулиты, связанные с гиперпродукцией антинейтрофильных цитоплазматических антител, артериит Такаясу, ССД, дерматомиозит, а также при многих других аутоиммунных заболеваниях (псориаз, пузырчатка, аутоиммунная гемолитическая анемия, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, и др.).

Дерматомиозит. Дерматомиозит относится к группе диффузных болезней соединительной ткани, характеризуется системным поражением скелетной мускулатуры с одновременным вовлечением в процесс кожи. При отсутствии кожного синдрома используется термин «полимиозит».

Проявления болезни включают в себя проксимальную мышечную слабость, а также характерную кожную сыпь, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) и других ферментов в сыворотке. Наряду с поражением скелетной мускулатуры нередко встречаются системные проявления: артрит, феномен Рейно, васкулит, интерстициальный легочный фиброз, поражение миокарда и др. Важной особенностью является частое сочетание с другими диффузными болезнями соединительной ткани, а также гиперпродукция широкого спектра аутоантител, реагирующих с цитоплазматическими белками и нуклеиновыми кислотами, которые принимают участие в синтезе белка. Эти антитела редко выявляют при других аутоиммунных заболеваниях и рассматривают как миозит-специфические. В недавних исследованиях было показано, что дерматомиозит можно разделить на несколько клинико-иммунологических подтипов, развитие которых часто ассоциируется с синтезом определенных миозит-специфических антител.

Различают первичный идиопатический и вторичный паранеопластический дерматомиозит. Течение болезни волнообразное, с периодическими обострениями и ремиссиями. Выделяются три основные формы дерматомиозита: острая, подострая, хроническая.

При остром и подостром течении дерматомиозита показано как можно раннее назначение ГКС, предпочтительно преднизолона, как правило, в больших дозах. При остром течении назначают по 80–100 мг/сут, при подостром — 60 мг/сут. Эти дозы применяют до достижения терапевтического эффекта (улучшение общего состояния, глотания, увеличение объема движения и т. д.). Затем индивидуально для каждого больного очень медленно снижают дозу преднизолона (на $1/2$, а затем на $1/4$ таблетки) до поддерживающей, которая составляет не более 20 мг/сут. Преднизолон в такой дозе больные принимают в течение длительного времени.

Уменьшение дозы ГКС следует начинать лишь при достижении клинико-лабораторной ремиссии, но не раньше, чем через 4–6 нед. от начала лечения. Под клинической ремиссией подразумевается нормализация (или значительное увеличение) мышечной силы и функциональной

способности больного, а под лабораторной — снижение активности КФК до нормальных значений. К сожалению, прямая корреляция между этими параметрами нередко отсутствует. Не ранее чем через год приема поддерживающей дозы при стойком отсутствии клинико-лабораторных показателей активности болезни целесообразно постепенно (по $1/4$ таблетки за 30 дней) поддерживающую дозу уменьшать. Возможны полная отмена препарата в период глубокой клинической ремиссии и, наоборот, увеличение дозы при обострении болезни и стрессовых ситуациях. Не следует отменять ГКС весной, когда наблюдается астения, от которой трудно отличить слабость, обусловленную дерматомиозитом.

При хронической форме заболевания используется преднизолон в дозе 30–40 мг/сут с длительным приемом поддерживающих доз препарата. Тактика отмены преднизолона такая же, как и при подостром течении болезни.

Триамсинолон для лечения дерматомиозита не применяют, так как он вызывает мышечную слабость. Нецелесообразно назначение ГКС в стадии миофиброза и атрофии мышц.

Ответ на ГКС в адекватной дозе удается достичь у 75–90% больных. Анализ результатов лечения показывает, что у больных, получавших в начале болезни ГКС в высокой дозе (не менее 50 мг/сут), выживаемость достоверно выше, чем у больных, принимавших малые или средние дозы либо вообще не леченных ГКС. Минимальная эффективная доза преднизолона составляет около 1 мг/кг как для взрослых, так и детей. Причем, чем раньше начато лечение, тем более вероятно, что оно будет эффективным. В первые недели ГКС следует назначать в несколько приемов, а затем переводить больного на однократный прием всей дозы в утренние часы.

Отсутствие хотя бы минимальной динамики клинических и лабораторных показателей на фоне приема преднизолона (1 мг/кг) в течение 4 нед. является основанием для увеличения дозы препарата. Увеличивать дозу ГКС следует постепенно (по 0,25 мг/кг), оценивая клиническую и лабораторную эффективность в течение 2–3 нед., максимальная доза преднизолона при длительном пероральном приеме составляет 2 мг/кг. В случае отсутствия эффекта в течение

Таблица 11.14

Схема ведения больных дерматомиозитом (Насонов Е. Л. и др.)

I этап	Преднизолон (ПЗ) не менее 1 мг/кг 1–2 мес. в несколько приемов		Неполная нормализация мышечной силы, увеличение КФК Преднизолон 1,5–2 мг/кг (1–2 мес.)
II этап	Нормализация мышечной силы и КФК Ремиссия (3–9 мес.): – перевести на однократный прием ПЗ в утренние часы – альтернирующий прием ПЗ? – медленное снижение дозы ПЗ	Неполная нормализация мышечной силы	
		КФК в норме Стероидная миопатия?	КФК повышена Добавить МТ (7,5–25 мг/нед.) внутрь (1–2 мес.)
III этап	Ремиссия (9–24 мес.): – постепенно отменить ПЗ – исследовать КФК каждые 3 мес.		МТ (0,5–0,8 мг/кг/нед. внутривенно)
		Нормализация мышечной силы, КФК в норме	Неполная нормализация мышечной силы, КФК повышена, осложнения
		Постепенно отменить цитостатик(и)	Комбинированная цитотоксическая терапия Экспериментальная терапия Эффект отсутствует Резистентная форма, плохой прогноз

4 нед. следует еще раз обсудить правильность диагноза (табл. 11.14).

Хорошие результаты пульс-терапии метилпреднизолоном зарегистрированы при ювенильном дерматомиозите.

При отсутствии клинического эффекта при лечении гормонами в остром течении болезни, а также при невозможности применять их используют иммунодепрессанты: азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат. Азатиоприн или циклофосфамид назначают по 1–3 мг/кг массы тела в течение 2–6 мес. и более. Наиболее предпочтителен для лечения дерматомиозита МТ, назначаемый в начале лечения по 10 мг/сут, поддерживающая доза его составляет 5 мг/сут в течение нескольких месяцев. При сочетании с ГКС показаны меньшие дозы и более короткие курсы лечения.

Метотрексат обладает наименьшим спектром побочных эффектов и канцерогенностью среди цитотоксических препаратов. На второе место можно поставить азатиоприн, в то время как назначать алкилирующие агенты (циклофосфан, хлорбутин) целесообразно только при неэффективности терапии метотрексатом и азатиоприном.

Эффективность МТ варьирует от 50 до 75% и не зависит от пути его введения (перорально

или внутривенно). Внутримышечное введение МТ не рекомендуется, так как оно может индуцировать повышение активности КФК и тем самым затруднить оценку эффективности лечения. Доза МТ при пероральном приеме составляет от 7,5 мг до 25–30 мг в неделю. Лечение следует начинать с небольшой дозы, постепенно увеличивая ее (по 0,25 мг/нед.) до оптимальной. У больных, плохо переносящих пероральный прием, МТ можно вводить внутривенно. Внутривенное введение рекомендуется начинать с 0,2 мг/кг в неделю, увеличивая дозу по 0,2 мг/кг через каждые 7 дней. При повышении дозы МТ токсичность оценивают через 6 дней после приема препарата, а при достижении общей дозы 1,5 г показана биопсия печени. Как и при лечении ГКС, дозу МТ следует снижать постепенно под контролем клинических показателей и активности КФК. Рекомендуют две схемы отмены МТ: по $\frac{1}{4}$ еженедельной дозы или путем увеличения интервала между приемами препарата (вначале до 2 нед., затем до 4 нед.). Имеются данные об определенных преимуществах МТ по сравнению с азатиоприном, которые заключаются в более быстром развитии стероидсберегающего эффекта.

На азатиоприн в обычной дозе (2–3 мг/кг) отвечают около $\frac{1}{3}$ больных, резистентных к ГКС,

а стероидсберегающее действие отмечается в 50% случаев, что несколько хуже, чем при лечении МТ. Максимальный клинико-лабораторный эффект азатиоприна проявляется только через 6–9 мес. Поддерживающая доза препарата составляет 50 мг/сут; дозу снижают по 25 мг по той же схеме, что и МТ.

Новым в терапии дерматомиозита является использование циклоспорина. Уникальное действие циклоспорина на систему иммунитета, имеющее непосредственное отношение к влиянию на иммунопатологические процессы, которые лежат в основе мышечной патологии, позволяет предположить, что применение этого препарата поможет решить многие проблемы фармакотерапии этой патологии.

Внутривенное введение высоких доз иммуноглобулина рассматривается как один из перспективных методов лечения широкого спектра аутоиммунных заболеваний человека. Применяют две схемы введения иммуноглобулина: по 1 г/кг в течение 2 дней и по 0,5 г/кг в течение 4 дней ежемесячно. Общая продолжительность лечения — 3–4 мес. Клиническое улучшение развивалось между 15-м и 30-м днем после введения иммуноглобулина, что совпало со снижением активности КФК на 50% и более и даже полной ее нормализацией. После 2–3 курсов отмечалось значительное улучшение, которое позволяло начать снижение дозы ГКС. Побочные эффекты терапии были легкими, в основном диспептические явления и головная боль. Лечение внутривенным иммуноглобулином дает достаточно кратковременный эффект, длящийся около 3 мес., что требует повторного введения препарата.

Сведения об эффективности экстракорпоральных процедур у больных дерматомиозитом противоречивы.

Антималарийные препараты (делагил, плаквенил) не имеют существенного значения в лечении мышечного синдрома и других системных проявлений дерматомиозита. Однако имеются данные об их эффективности в отношении поражения кожи при этом заболевании.

Больным дерматомиозитом следует избегать воздействий, провоцирующих обострение

болезни: простуда, инсоляция, инфекции, травмы, беременность, особенно аборт, психические потрясения.

Лечение ГКС паранеопластического дерматомиозита (полимиозита) в дозе 40–80 мг/сут может улучшить состояние больных, но эффект кратковременный. Течение паранеопластических дерматомиозитов определяется прежде всего опухолью, и это следует учитывать при лечении таких больных.

Узелковый полиартериит и другие системные васкулиты. Выделяют ряд заболеваний, в основе которых лежит иммуновоспалительное поражение сосудов. Среди них необходимо отметить в качестве наиболее распространенных и изученных узелковый полиартериит и близкие ему гранулематоз Вегенера и микроскопический полиартериит, а также геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха).

Достигнут определенный прогресс в изучении этиологии системных васкулитов. Доказана роль вируса гепатита В в возникновении классического узелкового полиартериита. Обсуждается этиологическое значение и других вирусов: гепатита С, Эпштейна—Барр, иммунодефицита человека. Установлено хроническое инфицирование парвовирусом В19 при узелковом полиартериите, гранулематозе Вегенера, болезни Шенлейна—Геноха. Значительная роль отводится лекарственной (пищевой) аллергии при астматическом узелковом полиартериите, болезни Шенлейна—Геноха. Клинические наблюдения подтверждают возможность излечения паранеопластического геморрагического васкулита после удаления опухоли. Проведение специфической антибактериальной, противопаразитарной терапии инфекционных заболеваний, осложнившихся геморрагическим васкулитом, как правило, приводит к выздоровлению больных. Санация очагов хронической инфекции может вызвать ремиссию болезни Шенлейна—Геноха. Меньше придают значения лекарственному происхождению узелкового полиартериита.

Патогенез васкулитов различен. Преимущественно иммунокомплексный механизм повреждения сосудов лежит в основе болезни Шенлейна—Геноха — отложение депозитов IgA в стенке

сосудов и мезангии клубочков с развитием иммунокомплексного мезангиального гломерулонефрита.

Выделяют неиммунокомплексные васкулиты, ассоциированные с образованием антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). К ним относятся гранулематоз Вегенера, микроскопический полиартериит и астматический вариант узелкового полиартериита. Участие АНЦА в патогенезе системных васкулитов предполагается на основании повышения уровня их в сыворотке крови до развития клинического обострения. В патогенезе системных васкулитов придают значение повреждению эндотелиальных клеток в ответ на воздействие АНЦА-активированных нейтрофилов.

Узелковый полиартериит (некротический ангиит, панартериит) характеризуется острым, подострым или хроническим течением с преимущественным поражением мелких и средних артерий мышечного типа. В полиморфной клинической картине заболевания наиболее распространены почечно-висцеральный или почечно-полиневритический, астматический, тромбангиитический варианты, периферическая форма болезни и моноорганный или изолированный вариант узелкового полиартериита.

Выделяют (Е. Н. Семенкова) следующие подходы к патогенетическому лечению системных васкулитов:

- неспецифическая иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды, цитостатики, плазмаферез);
- противовирусная и антибактериальная терапия;
- препараты, селективно подавляющие отдельные иммунные механизмы воспаления (моноклональные антитела, донорский иммуноглобулин, колхицин);
- средства, влияющие на реологические свойства крови.

ГКС являются важным элементом лечения системных васкулитов. Противовоспалительное действие их зависит от влияния на повышенную проницаемость капилляров. Блокируя синтез цитокинов, они угнетают миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, уменьшают синтез простагландинов. Иммунодепрессивное действие

ГКС характеризуется подавлением Т-лимфоцитов и уменьшением количества циркулирующих моноцитов, участвующих в развитии клеточных иммунных реакций.

При узелковом полиартериите ГКС целесообразно назначать в высоких дозах (1 мг/кг) в ранние сроки болезни до формирования тяжелой артериальной гипертензии и нефропатии с почечной недостаточностью. Общая продолжительность лечения ГКС зависит от полученного результата.

Подразделение на клинические варианты имеет практическое значение для выбора лечения. При почечно-висцеральном варианте (или почечно-полиневритическом) в связи с высокой артериальной гипертензией лечение высокими дозами ГКС нежелательно. При недостаточном эффекте ГКС присоединяют иммунодепрессанты или противовирусные препараты (при наличии репликации вируса гепатита В). Сравнение эффективности различных цитостатиков при узелковом полиартериите не выявило их особых преимуществ. Циклофосфамид дает возможность лучше контролировать течение узелкового полиартериита, но не влияет на выживаемость. Пульс-терапию циклофосфамидом проводят чаще при фульминантном течении узелкового полиартериита и быстро прогрессирующем гломерулонефрите.

Чаще показана комбинированная терапия небольшими дозами кортикостероидных препаратов (преднизолон 10–15 мг/сут) и иммунодепрессантами. Применяют азатиоприн в дозе 150–200 мг/сут. В тяжелых случаях возможно сочетание двух различных иммунодепрессантов. Поддерживающие дозы преднизолона составляют 5–10 мг/сут, а иммунодепрессантов (азатиоприн) — 50–100 мг/сут. При лечении иммунодепрессантами не следует забывать о возможных побочных реакциях (цитопения, инфекционные осложнения) и принимать соответствующие профилактические меры.

Репликация вируса гепатита В и поражение печени встречаются достаточно часто у больных узелковым полиартериитом. Учитывая возможность прогрессирования васкулита и гепатита, лечение цитостатиками таким больным не по-

казано. Предложено сочетанное лечение ГКС и противовирусными препаратами. Используются человеческий лейкоцитарный интерферон и лейкоинтерферон у больных узелковым полиартериитом (Е. Н. Семенкова). Такое лечение предусматривает сочетание двух механизмов действия: подавление репродукции вируса интерфероном и иммуностимулирующий эффект лейкоинтерферона. Первый опыт противовирусного лечения узелкового полиартериита оказался обнадеживающим. К другим методам лечения узелкового полиартериита с инфекцией гепатита относится плазмаферез, особенно при быстро прогрессирующем гломерулонефрите.

Лечение узелкового полиартериита должно быть длительным. Профилактика заболевания и его обострений в основном состоит из предотвращения лекарственной непереносимости, развития болезни после инфекции и введения чужеродных сывороток. Противопоказаны переливания крови, плазмы и их заменителей, физиотерапевтические процедуры.

При гранулематозе Вегенера решающим остается применение циклофосфамида и других цитостатиков.

Механизмами действия цитостатиков являются подавление синтеза нуклеиновых кислот, депрессия клеточного и гуморального иммунитета, снижение образования аутоантител. Основным методом лечения гранулематоза Вегенера является сочетанное применение циклофосфамида (2 мг/кг) и ГКС (1 мг/кг преднизолона). Из-за возможности рецидива лечение циклофосфамидом следует продолжать не менее 2–3 лет, а ГКС можно отменить через 12–24 мес. Пульс-терапия циклофосфамидом целесообразна при быстро прогрессирующих формах болезни, однако более эффективным следует считать сочетанное применение пульс-терапии и прием препаратов внутрь. Дополнительно назначают сеансы плазмафереза.

МТ считают альтернативой классической терапии (циклофосфамид + ГКС) у пациентов с рецидивами гранулематоза Вегенера без тяжелого поражения легких и почек или при непереносимости циклофосфамида. Ежедневный прием 20 мг МТ в сочетании с ГКС приводил к значительному улучшению.

Установлена эффективность циклоспорина при гранулематозе Вегенера.

Предполагалась роль инфекционного фактора в развитии гиперпродукции АНЦА при гранулематозе Вегенера. Клинические данные, подтверждающие связь гранулематоза Вегенера с инфекцией, послужили предпосылкой к применению ко-тримоксазола (бисептол) при локальных формах болезни.

Человеческий донорский поливалентный иммуноглобулин с успехом использовали в лечении системных васкулитов, в том числе гранулематоза Вегенера.

При геморрагическом васкулите используется специальная олигоантигенная диета с употреблением наименее аллергенных продуктов (с проведением провокационных проб для выявления алиментарных аллергенов).

Фармакотерапия болезни Шенлейн—Геноха разработана в меньшей степени по сравнению с терапией узелкового полиартериита или гранулематоза Вегенера. В лечении изолированных кожных или кожно-суставных форм болезни Шенлейна—Геноха эффективно сочетанное применение дапсона и пентоксифиллина. Дапсон, препарат сульфонового ряда, применяется длительно в дозе 100–200 мг/сут, оказывает противовоспалительное действие, ингибируя адгезию нейтрофилов к интиме сосудов микроциркуляторного русла и к фиксированным на базальных мембранах IgA и IgG. Одновременное применение пентоксифиллина (трентал) в дозе 1–1,2 г/сут повышает эффективность лечения за счет супрессии хемотаксического действия компонентов комплемента (C5a) и форболовых эфиров вследствие подавления выработки ФНО лимфоцитами. При хроническом течении кожно-суставной формы возможно применение колхицина (1,2–2 мг/сут), также угнетающего хемотаксис нейтрофилов и стабилизирующего лизосомные мембраны. Использование ГКС и/или иммуносупрессантов при болезни Шенлейна—Геноха без висцеральных поражений нецелесообразно, так как тяжесть побочных эффектов при их длительном применении превосходит тяжесть проявлений самого заболевания. Тяжелые абдоминальные формы болезни, напротив, рассматриваются как одно из основ-

ных показаний к назначению преднизолона, который дает в таких случаях выраженный эффект. Раннее применение преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут в течение 2 нед. при абдоминальных формах болезни Шенлейна—Геноха в педиатрической практике предотвращало в дальнейшем развитие поражения почек. Имеются сообщения о высокой эффективности концентрата фактора XIII (фибринстабилизирующего) свертывающей системы крови в лечении больных геморрагическим васкулитом с тяжелым поражением ЖКТ. Применение концентрата фактора XIII в виде повторных внутривенных инфузий контролировало течение наиболее тяжелых абдоминальных форм болезни Шенлейна—Геноха. По-видимому, тот же механизм заместительной терапии лежит в основе действия обменных переливаний плазмы при выраженном геморрагическом синдроме.

Основой терапии поражения почек при болезни Шенлейна—Геноха, как и при брайтовом нефрите, остаются ГКС и иммунодепрессанты. Среди последних предпочтение обычно отдают циклофосфамиду. При тяжелом нефротическом, смешанном и быстро прогрессирующем нефрите может использоваться 4-компонентная схема — ГКС, иммунодепрессанты, антикоагулянты (гепарин, варфарин и др.) и антиагреганты — в сочетании с сеансами плазмафереза. Глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты обычно вводят внутривенно в больших дозах (пульс-терапия). Делаются попытки фармакологического торможения прогрессирования нефропатий в рамках болезни Шенлейна—Геноха с использованием ИАПФ каптоприла, который, по-видимому, помимо гемодинамического эффекта оказывает сложное иммуномодулирующее действие.

Лечение системных васкулитов предусматривает проведение симптоматической терапии, постоянный врачебный контроль. Смертность при системных васкулитах может быть связана с лечением. Встречаются инфекции, метаболические осложнения, опухоли.

Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева) протекает не только с поражением позвоночника, но и сопровождается такими синдромами, как сакроилеит, периферический

артрит, иридоциклит, кардит. Именно сакроилеит — наиболее яркое проявление заболевания. При болезни Бехтерева не обнаруживают ревматоидный фактор (в отличие от РА) и часто выявляют HLA-B27.

Среди НПВС для фармакотерапии этого заболевания наиболее широкое распространение имеют бутадиион и индометацин. Важным свойством бутадииона является снятие боли и скованности в движении. Это достигается применением суточной дозы 400–600 мг, а иногда 900 мг. Следует подчеркнуть, что увеличение суточной дозы до 900 мг не меняет максимальной концентрации бутадииона в крови, которая достигается через 2 ч после приема препарата. В острых и подострых случаях рекомендуется прием 600–800 мг/сут с постепенным уменьшением дозы препарата до 100–200 мг/сут по мере улучшения состояния больного.

При применении индометацина начинают лечение с довольно больших доз препарата — 100–150 мг/сут — до достижения эффекта (уменьшение болевого синдрома, скованности), затем переходят на поддерживающую дозу. Индометацин высокоэффективен при сочетании с бутадиионом, особенно при наличии поражений тазобедренных суставов. Следует остерегаться побочных действий индометацина (головная боль, головокружения, шум в ушах, диспептические расстройства, язвообразование, аллергический дерматит).

ГКС применяют при висцеральных и других поражениях (в том числе глаз) и упорном прогрессировании заболевания.

Подагра характеризуется нарушением обмена пуринов, повышением содержания мочевой кислоты в крови, отложением кристаллов ее в суставах и околосуставных тканях, формированием острого рецидивирующего и хронического артрита. Типично также образование уратных камней в почках и развитие прогрессирующей интерстициальной нефропатии с артериальной гипертензией.

Лечение подагры в связи с этим включает несколько принципиально разных подходов:

1. Применение обезболивающих и противовоспалительных средств при обострении артритов (индометацин, бутадиион, колхицин).

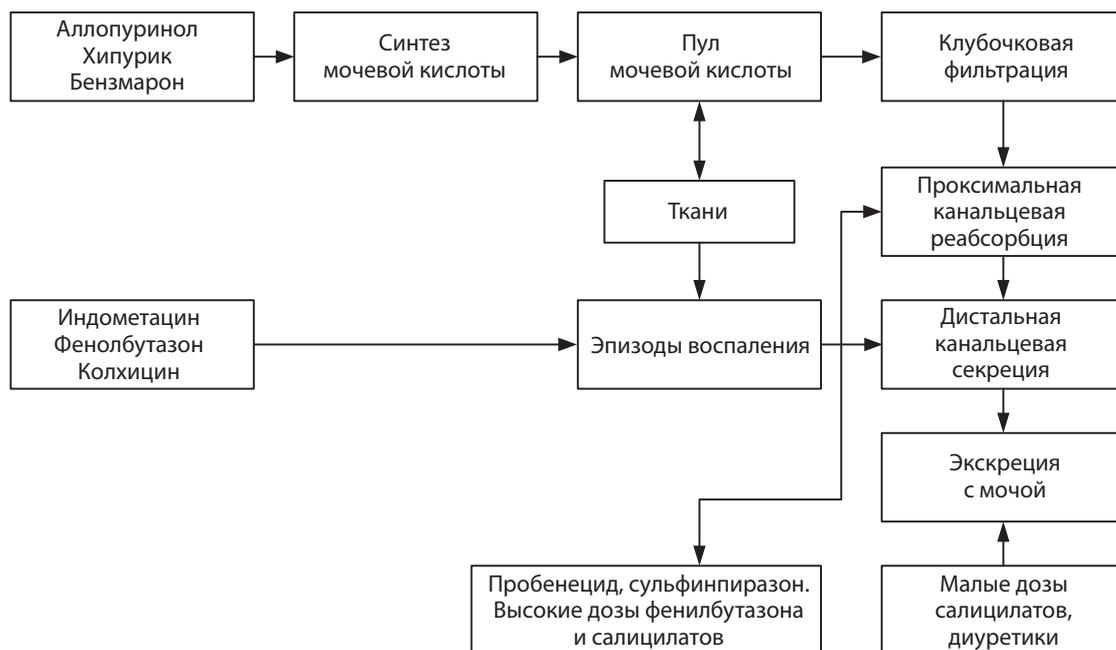


Рис. 11.3. Фармакологическая регуляция обмена мочевой кислоты

2. Применение средств, усиливающих выделение мочевой кислоты (пробенецид, сульфипиразон).
3. Применение средств, тормозящих синтез мочевой кислоты (аллопуринол) (рис. 11.3).

Для лечения острого или обострения хронического артрита, помимо НПВС, производных пиразолона и индометацина, применяют также колхицин и колхамин в средних дозах.

Кристаллы мочевой кислоты фагоцитируются в суставах нейтрофилами и приводят к их разрушению с высвобождением лизосомных ферментов, которые являются медиаторами острого подагрического воспаления.

Колхицин и *колхамин* стабилизируют мембраны лизосом, подавляют их способность к хемотаксису и фагоцитозу, что в итоге приводит к уменьшению высвобождения повреждающих ферментов. Кроме того, они оказывают антимитотическое действие на нейтрофилы, что также снижает интенсивность воспалительного процесса. При этом важное значение имеет также уменьшение продукции молочной кислоты, что предупреждает сдвиг рН в тканевой жидкости и ограничивает тем самым кристаллизацию мочевой кислоты. Стабилизирующее действие

колхицина на мембраны лизосом нейтрофилов является основой его лечебного эффекта при так называемой периодической болезни (семейная средиземноморская лихорадка), протекающей с приступами полисерозита (перитонита, плеврита) с артритом. Колхицин хорошо всасывается в кишечнике, частично метаболизируется в печени и частично выделяется в неизменном виде с желчью. $T_{1/2}$ препарата составляет около 20 мин.

При остром приступе подагрического артрита назначают по 0,5–1 мг колхицина каждые 2 ч. Общая доза его в течение суток не должна превышать 6 мг. Значительное улучшение достигается в течение первых 12 ч после приема препарата. Однако введение достаточно большой дозы почти у $1/3$ больных приводит к побочным действиям, прежде всего в виде гастроэнтерита с болью в животе, рвотой, диареей. Реже возникают протеинурия, цитопении, паралич мышц.

Возможно внутривенное введение колхицина в дозе 2–3 мг, которое весьма эффективно и позволяет избежать желудочно-кишечных расстройств. Для профилактики обострений подагры используют колхицин в дозе 0,5–1 мг/сут длительно.

НПВС для купирования приступа подагры применяют в больших дозах. Разовая доза индометацина составляет 75 мг, затем принимают по 50 мг каждые 6 ч, со 2-го дня — по 50 мг 3 раза в сутки с дальнейшим уменьшением дозы. Столь же эффективны бутадиион и вольтарен. Иногда наблюдается избирательная более высокая чувствительность подагрического артрита к одному НПВС.

При длительном лечении больных подагрой необходимо устранить ряд факторов, способствующих развитию гиперурикемии. Следует ограничить употребление больным продуктов, богатых пуринами (мясо, рыба, печень, бобы), желательно снизить избыточную массу тела больного. Ожирение закономерно сочетается с гиперпродукцией уратов и снижением их экскреции почками. Алкоголь и молочная кислота, являющаяся конечным продуктом его метаболизма, замедляют выделение мочевой кислоты. Ее выделение улучшается при увеличении диуреза до 1500 мл/сут и более. Следует иметь в виду, что многие больные подагрой страдают артериальной гипертензией, а прием в связи с этим гипотиазида способствует повышению в крови уровня мочевой кислоты. Однако нередко, несмотря на коррекцию указанных факторов, сохраняется гиперурикемия, требующая медикаментозного лечения.

Предполагают, что при выведении из организма за сутки 600 мг (3,6 ммоль) и более мочевой кислоты подагра развивается за счет гиперпродукции уратов, а при выведении 300 мг (1,8 ммоль) и менее — за счет недостаточной экскреции ее почками. Возможно сочетанное действие обоих факторов. По-видимому, при слабом выделении мочевой кислоты целесообразно назначать преимущественно урикозурические средства — пробенецид и сульфинпиразон.

Пробенецид (бенемид) уменьшает реабсорбцию уратов, в меньшей степени влияет на их секрецию. Он хорошо абсорбируется в кишечнике и частично выделяется в неизменном виде с мочой. Его $T_{1/2}$ составляет около 8 ч. Для предупреждения подагры препарат назначают по 0,5 г/сут в течение 1-й недели с дальнейшим увеличением дозы до 1–2 г/сут. Содержание мочевой кислоты в крови сначала быстро падает, затем несколько приближается к исходному

уровню. Во избежание образования кристаллов и камней в моче необходимо увеличить количество выпиваемой за день жидкости до 3 л и стремиться к ощелачиванию мочи с помощью натрия бикарбоната. Препарат не следует применять при пониженном функциональном состоянии почек.

Сульфинпиразон (антуран) приближается по строению к бутадииону. Оказывает урикозурическое и ощелачивающее мочу действие. Необходимо одновременно с его приемом увеличивать количество выпиваемой жидкости. Сульфинпиразон быстро и хорошо всасывается в ЖКТ. Максимум концентрации в плазме наблюдается через 1–2 ч, $T_{1/2}$ составляет 2–4 ч. В крови на 98% находится в связи с белком. В печени образуются гидроксильные метаболиты, которые обладают также урикозурическими свойствами. После приема одной дозы через 4 ч 85% выделяются с мочой и 10% — с калом. С мочой экскретируется 50% неизмененного препарата, 9% гидроксильных и 3% сульфометаболитов, 30% в виде глюкуронидов. При хронической почечной недостаточности наблюдается удлинение $T_{1/2}$.

Пробенецид, аспирин и другие салицилаты блокируют урикозурический эффект сульфинпиразона. Пробенецид угнетает также почечную экскрецию сульфинпиразона и его метаболитов.

Сульфинпиразон назначают сначала по 0,05 г 2 раза в сутки, повышая в дальнейшем дозу до 0,1 г (1 таблетка с приемом 2–3 раза в сутки) в течение нескольких недель, затем дозу уменьшают вдвое при длительном приеме. Препарат может вызывать желудочно-кишечные расстройства и противопоказан при язвенной болезни. В связи с обнаруженным антиагрегационным действием антурана сделаны успешные попытки длительного приема препарата для вторичной профилактики ИБС.

Аллопуринол — изомер гипоксантина — блокирует продукцию мочевой кислоты путем связывания фермента ксантиноксидазы, который катализирует превращение ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту. Аллопуринол выпускается в таблетках по 0,1 г. Он хорошо всасывается в кишечнике, метаболизируется частично в печени, выделяется в измененном и неизменном виде почками. $T_{1/2}$ составляет 5 ч. Аллопуринол назначают в разовой дозе 0,3 г, в тяжелых случаях дозу увеличивают до 0,6 г на один прием.

Препарат показан при поражениях почек, образовании камней, больших тофусах, а также при таких состояниях, как лейкозы, активное лечение которых сопровождается образованием больших количеств мочевой кислоты.

Побочное действие препарата выражается в аллергических реакциях различного рода: цитопении и желудочно-кишечные расстройства.

При длительном лечении подагры лучше избегать назначения салицилатов, так как они конкурируют с урикозурическими средствами.

В целом при этом, особенно при нарушении функции почек, более целесообразно длительное применение аллопуринола, который иногда можно комбинировать с урикозурическими средствами и колхицином в небольших дозах. Следует иметь в виду, что энергичное лечение с быстрым снижением урикемии может спровоцировать приступ подагры за счет поступления в кровь мочевой кислоты из тофусов.

Остеоартрит развивается у большинства людей с возрастом. Рентгенологически его находят очень часто в возрасте после 65 лет. Развитию его благоприятствуют следующие факторы: ожирение, наследственность, курение, различные механические воздействия, например травмы и частые движения в определенных суставах. При этой болезни отмечаются значительные изменения в хрящах пораженных суставов. Основные проявления характеризуются болью в пораженных суставах, иногда скованностью в них, мышечной слабостью.

Основные цели лечения: устранить боль, увеличить подвижность в суставах, улучшить тем самым качество жизни больного. Немедикаментозное лечение включает психо-, физио- и гидротерапию, инструктирование больного относительно двигательного режима. Важны регулярные движения в пораженных суставах, причем желательны регулярные упражнения в течение 20–30 мин 3–4 раза в неделю, во время которых производится растяжение мышц, которые можно сочетать с ходьбой, плаванием, баней.

Лекарственное лечение включает назначение анальгетиков, таких как парацетамол, возможно в сочетании с кодеином. Показано их регулярное применение, в том числе профилактическое за полчаса до физической активности, вызывающей боль. Парацетамол назначают до 2 г/сут,

обращая внимание на сохранность функций печени и почек.

При наличии определенных воспалительных изменений в суставах применяют НПВС. Переносимость их хуже у более пожилых лиц. В двух сравнительных испытаниях (напроксен и диклофенак у больных остеоартритом коленных суставов) значительное число больных в течение 2 лет были вынуждены прекратить прием препаратов и продолжить лечение одним парацетамолом, который позволял в достаточной степени контролировать боль лишь у 30 % больных. Велик риск развития гастропатии под влиянием НПВС у этих больных. Поэтому стремятся к периодическому кратковременному применению этих препаратов.

Достигнуты значительные успехи в хирургическом лечении остеоартроза путем замены пораженного крупного сустава. В крупных ортопедических центрах неблагоприятный результат замены тазобедренного или коленного сустава отмечают менее чем в 5 % случаев.

Ревматическая полимиалгия. Это заболевание наблюдается почти исключительно у лиц старше 50 лет. Основные проявления: боль в шее, плечах, пояснице, в области тазобедренных суставов наряду с выраженной утренней скованностью. СОЭ почти всегда увеличена, иногда весьма резко. Наряду с этим возможны повышение температуры тела, синовит, снижение массы тела, анемия. Хотя боль оставляет впечатление мышечной, повышения активности КФК обычно не отмечается. Диагностическое значение имеет увеличение СОЭ в отсутствие значительных отклонений при физическом обследовании больного. Возможно сочетание этой патологии с височным артериитом.

Лечение начинают с преднизолона в дозе 15 мг/сут в виде однократного приема внутрь в утренние часы. Такое лечение в течение месяца и даже меньше приводит к существенному улучшению, нормализации СОЭ, после чего начинают медленное снижение дозы по 2,5 мг каждые 2 нед. При временном возврате симптомов возможно увеличение дозы. Выздоровления удается добиться у всех больных, однако продолжительность приема преднизолона может достигать от 6 мес. до года. Больные обычно хорошо переносят это лечение, добавления других препаратов не требуется.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ

Многие лекарственные вещества и/или их метаболиты в той или иной степени выделяются из организма почками. Поэтому болезни почек часто оказывают влияние на проводимую медикаментозную терапию. При этом возможны ситуации, когда лекарственные средства оказывают неблагоприятное влияние на почки.

Заболевание почек может повлиять на конечный эффект лекарственного средства различными путями, которые врач, по крайней мере в общих чертах, должен себе представлять. Это касается всасывания, объема распределения, выделения из организма, концентрации препарата в области рецепторных окончаний в соответствующих органах. По-видимому, наибольшие изменения этих параметров имеют место при почечной недостаточности. Вторым по значимости обстоятельством, влияющим на характер лекарственной терапии, может быть изменение белкового состава крови, что в наибольшей степени выражено при нефротическом синдроме. Степень соединения лекарственного средства с белками крови может быть различной, при этом мониторинг концентрации препарата в крови может не отражать в достаточной степени его фармакологический эффект.

Всасывание и биодоступность лекарственных веществ при болезнях почек могут существенно измениться. При почечной недостаточности увеличенное образование аммония может значительно понизить кислотность желудочного сока и снизить всасывание таких лекарственных средств, как сульфат железа, фолиевая кислота, некоторые β -адреноблокаторы, хлорпропамид. Всасывание D-ксилозы, отражающее всасывание в тонкой кишке, при почечной недостаточности снижено, однако это мало влияет на всасывание большинства препаратов в связи с применяемыми относительно небольшими их дозами.

Концентрация и, следовательно, активность препарата зависят от вводимой дозы, а также связывания с белками и объема распределения в организме. Почечная недостаточность сопровождается ацидозом (за счет свободных жирных кислот, индоловых соединений), при этом кислые соединения связываются активно с белками плазмы, вытесняя многие лекарственные средства, например эуфиллин, диазепам, метотрексат, фуросемид, морфин, салицилаты. В то же время связывание пропранолола с кислым гликопротеидом при ХПН может протекать более интенсивно.

В целом обусловленные этими процессами изменения фармакокинетики относительно немногочисленны. Так, связывание дигоксина и объем его распределения при ХПН снижены, поэтому лечение им требует меньших доз при насыщении и в дальнейшем при проведении поддерживающей терапии.

Почечная недостаточность, несомненно, ведет к уменьшению выделения многих препаратов, например каптоприла, и их активных метаболитов, метаболитов аллопуринола, морфина. В то же время метаболизм препаратов, происходящий в виде окисления в микросомах, как и конъюгация с глюкуронидами и O-метилование, остается при ХПН нормальным.

Выделение почками путем фильтрации зависит от концентрации препарата и его молекулярной массы. При этом часто имеет значение не только степень снижения выделения препарата из организма, но и соотношение между его терапевтической и токсической концентрацией. Степень снижения выделения влияет на необходимость коррекции дозировки дигоксина, гентамицина. Выделение многих препаратов из организма происходит путем секреции их в почечных канальцах, а также пассивной диффузии.

При болезнях почек может изменяться чувствительность тканей к действию лекарственных препаратов. Так, головной мозг становится более чувствительным к эффекту седативных, снотворных средств, опиоидов, возможно в результате изменений в ГЭБ. Нарушается регуляция объемов жидкостей, что в определенных условиях делает больных очень чувствительными к антигипертензивным средствам. Изменения свертываемости приводят к повышению реакции на НПВС в виде пролонгированных кровотечений. Этот перечень можно долго продолжать. В связи с этим требования к назначению лекарственных средств при ХПН и болезнях почек должны быть более строгими.

Необходимо более тщательно определять показания к назначению лекарственных средств. Следует избегать препаратов, часто оказывающих нефротоксическое действие, их продолжительного применения и более тщательно обследовать больных в процессе лечения. Выбирают дозы препаратов, помня о сниженной выделительной

функции почек. Коррекцию дозировки препаратов проводят с учетом их установленного клиренса в условиях снижения функции почек, при этом необходимо учитывать, что в норме клиренс в большой степени связан с массой тела больного.

12.1. ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Гломерулонефриты — это группа заболеваний почек с поражением клубочков и канальцев, нередко с прогрессированием и развитием ХПН. Заболевание может протекать бессимптомно и выявляться при случайном анализе мочи с обнаружением протеинурии, эритроцитов и цилиндров в осадке. Однако возможно развитие:

- очевидной гематурии;
- артериальной гипертензии;
- отеков, которые могут быть частью нефротического синдрома (протеинурия более 3 г/сут, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия);
- почечной недостаточности, как острой, так и хронической.

Гломерулонефрит может быть как самостоятельным заболеванием, так и частью более развернутой клинической патологии, например СКВ, микроскопического полиартериита, инфекционного эндокардита и др.

Иммунные механизмы играют ведущую роль в развитии нефритов, о чем свидетельствуют результаты морфологических исследований и экспериментальные модели заболевания у животных. Источником повреждения почечных клубочков является образование антител и отложение иммунных комплексов. Определенное значение, по-видимому, имеют и клеточные иммунные реакции. Первичные иммунные механизмы сами по себе обычно не приводят к выраженным изменениям почечной ткани, однако они вызывают каскад реакций, сопровождающихся выработкой различных воспалительных медиаторов. Последние вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование патологии почек. Ниже перечислены некоторые медиаторы, которые могут играть роль в патогенезе нефрита:

- супероксид-радикалы;
- метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины и тромбоксан A_2 , лейкотриены);

- металлопротеиназы (коллагеназа, эластаза), активаторы плазминогена;
- ингибиторы протеиназ;
- модуляторы клеточного роста (фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста 1);
- факторы коагуляции, вырабатываемые моноцитами-макрофагами и клетками клубочков;
- цитокины (ИЛ-1, ФНО и др.);
- вазоактивные вещества, образующиеся в почках (ангиотензин II, эндотелины, оксид азота).

В последние годы большое внимание привлекает изучение роли межклеточных молекул адгезии (интегрины, селектины и др.) в развитии нефритов и других болезней иммунной природы. Изучение вторичных иммунных механизмов открывает новые перспективы в лечении нефритов, связанные, например, с использованием моноклональных антител к различным медиаторам воспаления.

Клиническая классификация гломеруло-нефритов включает в себя следующие формы нефрита:

- латентный (изменения в моче);
- гипертонический (повышение АД и мочево-й синдром);
- нефротический;
- смешанный (гипертензия и нефротический синдром);
- гематурический.

Отдельно следует сказать о быстро прогрессирующем гломеруло-нефрите, протекающем с явлениями тяжелой гипертензии и нефротическим синдромом и приводящем к ХПН в течение 3–6 мес.

Пункционная биопсия позволила идентифицировать морфологические изменения в почках, выделить ряд патологических форм гломеруло-нефрита, которые обычно не имеют строго очерченной клинической картины. При назначении лечения и оценке его результатов морфологические типы гломеруло-нефрита приобрели в настоящее время большое значение.

Средствами выбора в лечении нефритов остаются глюкокортикоиды и цитостатики. Следует

подчеркнуть, что применение препаратов этих групп показано далеко не всем больным. Выбор метода лечения зависит от природы нефрита (первичный или вторичный), клинического варианта, морфологических изменений в ткани почек. При первичном нефрите иммунодепрессивные средства наиболее часто используют при быстро прогрессирующем и нефротическом вариантах, значительно реже — при других клинических формах. В то же время при гранулематозе Вегенера или узелковом полиартериите даже незначительные изменения мочи являются основанием для более активной терапии.

Глюкокортикоидные гормоны наиболее часто применяют при отечной или смешанной форме хронического гломеруло-нефрита, если продолжительность болезни не превышает 2 лет, а также при гипертонической форме без выраженного повышения АД. В период тяжелой почечной недостаточности ГКС, как правило, не используют. Существует несколько схем лечения ГКС. Обычно назначают однократно утром по 10–15 мг/сут преднизолона с последующим повышением дозы до 60–80 мг/сут (1–2 мг/кг/сут), по достижении терапевтического эффекта дозу снижают (по 2,5 мг в неделю). Реже при обострении заболевания используют большие дозы преднизолона: однократно по 60–70 мг/сут с последующим снижением дозы до 10–15 мг/сут (курс терапии 2 мес.). При тяжелом течении в начале лечения суточную дозу можно делить на 2–3 приема, при первых клинических признаках улучшения переходят на однократный прием препарата. В последние годы распространена пульс-терапия: в вену вводят по 1 г метилпреднизолона одномоментно, иногда в сочетании с цитостатиками, в течение 3 дней. Пульс-терапия показана при лечении быстро прогрессирующих форм заболевания.

Иммунодепрессанты, в частности азатиоприн (имуран) или хлорамбуцил, применяют чаще всего при гипертонической форме заболевания, когда ГКС либо противопоказаны, либо их можно применять в комбинации с иммунодепрессантами, но в небольшой дозе (10–20 мг/сут).

Обычно терапия иммунодепрессантами используется при выраженной аутоиммунной реакции с гистологически подтвержденным обо-

стрением хронического заболевания. Суточная доза азатиоприна составляет 100–200 мг (2–4 мг/кг массы тела), хлорамбуцила — 10–20 мг (0,2–0,4 мг/кг). На стадии сморщенной почки с высокой гипертензией, обусловленной склерозом и атрофией почечных клубочков, применение цитостатиков противопоказано.

При тяжелых формах нефритов более широко стали использовать пульс-терапию метилпреднизолоном или циклофосфамидом. Введение циклофосфамида, по-видимому, является более предпочтительным, так как этот препарат оказывает влияние на развитие склеротических изменений в ткани почек. Активная иммунодепрессивная терапия позволяет добиться хороших результатов даже при быстро прогрессирующем нефрите, который отличается плохим прогнозом (Н. А. Мухин, И. Е. Тареева).

Перспективным в нефрологии является применение циклоспорина А (сандиммун, сандиммун неорал), который можно отнести к новому поколению селективных иммунодепрессивных средств. При лечении нефритов циклоспорин А следует считать препаратом второго ряда, который обычно применяют при неэффективности ГКС.

Антикоагулянты применяют как самостоятельно, так и в комбинации с другими препаратами, чаще цитостатиками. Показанием к назначению гепарина служат морфологические (в биоптате почки обнаруживаются отложения фибрина и тромбов в капиллярах, просвете боуменовых капсулы, экстракапиллярные полулуния) и биохимические признаки локального или диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (высокий уровень ПДФ в моче и крови). Применяют гепарин в дозе 10 000–40 000 ЕД/сут внутривенно или 2–3 раза в сутки под кожу живота в течение 2–3 мес. В сочетании с гепарином используют антиагреганты (трентал, дипиридамол, реополиглукин).

В качестве поддерживающей терапии при хроническом гломерулонефрите латентного течения без выраженной активности процесса используют хинолиновые производные (делагил и плаквенил). Рекомендуются также использовать лекарственные средства для борьбы с отеками и артериальной гипертензией.

Основные средства для уменьшения протеинурии — ИАПФ, НПВС — могут снижать протеинурию на 50% и более.

К критериям эффективности фармакотерапии хронического гломерулонефрита относятся уменьшение выраженности протеинурии и гематурии, увеличение скорости клубочковой фильтрации на 30–50% и максимальной осмолярности мочи.

Ниже рассматриваются особенности основных морфологических типов нефрита.

Гломерулонефрит с минимальными микроскопическими изменениями ткани характеризуется чаще значительной протеинурией, быстрым началом нефротического синдрома, умеренной артериальной гипертензией (30% больных) может быть редким проявлением СКВ, обычно не склонен к прогрессированию к почечной недостаточности. Лечение ГКС в течение 2 мес. обычно дает хороший результат, хотя возможны рецидивы. При плохой переносимости ГКС целесообразно применение циклофосфамида или циклоспорина, хотя некоторые считают, что возможна их комбинация.

Фокальный сегментарный гломерулосклероз проявляется протеинурией, развитием нефротического синдрома (10% всех больных с нефротическим синдромом). ГКС малоэффективны при этой форме патологии: только 10–20% больных отмечают улучшение с переходом в ремиссию процесса. Среди остальных больных в 50% случаев через 5–10 лет развивается ХПН. Также низкой была эффективность циклоспорина.

Мембранозная нефропатия с протеинурией различной выраженности, гематурией, постепенно развивающимся нефротическим синдромом, гипертензией ($\frac{1}{3}$ больных) может иметь место при СКВ и ревматоидном артрите, различных опухолях (легкого, толстой кишки, желудка, предстательной железы, грудной железы), при заражении вирусом гепатита В, приеме таких лекарств, как пеницилламин, каптоприл. Эффективно длительное лечение ГКС и иммунодепрессантами (азатиоприн, циклофосфамид).

Мезангиокапиллярный (мембранозно-пролиферативный) гломерулонефрит протекает с мочевым синдромом (протеинурия, гемату-

рия), нередко с нефротическим синдромом (30–50%), гипертензией (30%), остонефротическим синдромом и частым ранним развитием почечной недостаточности. Болезнь может быть проявлением СКВ, инфекционного эндокардита, инфекции вирусом гепатитов В и С, некоторых паразитозов (шистосоматоз, филяриатоз), возможен наследственный дефицит комплемента. Иммунодепрессивная терапия, как и ряд патогенетических видов терапии (антикоагулянты), оказалась неэффективной.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит протекает с микро- или макроскопической гематурией (болезнь Берже), небольшой протеинурией, значительно реже, чем при других типах нефрита, с развитием нефротического синдрома, при биопсии находят отложение IgM в мезангии. При нефротическом синдроме назначают ГКС, которые эффективны лишь у $1/3$ больных, часть из которых становятся стероидзависимыми. Применяют также цитостатики в виде циклофосамида, что позволяет в сочетании с ГКС добиться большего эффекта.

Наследственный нефрит (синдром Альпорта) проявляется гематурией, небольшой протеинурией, сочетается с глухотой и нарушениями зрения. Лечение неэффективно.

Неиммунные механизмы прогрессирования нефропатий и их лечение. В последние годы большое внимание привлекают неиммунные механизмы прогрессирования нефритов, которые можно разделить на четыре большие группы:

- изменения гемодинамики;
- метаболические нарушения;
- инфекции мочевых путей (ИМП);
- воздействие лекарственных веществ.

В этот перечень можно было бы включить изменения микроциркуляторного русла, системы тромбообразования и фибринолиза, гормональные нарушения.

Основным механизмом повреждающего действия артериальной гипертензии на почки являются изменения внутривисцеральной гемодинамики (внутрипочечная гипертензия и гиперфильтрация). Главное значение имеет резкое повышение ОПСС, которое связано с увеличением чувствительности стенок сосудов к действию прессорных факторов, активацией РАС

(как общей, так и местной внутри самих почек) и снижением секреции депрессорных веществ (кинины, простагландины). Почечная гипертензия часто протекает тяжело и плохо поддается терапии, что вынуждает применять препараты в высоких дозах или использовать комбинации антигипертензивных средств. Учитывая роль повышенного ОПСС в патогенезе артериальной гипертензии, у больных нефритами используют вазодилататоры. В прошлом с этой целью применяли прямые вазодилататоры (гидралазин, миноксидил), α_1 -адреноблокаторы (празозин), однако сегодня предпочтение отдают ИАПФ (каптоприл, эналаприл и др.) и антагонистам кальция, которые не только оказывают выраженное вазодилатирующее действие, но и дают ряд других благоприятных эффектов. С патогенетической точки зрения наиболее обосновано использование ИАПФ, которые помимо снижения АД уменьшают внутриклубочковое давление и таким образом устраняют оба фактора, способствующих прогрессированию патологии почек. Имеются сведения о благоприятном влиянии ИАПФ на состояние почек и при хроническом гломерулонефрите (И. Е. Тареева).

Антагонисты кальция, также оказывающие нефропротективное действие, не утратили своего значения в лечении почечной гипертензии. Целесообразность их применения определяется еще и тем, что тяжелая нефрогенная гипертензия обычно не поддается монотерапии, что вынуждает назначать комбинации антигипертензивных препаратов.

Метаболические нарушения могут не только способствовать прогрессированию заболеваний почек, но и выступать в роли самостоятельных этиологических факторов. Примером является подагрическая нефропатия. Отложение кристаллов мочевой кислоты в почках происходит при гиперурикемии любого происхождения, в том числе у больных с почечной недостаточностью, при применении диуретиков.

Необходимость гипоурикемической терапии (диета, аллопуринол, в некоторых случаях — урикозурические средства) при уратной нефропатии не вызывает сомнения.

В последние годы особый интерес приобретает изучение роли липидов в прогрессировании

болезней почек. Высказано предположение о том, что гиперлипидемия, постоянно сопровождающая нефротический синдром, фактически способствует развитию гломерулосклероза и, кроме того, является основным фактором риска атеросклероза. Возможные механизмы повреждающего действия липидов включают в себя накопление в мезангии липопротеидов и активированных макрофагов, изменения гемодинамики в клубочках, вызванные холестерином, и др. В большинстве случаев снижение протеинурии в результате патогенетической терапии сопровождается улучшением показателей липопротеидного спектра крови. Однако при персистировании нефротического синдрома вполне обосновано липотропное лечение. Гипохолестеринемическая диета с повышенным содержанием полиненасыщенных жирных кислот обычно приводит к снижению уровня холестерина лишь на 10–15%, что явно недостаточно при выраженной дислипидемии, наблюдающейся при нефротическом синдроме. Среди липотропных препаратов наибольшие надежды связывают с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (ловастатин, симвастатин, флувастатин), которые у больных с нефротическим синдромом снижали уровень общего холестерина на 35%, а ХС ЛПНП — более чем на 40%. В ряде случаев отмечена ремиссия нефротического синдрома и нормализация уровня креатинина в крови.

Важную роль в прогрессировании нефритов играют ИМП. У больных ХПН инфицирование почечной ткани может привести к существенному росту уровня креатинина в крови. При выборе антибиотиков следует учитывать возможность их влияния на функцию почек (например, хорошо известны нефротоксические эффекты аминогликозидов) и особенности фармакокинетики, что особенно важно на стадии ХПН (возможность кумуляции).

Лекарственные препараты наиболее часто вызывают изменения интерстициальной ткани почек, которые почти в $\frac{1}{3}$ случаев сопровождаются образованием гранулем. Реже встречаются минимальные изменения, мембранозный нефрит и другие варианты поражения почек. Основными причинами острого лекарственного нефрита являются β -лактамы антибиотики и НПВС,

однако нефрит может развиваться и при применении других препаратов (аминогликозиды, сульфаниламиды, тиазидные диуретики, тетрациклины, циметидин и т. д.). В клинической практике наибольшее значение имеют нефротоксические эффекты НПВС, которые вызывают не только морфологические изменения интерстиция почек, но и функциональные нарушения, в том числе острую почечную недостаточность. Препараты этой группы угнетают ЦОГ, под влиянием которой в почках синтезируются простагландины, обладающие сосудорасширяющими и сосудосуживающими свойствами. Простагландины участвуют в регуляции клубочковой фильтрации и абсорбции электролитов в восходящей части петли Генле, поэтому НПВС могут вызвать гипернатриемию, отеки и снизить эффект антигипертензивных средств. Роль сосудорасширяющих простагландинов в поддержании перфузии почек повышается при ряде состояний (почечная и сердечная недостаточность, цирроз печени, пожилой возраст), сопровождающихся повышением активности ренина плазмы. Устранение сосудорасширяющего эффекта простагландинов под влиянием НПВС приводит к снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации и развитию гемодинамической острой почечной недостаточности. НПВС могут также способствовать развитию почечной недостаточности при наличии изменений почек, вызванных другими нефротоксичными препаратами, например аминогликозидами или рентгеноконтрастными веществами. После отмены НПВС функция почек обычно быстро восстанавливается, однако в некоторых случаях развивается ХПН, требующая лечения гемодиализом. Основными морфологическими вариантами поражения почек при применении НПВС являются аллергический интерстициальный нефрит и анальгетическая нефропатия, характеризующаяся наличием признаков хронического интерстициального нефрита и папиллярного некроза. Эти изменения также могут служить причиной нарушения функции почек. Следует отметить, что поражение почек при лечении НПВС встречается значительно реже нарушений со стороны ЖКТ. Вероятность его повышается при наличии факторов риска, в частности при длительном

применении препаратов этой группы в больших дозах (анальгетическая нефропатия).

12.2. АМИЛОИДОЗ

Амилоидоз — системное заболевание, характеризующееся отложением фибриллярного белка в различных органах и тканях. Выделяют следующие клинические варианты амилоидоза: первичный и близкий к нему амилоидоз при миеломной болезни, вторичный (при ревматоидном артрите, опухолях, туберкулезе, нагноительных заболеваниях), наследственный (включая амилоидоз при периодической болезни), старческий, локальный. К настоящему времени идентифицирован химический состав амилоидных фибрилл при различных вариантах амилоидоза — АА, АL, АF и др. На практике наиболее часто встречаются формы АА (вторичный амилоидоз и наследственный амилоидоз при периодической болезни) и АL (первичный амилоидоз). И тот и другой вариант являются генерализованными, однако клиническая системность поражения более свойственна АL-амилоидозу, в то время как при АА-амилоидозе на первый план в картине болезни выступает поражение почек. Одинаковая структура патологического белка при вторичном амилоидозе и наследственном амилоидозе при периодической болезни объясняет сходство их клинических проявлений. Идентификация гистохимического типа амилоидного белка при исследовании биоптатов почек и других органов имеет определенное диагностическое значение, так как причина вторичного амилоидоза очевидна далеко не всегда (например, при опухолях). Выявление АА-типа амилоидоза в таких случаях заставляет продолжить диагностический поиск.

Возможность эффективного лечения амилоидоза убедительно демонстрирует опыт применения колхицина при периодической болезни. Лечение колхицином позволяет добиться успешных результатов у 95% больных АА-амилоидозом при периодической болезни, причем эффект наблюдается не только на начальных, но и более поздних (нефротической, почечной недостаточности) стадиях заболевания. Результаты длительного наблюдения больных, получавших колхицин, продемонстрировали увеличение про-

должительности жизни в 2,5–3 раза. Механизм антиамилоидного действия колхицина окончательно не установлен. Полагают, что он влияет на различные этапы патогенеза амилоидоза.

При лечении вторичного амилоидоза основное значение придается устранению причины заболевания. Известны случаи выздоровления от амилоидоза при успешном лечении бронхоэктатической болезни, туберкулеза, остеомиелита, однако во многих случаях радикальная терапия невозможна (например, при ревматоидном артрите). В литературе имеются описания случаев успешного применения колхицина при вторичном амилоидозе, однако накопленный опыт пока еще слишком невелик, чтобы сделать какие-либо окончательные выводы. Тем не менее перспективность дальнейшего изучения эффективности этого препарата при вторичном амилоидозе не вызывает сомнения.

Наиболее трудным остается лечение АL-амилоидоза. При миеломной болезни добиться уменьшения признаков амилоидоза иногда позволяет агрессивная терапия основного заболевания. С этой целью обычно используют мелфалан в комбинации с преднизолоном.

Имеется опыт трансплантации почки у больных амилоидозом различного типа, прежде всего вторичного АА. Эта операция пролонгирует жизнь этим больным, хотя, несомненно, существует возможность развития амилоидоза в трансплантированной почке.

12.3. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Нефропатия развивается приблизительно у 40% больных сахарным диабетом как типа 1, так и типа 2 и все чаще определяет прогноз этих больных. Хотя остается возможность хронического пиелонефрита при диабете, значительно чаще речь идет о диабетической нефропатии как проявлении микроангиопатии, характеризующейся неуклонным прогрессированием.

Диабетическая нефропатия в развернутой стадии характеризуется протеинурией, артериальной гипертензией, снижением клубочковой фильтрации и в итоге приводит к терминальной почечной недостаточности. До появления гемодиализа уремия была основной причиной смерти

больных инсулинзависимым сахарным диабетом (СД-1). Однако и сейчас почечная недостаточность остается неблагоприятным прогностическим фактором и сопровождается повышением смертности, что отчасти связано с высоким риском развития ИБС. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при более выраженной гипергликемии риск диабетической нефропатии повышается.

На течение диабетической нефропатии оказывают влияние несколько факторов, не связанных с гипергликемией, в том числе отягощенный наследственный анамнез, повышение АД и др.

Показано, что при более эффективном контроле гликемии на 40 % снижается число больных СД-1 с развивающейся микроальбуминурией и протеинурией. Результаты более ранних исследований продемонстрировали замедление нарастания альбуминурии и снижение частоты развития протеинурии в результате интенсивной противодиабетической терапии с использованием многократных инъекций инсулина. Сохранение нормогликемии в течение 2 лет на фоне постоянного введения инсулина сопровождалось снижением клубочковой гиперфльтрации у больных СД-1. Таким образом, повышение эффективности противодиабетической терапии имеет важное значение на ранних этапах развития диабетической нефропатии.

В настоящее время установлена эффективность ИАПФ — каптоприла, эналаприла, рамиприла, периндоприла — в качестве средств профилактики и лечения диабетической нефропатии. Важным механизмом развития диабетической нефропатии считают нарушение внутриклубочковой гемодинамики, характеризующееся гиперперфузией почек, гиперфльтрацией и внутриклубочковой гипертензией. Гиперфльтрация при сахарном диабете обусловлена нарушением тонуса артериол клубочков (выраженным расширением приносящей и незначительным спазмом выносящей артериолы), приводящим к резкому увеличению градиента внутриклубочкового гидростатического давления. Длительное воздействие гиперфльтрации способствует изменению ультраструктуры клубочков с постепенным развитием в них склеротических изменений.

ИАПФ являются группой препаратов, снижающих тонус выносящей артериолы клубочков и тем самым уменьшающих внутриклубочковое гидростатическое давление. Эффективность ИАПФ в качестве нефропротекторов при сахарном диабете подтверждается снижением микроальбуминурии на доклинической стадии диабетической нефроангиопатии и уменьшением протеинурии на стадии клинически выраженной нефропатии.

Основное показание к применению ИАПФ с целью профилактики диабетической нефропатии — истощение функционального почечного резерва. Последний практически всегда отсутствует у больных с микро- и макроальбуминурией, которым лечение ИАПФ можно назначать без предварительного его определения.

Накапливаются сведения о том, что ИАПФ не только оказывают благоприятное влияние на течение диабетической нефропатии, но и снижают риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно у больных СД-2 и артериальной гипертензией. По-видимому, это происходит за счет уменьшения дисфункции эндотелия и предупреждения прогрессирования атеросклероза. Одним из наиболее изученных препаратов в этой области является эналаприл (ренитек). Следует с некоторой осторожностью подходить к назначению этим больным антагонистов кальция, особенно быстродействующих дигидропиридинов. В то же время достаточно благоприятные результаты лечения артериальной гипертензии при сахарном диабете с применением дигидропиридинов пролонгированного действия (фелодипин, нитрендипин) в последних крупных клинических испытаниях не позволяют сделать окончательного заключения по этому вопросу.

12.4. ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

При ХПН важно прежде всего уточнить ее этиологию. Желательно это сделать как можно раньше, так как своевременное активное лечение может не только приостановить прогрессирование процесса, но и уменьшить его тяжесть, с обратным развитием в той или иной степени почечной недостаточности. В частности, это возможно при некоторых типах нефрита.

Наиболее частыми причинами ХПН являются гломерулонефрит, диабетическая почка, пиелонефрит, гипертонический нефроангиосклероз, реноваскулярная болезнь, поликистоз, амилоидоз. Важное значение в развитии и прогрессировании ХПН может иметь длительная лекарственная терапия, например анальгетическая нефропатия.

Клинические проявления ХПН достаточно разнообразны. Для оценки ее главное значение имеет регулярное исследование выделительной функции почек по содержанию креатинина в сыворотке и величине клубочковой фильтрации. Наряду с этим регулярно определяют степень артериальной гипертензии, суточное выделение белка и клеточных элементов крови с мочой, уровень гиперлипидемии, отражающие характер течения почечного процесса. Показателями ХПН являются также анемия и тенденция к гиперкалиемии.

Факторами, замедляющими прогрессирование почечной недостаточности, являются соблюдение малобелковой диеты и прием ИАПФ.

Эффективность *малобелковой диеты* (МБД) при ХПН стала известна после того, как G. Giovannetti было показано ее положительное влияние на самочувствие больных с уменьшением уремических симптомов.

Содержание белка в МБД должно составлять 0,6 г/кг/сут, фосфора — 6–7 мг/кг/сут. Результаты крупного рандомизированного исследования показали, что замедление прогрессирования болезни наблюдается в большей степени при возможно более раннем начале соблюдения диеты. По-видимому, в части случаев при более легком течении оно может быть еще менее строгим — в пределах 1 г/кг/сут белка. Ограничение фосфора необходимо для предупреждения гиперпаратиреоза и остеопатии. Кроме того, высокое содержание фосфора значительно чаще сопровождается зудом кожи. Достаточно высокая калорийность (2800–3000 ккал/сут) обеспечивается за счет использования углеводов, а также растительных и животных жиров. Степень ограничения соли варьирует в зависимости от тяжести артериальной гипертензии и сердечной недостаточности (в среднем употребление соли не превышает 5 г/сут). Применяют безбелковый

хлеб. Приготовление блюд осуществляется каждым больным индивидуально. Потребление белка и фосфора контролируют по массе продуктов и специальным таблицам.

Появление препаратов незаменимых аминокислот и их кетоаналогов, позволяющих поддерживать нормальный азотистый баланс, расширило возможности длительного применения МБД.

Гипертензия закономерно встречается при ХПН, в частности в связи с гиперволемией, задержкой натрия и воды, а также активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем и расстройством эндотелиальной, вазоконстрикторной и сосудорасширяющей функций почек. Сохранение и прогрессирование гипертензии является важнейшим фактором прогрессирования почечного процесса, что особенно значимо при развитии азотемии.

Оптимальный уровень АД при ХПН трудно оценить, однако считают, что желательно снизить его по крайней мере до 120/85 мм, что позволяет в наибольшей степени сохранить функцию почек. Для лечения гипертензии применяются те же средства, что и при гипертонической болезни, однако с некоторой коррекцией дозы в сторону уменьшения. Чаще всего требуется комбинированная терапия.

Диуретики применяются при ХПН в больших дозах, причем следует избегать применения калийсберегающих средств. Тиазидные препараты в целом менее эффективны. Назначают обычно петлевые диуретики, прежде всего фуросемид, иногда в дозе до 160 мг/сут и более.

ИАПФ и БРА II (валсартан, ирбесартан, лозартан) эффективны при этой патологии, причем благоприятно влияют на течение почечного процесса, включая такие его проявления, как точная протеинурия, гиперлипидемия, замедляют прогрессирование снижения выделительной функции почек. Однако начинать это лечение следует осторожно с малых доз с тщательным динамическим обследованием, поскольку слишком большие дозы в начале лечения могут даже ухудшить функцию почек. Большинство ИАПФ (кроме фозиноприла, трандолаприла, спираприла) выделяется почками, что требует коррекции их дозы при ХПН в сторону снижения, при-

менения возможно меньших доз. ИАПФ могут снижать содержание эритропоэтина и усиливать тенденцию к анемии. Особенно успешно применение ИАПФ при диабетической нефропатии с азотемией. Эффективность ИАПФ рамиприла была убедительно показана в большом испытании у больных ХПН. Благоприятный опыт получен в отношении БРА II ирбесартана и лозартана.

β -адренергические блокаторы могут быть полезны благодаря угнетению секреции ренина. Метопролол выделяется в основном печенью и коррекция его дозировки не требуется, атенолол выделяется почками, поэтому назначается в меньших дозах.

Антагонисты кальция при ХПН используются в виде препаратов дигидропиридинов пролонгированного действия. Следует иметь в виду, что верапамил и дилтиазем увеличивают содержание в крови циклоспорина, что следует учитывать при их совместном применении у больных после пересадки почки с гипертензией. Есть данные, что антагонисты кальция, расширяющие афферентные сосуды, оказывают нефропротективный эффект.

При ХПН могут также применяться α -адреноблокаторы доксазозин, празозин, менее желателен миноксидил из-за задержки жидкости.

Симптоматическая терапия может иметь значение у многих больных ХПН.

Тошнота и рвота в результате уремии помимо ограничения белка в питании могут потребовать назначения таких препаратов, как метоклопрамид, цизаприд.

Остеодистрофия при ХПН является результатом нарушения метаболизма кальция и фосфатов с вторичным гиперпаратиреозом. При этом развивается остеомаляция, кальцификация мягких тканей, гипокальциемия. Содержание кальция должно поддерживаться в крови на нормальном уровне с применением витамина D (синтетические аналоги — альфакальцидол, кальцитриол). Иногда требуется прием препаратов кальция внутрь.

Зуд кожи часто осложняет ХПН и значительно уменьшается с началом гемодиализа. Для уменьшения его с некоторым успехом применяли также холестирамин, облучение УФ-лу-

чами. У больных с тяжелым гиперпаратиреозом только после удаления паращитовидных желез зуд исчезал с одновременным уменьшением содержания кальция в коже.

Анемия наблюдается у 90% больных ХПН в результате уменьшения выработки эритропоэтина в почках. Эти больные, включая тех, кто находится на гемодиализе, требуют лечения рекомбинантным эритропоэтином — эпоэтином. Его назначают при снижении гемоглобина менее 80 г/л, особенно при нарастании связанной с анемией коронарной и сердечной недостаточности. Препарат вводят внутривенно и подкожно. Его применение может вызывать усиление гипертензии, головную боль, судороги, гиперкалиемию.

Нарушения гемостаза при уремии могут быть обусловлены интоксикацией, дефицитом факторов свертывания, дисфункцией тромбоцитов, тромбоцитопенией. Улучшение в любом случае может быть достигнуто при диализе. При острых кровотечениях иногда может потребоваться переливание крови или криопреципитата и тромбоцитарной массы. Благоприятный эффект могут оказывать эстрогены.

Гиперкоагуляция при ХПН также возможна, особенно при наличии нефротического синдрома. Таким больным иногда при развитии тромбоэмболий приходится проводить терапию гепарином.

Основными методами лечения и продления жизни являются гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки. Показаниями для диализа являются перегрузка жидкостью, значительные нарушения КОС и электролитного обмена с гиперкалиемией, клинические проявления уремии в виде нейроэнцефалопатии, перикардита. Вопрос о возможности диализа должен рассматриваться при снижении клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин и, особенно, менее 5 мл/мин. Пересадку почки целесообразно делать в молодом возрасте. Выживаемость больных ХПН после пересадки почки в течение года превышает 90%. У пожилых лиц более подходящим методом лечения является диализ, в частности перитонеальный.

Лекарственная ХПН. Ряд лекарств может вызывать поражение почек или иные расстройства, приводящие к острой почечной недоста-

точности или при более длительном приеме — к хронической.

Анальгетическая нефропатия — наиболее известная форма поражения почек с ХПН, вызванная длительным приемом лекарств. Чаще всего это больные, страдающие затяжной головной или болью в поясничной области, принимающие в связи с этим годами анальгетики, например фенацетин, анальгин. Механизм поражения связывают с повреждением почек токсическими метаболитами, с медуллярной ишемией. Фенацетин метаболизируется с образованием парацетамола, который мало токсичен. Поэтому больше данных за то, что нарушение образования сосудорасширяющих простагландинов под влиянием НПВС может вести к преобладанию спастических явлений в сосудах почек с ишемией ткани. Обычно эта патология развивается при многолетнем приеме обезболивающих, как правило комбинированных, препаратов.

Поражение почек медленно прогрессирует со снижением их функции, может протекать с эпизодами ухудшения, связанными с частичной закупоркой мочевых путей при некрозах почечных сосочков, с появлением боли в пояснице, пиурии, гематурии, гипертензии.

Стабилизация течения болезни возможна лишь при строгом воздержании от анальгетиков. У этих больных повышен риск опухолей мочевых путей, в меньшей степени — развития ретроперитонеального фиброза.

Хронический интерстициальный нефрит с ХПН может развиваться при приеме циклоспорины, а также аминогликозидов, лития, цисплатина.

Лекарственная терапия при ХПН. Сдвиги, наблюдаемые при развитии ХПН, изменяют фармакодинамику значительного числа лекарственных средств. Особо важное значение имеет изменение их фармакокинетики. Это относится в первую очередь к препаратам, элиминация которых прямо зависит от функционального состояния почек, а также к препаратам, пассивно проходящим через почечный фильтр. В меньшей степени изменяется фармакокинетика лекарств, выделяющихся с желчью.

Аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, нетилмицин, амикацин) требуют коррекции дозы

даже при легкой ХПН. Они нефро- и ототоксичны. Нарушения метаболизма и водного обмена повышают вероятность токсической реакции на аминогликозиды. Улучшает переносимость однократное введение суточной дозы препарата.

Тетрациклины (за исключением доксициклина) выделяются почками и оказывают катаболическое действие с увеличением образования азотистых шлаков, что может быть весьма существенно при ХПН и вынуждает отказаться от этих препаратов.

Противотуберкулезные средства (изониазид, рифампицин, пиразинамид) при поражении почек могут назначаться в обычных дозах. Стрептомицин и этамбутол следует при возможности избегать, особенно первый из них в связи с ототоксичностью. Этамбутол может вызывать неврит оптического нерва, поэтому его лучше назначать в меньших дозах и с перерывами, а при появлении расстройств зрения — отменять.

Антивирусные средства (ацикловир, ганцикловир) выделяются почками, поэтому при нарушении их функции доза препаратов должна быть уменьшена в связи с нейротоксичностью.

НПВС могут вызывать поражение и ухудшение функции почек. Кроме того, они часто вызывают желудочные кровотечения и задержку натрия и воды, что делает их применение нежелательным при ХПН.

Опиоидные анальгетики могут накапливаться при ХПН, некоторые в виде метаболитов, обуславливая пролонгированный эффект, в частности на дыхательный центр, в связи с чем их дозировка должна быть уменьшена.

Психотропные и снотворные средства могут вызывать обостренную реакцию у этих больных, поэтому лечение следует начинать с минимальной дозы. Это особенно касается препаратов лития.

Антагонисты кальция выводятся в основном печенью и не требуют коррекции дозы. ИАПФ следует применять с малых доз с последующим обязательным мониторингом калия и креатинина сыворотки. Большинство ИАПФ (кроме фозиноприла, трандолаприла) выводится почками, и требуется осторожное повышение и определение поддерживающей дозы с учетом этого обстоятельства. Также с низких доз следует на-

чинать лечение β -адреноблокаторами, которые к тому же могут уменьшать почечный кровоток. Через почки в основном выделяются атенолол, соталол, целипролол, что должно учитываться при их назначении. Поддерживающая доза дигоксина также должна быть меньше при ХПН.

При сахарном диабете с развитием ХПН потребность в инсулине снижается вследствие уменьшения его элиминации почками. Хлорпропамид, имеющий $T_{1/2}$ 36 ч, лучше всего избегать из-за риска развития тяжелой гипогликемии. То же касается применения глибенкламида. Метформин противопоказан из-за опасности развития молочнокислого ацидоза.

Антациды, содержащие алюминий, не следует назначать при ХПН в связи с возможностью токсического воздействия на нервную систему. Другие противоязвенные препараты могут применяться в обычной дозировке. Дозы противоподагрических препаратов аллопуринола и колхицина должны быть уменьшены.

При ХПН не выявлено существенных нарушений в фармакокинетике (а следовательно, в коррекции дозирования) следующих лекарственных средств: лабеталол, метопролол, ибупрофен, индометацин, напроксен, сулиндак, кодеин, фентанил. Не претерпевает существенных сдвигов фармакокинетика некоторых бензодиазепинов (диазепам, клоназепам, флуразепам, триазолам), антиаритмических препаратов (амиодарон, лидокаин), антибактериальных и противогрибковых средств (цефоперазон, цефтриаксон, клоксациллин и диклоксациллин, нафциллин, клиндамицин, кетоконазол, миконазол). Не требуется коррекции доз больным ХПН при применении антикоагулянтов (гепарин), противоэпилептических средств (фенитоин), гипотензивных препаратов (клонидин, диазоксид, резерпин, миноксидил), циклоспорина, некоторых диуретиков (фуросемид, буметанид, индапамид).

12.5. ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Этот клинический синдром возникает при многих состояниях и характеризуется прежде всего резким уменьшением количества мочи или пре-

кращением мочевого выделения. Как и ХПН, острая почечная недостаточность (ОПН) проявляется рядом метаболических и других осложнений, часто требующих специального целенаправленного вмешательства. Прежде всего повышается содержание в крови креатинина и мочевины.

В зависимости от причины возникновения ОПН подразделяют на: 1) преренальную; 2) ренальную; 3) постренальную (связанную с обструкцией мочевых путей).

Преренальная ОПН возникает вследствие уменьшения объема циркулирующей крови — гиповолемии в результате кровопотери, шока различного происхождения, например кардиогенного, септического и т. д., большой потери жидкости через кожу при ожогах и с потом, рвоты, диареи, приема диуретиков, а также в результате селективной ишемии почек.

При этом состоянии наиболее важно выявить причину, так как в случае ее устранения и адекватного лечения с восстановлением почечного кровотока ОПН может быстро разрешиться. Лечебные мероприятия в этих случаях состоят в быстром пополнении объема крови, усилении сердечных сокращений и увеличении сердечного выброса, терапии инфекционного процесса.

Если преренальные факторы патологии удастся скорректировать, для увеличения диуреза могут быть назначены петлевые диуретики или маннитол, а также дофамин в небольшой дозе (1–3 мкг/кг/мин) для увеличения почечного кровотока.

Постренальная ОПН может быть связана с закупоркой мочевых путей камнем, сгустком крови, кристаллами солей, опухолью, некротическими массами сосочков, аденомой предстательной железы. Постренальная ОПН в результате ретроперитонеального фиброза требует исключения прежде всего аденомы предстательной железы, а при ее отсутствии проведения УЗИ почек, при необходимости — КТ или внутривенной урографии. В случае выявления причины заболевания требуется соответствующее оперативное вмешательство.

ОПН как следствие патологического процесса в почках может быть связана с нарушением гломерулярной фильтрации (нефрит, включая поражение почек при системных заболеваниях),

тубулоинтерстициальным поражением (лекарственные воздействия, гемолиз), сосудистыми нарушениями (васкулит, эмболия или тромбоз, злокачественная гипертензия).

Главной задачей лечения является налаживание диуреза и регуляция водно-электролитных расстройств. В связи с этим проводится внутривенная инфузия фуросемида в количестве 20–40 мг/ч с дофамином в небольшой дозе. Возможно однократное парентеральное введение фуросемида в количестве 200–500 мг. Важное значение имеет мониторинг реакции на это введение в виде почасового диуреза и содержания электролитов. Если диурез существенно не возрастает в течение 6–12 ч, его дальнейшее увеличение представляется сомнительным. Одновременно в питании ограничивают воду и соль, а также белок. При этом водный баланс должен оцениваться по величине диуреза и динамике массы тела. Больной должен получать высококалорийную диету.

При нарастании метаболического ацидоза необходимо введение щелочного раствора соды. При повышении содержания в крови калия более 6 ммоль/л с соответствующими изменениями на ЭКГ необходимо внутривенное введение кальция в виде 15–20 мл 10% раствора кальция глюконата и гипертонического раствора декстрозы, иногда с инсулином. Возможна гипокальциемия, однако она обычно бессимптомна и редко требует специальной коррекции. При гиперфосфатемии должны вводиться фосфатсвязывающие соединения в виде кальция карбоната (по 0,5–1 г внутрь 3 раза в сутки) или алюминия гидроксид.

При отсутствии тенденции к обратному развитию процесса больного следует перевести на гемодиализ. Показаниями для него являются клинически выраженные явления уремии в виде рвоты, энцефалопатии, гиперкалиемия, перегрузка жидкостью, ацидоз.

При ОПН применяют пентоксифиллин, который улучшает явления микроциркуляции в почках и головном мозге, а также маннитол — осмотический диуретик. Маннитол показан в дозе 100–200 мл 20% раствора внутривенно, особенно больным с повреждением мышц рабдомиолизом и миоглобинурией.

Лекарственная ОПН может быть пре- и постренальной, но чаще собственно почечного происхождения.

Преренальная ОПН возникает в связи с выраженным диуретическим и слабительным эффектом соответственно мочегонных и слабительных средств, особенно у пожилых больных. Возможно ее развитие на фоне приема НПВС, которые уменьшают образование простагландинов (ингибируя ЦОГ). В клубочках тонус афферентных артериол определяется сосудорасширяющими простагландинами, а эфферентных — системой ренин–альдостерон. Введение НПВС нарушает эту регуляцию и в условиях некоторой гиповолемии может привести к ОПН.

ИАПФ могут резко уменьшить почечную фильтрацию, особенно при наличии двустороннего стеноза почечных артерий, гиповолемии и сердечной недостаточности.

ОПН может быть вызвана циклоспорином, индуцирующим вазоконстрикцию афферентных сосудов, а также тетрациклином.

ОПН собственно почечного происхождения развивается в результате прямого токсического действия и канальцевого некроза.

Аминогликозиды все нефротоксичны в той или иной степени. Они накапливаются в проксимальных канальцах и медленно удаляются при отмене препарата. Ранними проявлениями их токсичности может быть увеличение выделения с мочой лизосомных ферментов, низкомолекулярных белков, аминокислот, сахара. В некоторых случаях повреждается клубочковый фильтр с усилением выделения калия и магния, иногда с полиурией. Почечная недостаточность может развиваться через 7–10 дней после начала терапии аминогликозидами, требует ее безусловного прекращения, после чего возможно постепенное полное восстановление. Эта патология более вероятна у больных с заболеваниями почек и печени, пожилых лиц, при гипотензии, гипокалиемии, грамотрицательной инфекции. Для профилактики рекомендуют однократное в сутки введение препарата. Вероятность нефротоксической реакции возрастает при применении ванкомицина и амфотерицина В.

Рентгеноконтрастные средства вызывают нефротоксическую реакцию, особенно часто у по-

жилых лиц с диабетом, другим заболеванием почек. Возможно только кратковременное повышение креатинина. Но у $1/3$ больных с исходной ХПН возникает значительное ухудшение. Его связывают с прямым токсическим поражением канальцев, почечной вазоконстрикцией и агрегацией эритроцитов.

Циклоспорин в высокой дозе вызывает токсическую реакцию, однако его концентрация может увеличиться в крови при приеме противогрибковых средств, кортикостероидов, дилтиагема, половых гормонов.

Противоопухолевые средства (цисплатин, нитрозомочевина, метотрексат) могут стать причиной серьезного повреждения почек.

Парацетамол в больших дозах может вызывать не только печеночную, но и почечную недостаточность. Последняя протекает изолированно и связана с образованием большого количества алкилирующих метаболитов.

ОПН в результате острого интерстициально-нефрита может быть обусловлена десятками разных лекарственных средств, но чаще всего антибиотиками и НПВС. Гистологически находят диффузную инфильтрацию почечной ткани мононуклеарами с большим количеством эозинофилов. Клинически острое ухудшение функции почек обнаруживается через 2 нед. лечения наряду с другими признаками аллергической реакции в виде лихорадки, сыпи, артралгии с появлением эозинофилов в моче. У большинства больных отмечается олигурия с изменениями в моче. При отмене препарата возможно выздоровление.

Обструктивная нефропатия с ОПН может быть вызвана рядом средств. Наиболее известным является возникновение ОПН при лечении лейкозов цитостатиками с деструкцией патологических клеток и образованием из ядерной ДНК мочевой кислоты, кристаллы которой могут закупорить почечные канальцы. Это осложнение можно предупредить профилактическим приемом аллопуринола, введением достаточного количества жидкости и ее подщелачиванием.

Метотрексат полностью выделяется через почки, причем растворимость его зависит от pH, поэтому острая дисфункция почек может быть предупреждена введением достаточного количества жидкости и подщелачиванием.

Кристаллурия возможна при лечении ципрофлоксацином, приеме ощелачивающих средств, содержащих большое количество кальция, что может вызвать даже приступы почечно-каменной болезни.

12.6. ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПАЗИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Доброкачественная гиперплазия (аденома) предстательной железы (ДГПЖ) — частая причина нарушения мочевого выведения у мужчин. Частота заболевания увеличивается с возрастом. К 70 годам у подавляющего большинства мужчин обнаруживают при морфологическом исследовании признаки аденомы.

Первые симптомы могут появиться на пятом десятилетии жизни. Предстательная железа окружает уретру, в связи с чем заболевание впервые проявляется расстройством мочевого выведения в виде слабой струи, нарушением опорожнения мочевого пузыря с повышением давления в нем. Больные жалуются на никтuriю, дизурию, усиление и учащение позывов к мочеиспусканию. Часты явления мочевой инфекции, гематурия, острая задержка мочи. Возможно развитие ХПН. Проводится оперативное вмешательство в виде трансуретральной резекции предстательной железы.

Главной задачей лечения является устранение обструкции мочевых путей. Оказались эффективными блокаторы α -адренорецепторов. Позже терапия ДГПЖ была дополнена средствами, модулирующими андрогенную активность. Однако эта терапия помогает не всем больным и часто требуется операция.

α -адреноблокаторы. Обструкция мочевых путей при ДГПЖ включает компонент, связанный с повышением тонуса гладкомышечных клеток ее капсулы, которая иннервируется адренергическими элементами вегетативной нервной системы. В капсуле предстательной железы и шейке мочевого пузыря обнаружена высокая концентрация α -адренорецепторов при низкой концентрации β -адренорецепторов.

Блокаторы α -адренорецепторов снижают тонус капсулы предстательной железы, умень-

шают давление в простатической части уретры и шейке пузыря, не изменяя давления в пузыре. С 1976 г. известен благоприятный их эффект при острой задержке мочи вследствие ДГПЖ.

Как известно, α -блокаторы делятся на α_1 -блокаторы и неселективные α -блокаторы. Хотя оба типа этих препаратов оказались эффективными, α_1 -блокаторы дают меньше побочных реакций, которые к тому же легче протекают. В связи с этим побочные эффекты связывают с блокадой α_2 -рецепторов. В 1993 г. в предстательной железе обнаружены субтипы α -адренорецепторов — 1A и 1D. Побочное действие α -блокаторов, видимо, обусловлено блокадой α_1 -адренорецепторов, локализованных в сосудах ткани мозга. Теоретически блокада α_{1A} -рецепторов позволит свести к минимуму побочные явления этой терапии.

При ДГПЖ используют селективные α_1 -блокаторы: празозин, доксазозин, теразозин, альфузозин, тамсулозин.

Празозин — блокатор α_1 -адренорецепторов, действует также в гладкомышечных волокнах артериол и вен, снижая ОПСС, и вызывает рефлекторную тахикардию. Имеет $T_{1/2}$ 2–3 ч. Назначается по 2 мг 2–3 раза в сутки. 70% введенного внутрь препарата всасываются, пик концентрации в плазме достигается через 1–3 ч; биодоступность препарата около 70% и продолжительность действия около 4–6 ч. Препарат дешевле его аналогов. Он дает у большинства больных значительное уменьшение мочевых нарушений, улучшает мочевыделение. После индивидуального подбора дозы лечение продолжается несколько недель. Могут быть повторные курсы терапии. Побочные эффекты: диспептические явления, тошнота, головокружение, двоение в глазах. В начале лечения может быть ортостатическая гипотензия — эффект первой дозы.

Доксазозин — структурный аналог празозина, обладает высокой аффинностью к α_1 -адренорецепторам. $T_{1/2}$ 20 ч, продолжительность действия 18–36 ч с максимальным эффектом в течение 6 ч после приема. Препарат метаболизируется в печени, и лишь 5% выводятся в неизменном виде с мочой. Биодоступность соответствует празозину. Назначают по 2–8 мг обычно 1 раз в день.

При лечении блокаторами α -адренорецепторов отмечены значительные колебания как кли-

нической эффективности, так и результатов уродинамических исследований у конкретных больных. Видимо, это связано с тем, что ДГПЖ — это гетерогенное заболевание, требующее индивидуального подхода в лечении.

Антиандрогенная терапия. Эффект антиандрогенной терапии ДГПЖ был установлен еще в прошлом веке: у подавляющего большинства больных выраженная регрессия симптомов наступала после кастрации. Различий в содержании андрогенов в крови у мужчин с ДГПЖ и без нее не установлено.

Тестостерон синтезируется яичками и корой надпочечников и регулируется путем обратной связи. Гонадотропин-рилизинг гормон — рилизинг-гормон лютеинизирующего фактора из передней доли гипофиза — стимулирует клетки Лейдига яичек и кору надпочечников (сетчатую зону) с увеличением секреции тестостерона. Торможение любого этапа этой регулирующей системы снижает содержание тестостерона в крови и приводит вслед за этим при лечении в течение 6 мес. к вторичному уменьшению объема ДГПЖ.

В предстательной железе тестостерон конвертируется в дигидротестостерон (ДГТ) с помощью 5α -редуктазы. Высокое содержание этого фермента находили только в простате, коже гениталий, лица. Если тестостерон — главный физиологический андроген в сыворотке, ДГТ — главный активный андроген в предстательной железе, который и участвует в развитии ДГПЖ. Блокируя активность 5α -редуктазы, удается уменьшить размер ДГПЖ и ее симптоматику.

Финастерид (проскар) получил наибольшую известность в качестве средства против ДГПЖ. Финастерид — химическое соединение, ингибирующее 5α -редуктазу и, соответственно, содержание ДГТ. Известен синдром спонтанного дефицита 5α -редуктазы, характеризующийся псевдогермафродитизмом, включающим резкое уменьшение и даже исчезновение предстательной железы. Финастерид в дозе 5 мг внутрь 1 раз в день в течение 6 мес. значительно уменьшает размер простаты и проявления ДГПЖ. Побочные явления финастерида (импотенция, снижение либидо и объема эякулята) возникают относительно редко — у 2–3% больных.

Флутамид — нестероидный антиандроген, связывающийся с рецепторами андрогенов в цитозоле клеток предстательной железы. Однако влияние этого лечения на течение ДГПЖ пока убедительно не доказано в контролируемых исследованиях.

В настоящее время появился также ряд препаратов растительного происхождения, которые, по предварительным данным, оказывают благоприятное действие при ДГПЖ. К ним относятся трианол, пермиксон, простагут.

Трианол — липидостероловый комплекс, экстрагированный из коры дикой африканской сливы. *Пермиксон* — экстракт из плодов вееролистной пальмы. Длительное применение этих препаратов обеспечило уменьшение симптомов нарушения мочеиспускания, однако без уменьшения размера железы.

Простагут — капсулы и капли на основе экстрактов из плодов пальмы Сабаль и корня крапивы. Применяют по 20 капель 3 раза в день. Препарат ингибирует 5 α -редуктазу, оказывает также противовоспалительное, противоотечное, спазмолитическое действие. Хорошо переносится. При лечении в течение месяцев отмечен значительный симптоматический эффект. Влияние на морфологию ДГПЖ должно быть подтверждено.

Лекарственная терапия ДГПЖ показана больным с симптомами умеренно выраженной

обструкции мочевого вывода без острой задержки мочи, чаще требующей неотложного хирургического вмешательства. Больные с рецидивирующей макрогематурией, мочевой инфекцией, плохо поддающейся антибактериальной терапии, уремией с гидронефрозом являются кандидатами на операцию.

При выборе метода лечения всегда следует иметь в виду, что любая операция потенциально может закончиться летальным исходом, а лекарственная терапия чревата серьезным побочным действием, кроме того, нельзя не учитывать и высокую стоимость препаратов, которые приходится принимать при ДГПЖ пожизненно. При умеренной симптоматике ДГПЖ, особенно в сочетании с гипертензией и атерогенной гиперлипидемией, благоприятный эффект достигается применением α_1 -адреноблокаторов (празозин, доксазозин) через 2–4 нед. и даже раньше от начала терапии, в том числе иногда при быстром нарастании симптомов.

Клинический эффект антиандрогенной терапии можно ожидать через 6–12 мес. Финастерид (проскар) является в настоящее время наиболее эффективным антиандрогенным препаратом, однако необходимо еще получить результаты длительного его применения. Терапия финастеридом сопровождается уменьшением размера ДГПЖ и уровня простатического специфического антигена.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Болезни легких остаются важнейшей причиной заболеваемости и смертности населения, прежде всего в высокоразвитых индустриальных странах. Они являются причиной до 5–10% всех госпитализаций и до 15% летальных исходов. Бронхообструктивный синдром, который часто отождествляют с бронхиальной астмой, является по сути основной хронической патологией легких. В Великобритании более 10% всех выписываемых по рецептам лекарств адресованы больным бронхиальной обструкцией. Важнейшей причиной летального исхода остаются острые пневмонии, лечение которых излагается в разделе, посвященном антибактериальным средствам. При этом важно учитывать постоянно расширяющийся спектр микробов, вызывающих бронхолегочные инфекции при бронхитах, бронхоэктазах и пневмониях, что делает не только обоснованным, но и очень важным появление новых антибактериальных средств.

13.1. ПАТОГЕНЕЗ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

Бронхообструктивный синдром — состояние, характеризующееся приступами экспираторной

одышки (пароксизмы экспираторного диспноэ) вследствие бронхоспазма, нарушения бронхиальной проходимости и гиперсекреции бронхиальных желез. Являясь основным выражением бронхиальной астмы (БА), бронхообструктивный синдром может возникать при патологических состояниях бронхолегочного аппарата, а также некоторых внелегочных заболеваниях. В $2/3$ случаев причиной бронхообструктивного синдрома является БА.

Основным патогенетическим механизмом БА считается аллергия с нарушениями в иммунокомпетентной системе. Выделяют две формы БА: инфекционно-зависимая и атопическая. В некоторых случаях типичные для БА клинические проявления формируются без участия иммунологической стадии в развитии болезни, а в клинической картине преобладают явления гиперреактивности дыхательных путей, а также хронического продуктивного воспаления.

Роль гиперреактивности бронхов в формировании обструктивного синдрома получает все большее подтверждение, хотя и не все механизмы гиперреактивности еще известны. Вероятно, у некоторых больных изменения реактивности бронхов формируются первично на основе врожденных или приобретенных биологических дефектов.

Можно предположить наличие общих, характерных для многих эффекторных клеток дефектов и ряд особенных дефектов, связанных с нарушением отдельных функций клеток и органов. К общим дефектам, вероятно, относятся дефекты мембран и неполноценность рецепторного аппарата клеток-мишеней и эффекторных клеток органов дыхания, что ведет к дисбалансу регулирующих систем клеток, изменению реактивности эффекторных клеток и клеток-мишеней бронхов и легких. Эти дефекты лежат в основе бронхоспазма, гиперсекреции слизи, дискринии и отека слизистой оболочки бронха.

К особым дефектам, связанным с нарушением отдельных функций клеток и органов, относятся изменения иммунокомпетентной системы, клеток, обеспечивающих мукоцилиарный клиренс, местную защиту бронхов и легких и т. д.

Формирование, прогрессирование и клиническое проявление в виде БА биологических дефектов происходят под влиянием факторов внешней среды, которые объединяются в пять групп: инфекционные агенты, неинфекционные аллергены, механические и химические раздражители, физические и метеорологические факторы, нервно-психические стрессовые воздействия.

Таким образом, хотя наиболее распространены две основные формы БА, ими далеко не исчерпывается клиническое разнообразие проявлений этого заболевания. Многие исследователи выделяют еще два самостоятельных ее варианта: астма, вызываемая физической нагрузкой, и астма, провоцируемая приемом НПВС.

У определенной группы больных физическая нагрузка является единственной или основной причиной астматических приступов. Особенность этого варианта БА в том, что астматические приступы возникают не во время физической нагрузки, а сразу после ее окончания или в течение ближайших 10 мин. Существует точка зрения, что ведущим в формировании бронхоспазма является раздражение эффекторных окончаний блуждающего нерва, возможно связанное с охлаждением и высыханием слизистой оболочки бронхов во время гипервентиляции.

Сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и придаточных пазух и непереносимости

НПВС получило название астматической триады, или «аспириновой астмы». Природа лекарственной непереносимости при астматической триаде остается не вполне ясной. В настоящее время все большее признание получает теория, согласно которой бронхоконстрикция обусловлена торможением или извращением синтеза простагландинов и лейкотриенов (LT) НПВС.

Изучение патогенеза БА на клеточном и субклеточном уровнях привело к открытию α - и β -адренергических рецепторов в мембране гладкомышечных клеток бронхов, а также М-холиннергических рецепторов, функционально связанных с системой гуанилатциклазы–цГМФ. Действие ацетилхолина на бронхи является суммарным эффектом, который начинается с раздражения нервных холинорецепторов слизистой оболочки бронхов со стимуляцией рефлекторного ответа гладкой мускулатуры. Процесс продолжается как непосредственное раздражение этим медиатором М-холинорецепторов гладкой мускулатуры бронхов.

Предполагают, что в основе патогенеза БА лежит угнетение (блокада) β -адренергических рецепторов, находящихся во взаимодействии с аденилатциклазой, что приводит к бронхоспазму как основному проявлению данного заболевания. Изменения функционального состояния β -адренорецепторов выражаются в нарушениях чувствительности этих рецепторов к катехоламинам, уменьшении количества рецепторов на клетках-эффекторах, «превращении» β -адренорецепторов в α -адренорецепторы, изменении активности процессов взаимодействия β -адренорецепторов с аденилатциклазой клеточных мембран, уменьшении концентрации аденилатциклазы в клетках-эффекторах. Предполагают наличие конституционального наследственного дефекта структуры и функции β -адренорецепторов (рис. 13.1).

Однако у большинства больных не удается доказать наследственную недостаточность функций β -адренорецепторов. Более того, различные аллергены резко увеличивают возбудимость и чувствительность М-холинорецепторов слизистой оболочки бронхов к различным раздражителям. Хорошо известно, что применение β -стимуляторов далеко не всегда и не у всех

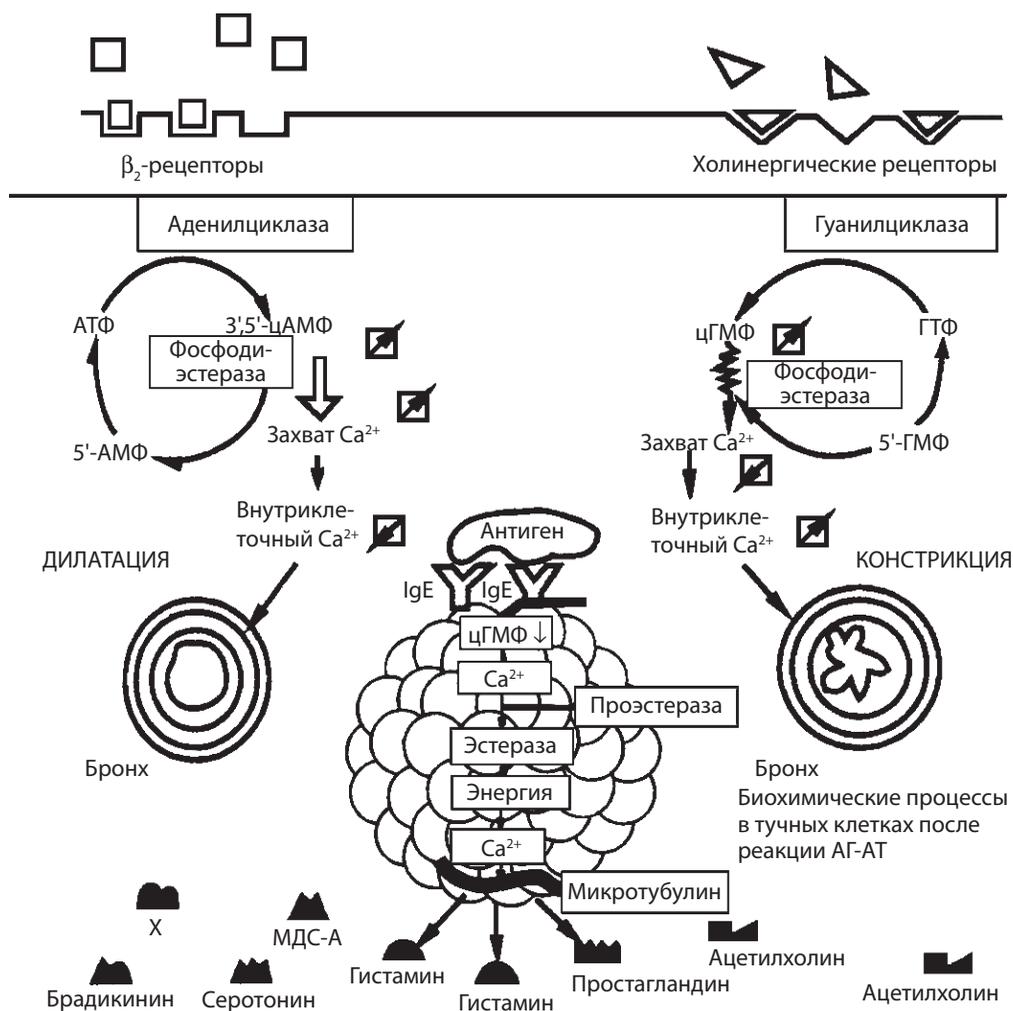


Рис. 13.1. Биохимические процессы в регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов

больных дает положительный терапевтический эффект. В некоторых случаях БА можно говорить о преобладающем влиянии нарушений М-холинергических механизмов в патогенезе этого заболевания.

Лейкотриены являются мощными биологическими медиаторами, образующимися в результате метаболизма арахидоновой кислоты, которая содержится в фосфолипидных мембранах различных клеток (тучных, эозинофилов, эпителиальных и др.). Освобождение арахидоновой кислоты осуществляется при участии фосфолипазы A_2 (PLA_2) в ответ на различные биологические стимулы, такие как антиген-антитело-зависимые механизмы, физические и химические

стимулы. PLA_2 представляет собой совокупность ферментов, которые могут быть разделены на несколько групп в зависимости от молекулярной массы, локализации, структуры, особенностей структуры цепей жирных кислот и механизмов кальциевой активации. Например, PLA_2 с низкой молекулярной массой (14–18 кДа) широко распределена в молочных железах и ее активность проявляется при миллимолярных концентрациях кальция. Кальцийзависимая цитозольная PLA_2 с более высокой молекулярной массой (85 кДа) — $sPLA_2$ — находится в различных тканях, в том числе и в легких; интрацеллюлярная кальцийнезависимая PLA_2 — $iPLA_2$ — выделена из лейкоцитов.

Исследования показали, что эти ферменты принимают участие в освобождении арахидоновой кислоты, последующий метаболизм которой может происходить с образованием простагландинов, тромбоксана A_2 и лейкотриенов. Последние принято называть эйкозаноидами. Циклооксигеназа (ЦОГ) катализирует один из путей метаболизма арахидоновой кислоты с образованием простагландинов и тромбоксана A_2 . Существует две формы этого фермента: ЦОГ-1, который содержится во многих клетках и принимает участие в нормальных физиологических клеточных реакциях, не связанных с развитием воспаления; ЦОГ-2 регулирует синтез простагландинов, индуцированный различными провоспалительными стимулами. Ключевым ферментом в синтезе лейкотриенов является 5-липооксигеназа, которая в присутствии мембранного протеина, названного 5-липооксигеназа-активированный протеин (FLAP), приводит к образованию 5-гидроксипероксиэйкозатетраеновой кислоты (5-HPETE) и последующей формации лейкотриена A_4 (LTA_4). LTA_4 в дальнейшем может быть метаболизирован в LTB_4 при содействии LTA_4 -гидролазы или в LTC_4 в результате конъюгации с глутатионом при участии LTC_4 -синтазы. LTC_4 активно транспортируется из клеток и в дальнейшем метаболизируется в LTD_4 и LTE_4 . Лейкотриен C_4 и его метаболиты — LTD_4 и LTE_4 — вместе названы цистинил-лейкотриены (рис. 13.2). Последний (LTE_4) в неизменном виде и в виде активных метаболитов экскретируется с мочой. В настоящее время метод измерения LTE_4 в моче широко используется для оценки уровня синтеза лейкотриенов.

LTB_4 продуцируется в основном нейтрофилами, один из его преимущественных эффектов — хемотаксис нейтрофилов; в меньшей степени выражено влияние на эозинофильный хемотаксис. Учитывая, что роль нейтрофилов в патогенезе астмы противоречива, хотя было продемонстрировано увеличение их числа в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов, страдающих астмой, особенно после воздействия химических агентов, роль LTB_4 в патогенезе заболевания пока остается неясной. Другие лейкотриены — LTC_4 , LTD_4 и LTE_4 , известные как сульфидопептидные лейкотриены или цистинил-лейкотриены, про-

дуцируются эозинофилами, тучными клетками, макрофагами, моноцитами и базофилами. Их роль в патогенезе астмы сегодня не обсуждается.

Роль цистинил-лейкотриенов в развитии астмы. Известно четыре наиболее важных механизма, ведущих к образованию обструкции дыхательных путей: спазм гладкой мускулатуры бронхов; отек слизистой оболочки бронхов вследствие пропотевания протеина и воды; увеличение секреции слизи; инфильтративное эозинофильное воспаление.

Экспериментально показано, что лейкотриены могут принимать участие в развитии каждого из вышеперечисленных механизмов (рис. 13.3). Так, в исследованиях *in vitro* LTC_4 и LTD_4 проявляли сходный по силе бронхоконстрикторного действия эффект, в 1000 раз превосходящий гистамин. В отношении же LTE_4 данные противоречивы. Одни считают, что по силе бронхоконстрикторного эффекта он эквивалентен LTC_4 и LTD_4 , другие предполагают его значительно меньший эффект. После бронхоспазма у больных отмечалось повышение экскреции LTE_4 с мочой.

Выделяют три стадии в патогенезе БА:

- 1) иммунопатологическая;
- 2) патохимическая;
- 3) патофизиологическая.

На первой стадии патогенеза антигены вступают во взаимодействие с иммунокомпетентными клетками (Т- и В-лимфоцитами) в слизистой оболочке бронхиол или подслизистой основе их стенки. Т-эффекторы — это сенсibilизированные лимфоциты (киллеры), которые участвуют в реализации аллергической реакции замедленного типа и осуществляют цитотоксическое действие на клетки-мишени иммунопатологического процесса. В-лимфоциты в процессе созревания превращаются в плазматические клетки, интенсивно продуцирующие антитела пяти классов: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD. При сенсibilизации некоторыми ингаляционными аллергенами (домашняя пыль, споры грибов) нарушение бронхиальной проходимости может быть вызвано увеличением количества IgE, а также IgG и IgM. IgE взаимодействует со специфическими рецепторами на поверхности тучных клеток слизистой оболочки бронхов и циркулирующих базофилов.

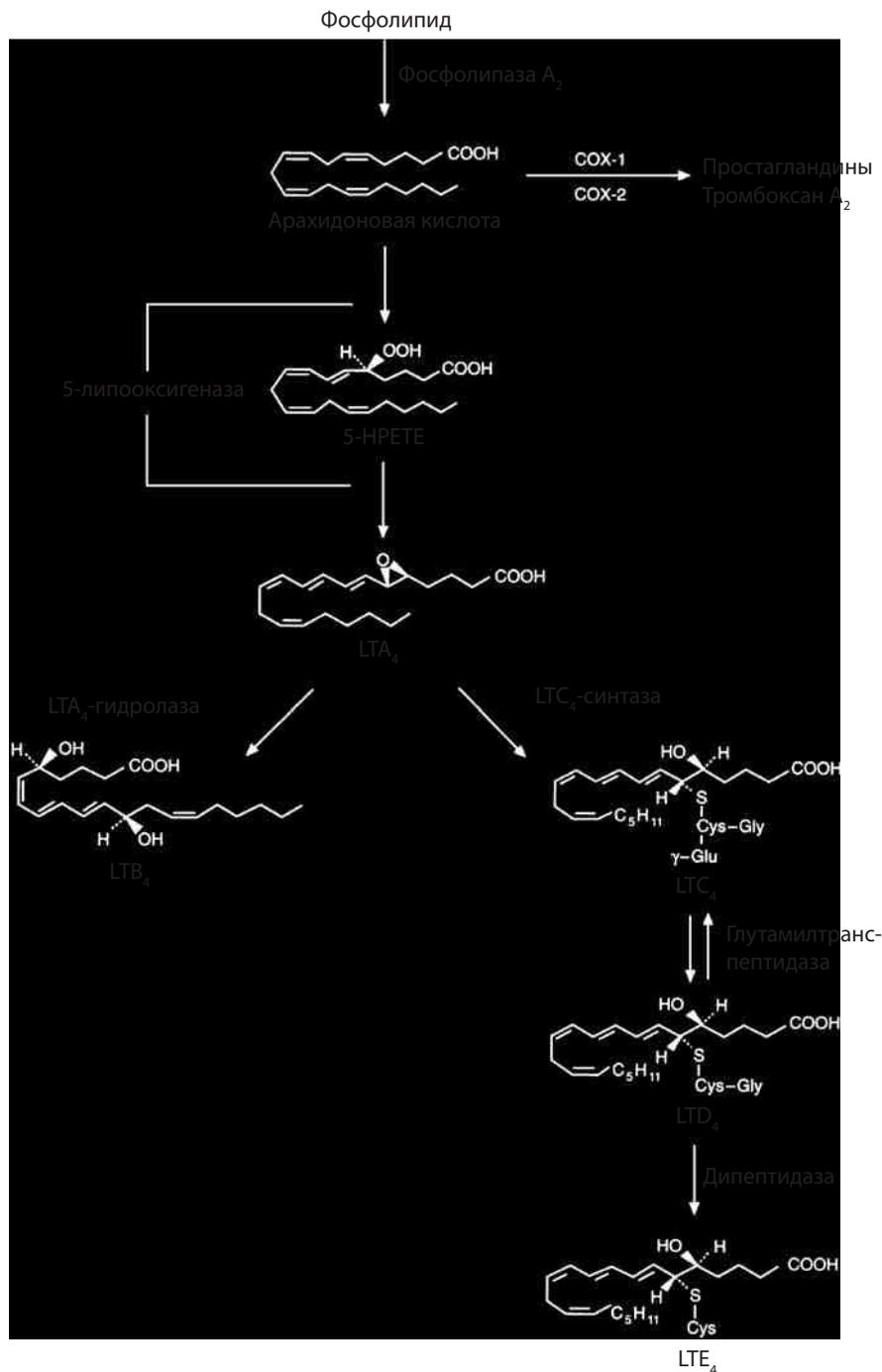


Рис. 13.2. Метаболизм арахидоновой кислоты

При повторном контакте с антигеном происходит его связывание с двумя рядом расположенными молекулами IgE на поверхности тучных клеток дыхательных путей. Агрегация мембран-

ных IgE-рецепторов и есть тот пусковой механизм активации тучных клеток, обуславливающий экзоцитоз и выработку различных медиаторов гиперчувствительности немедленного типа.

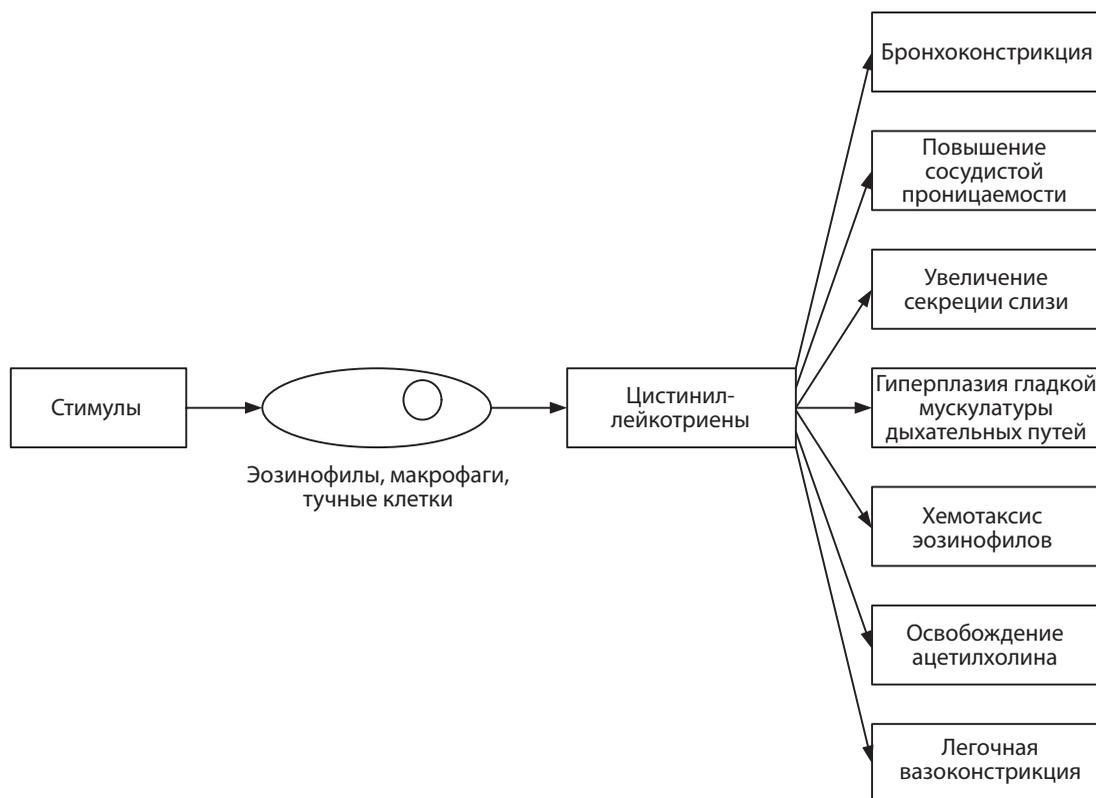


Рис. 13.3. Физиологические эффекты цистинил-лейкотриенов у пациентов с астмой

Вторая фаза патогенеза отражает патохимическую стадию аллергического процесса. Для этой стадии характерна активация первичных и вторичных эффекторных клеток (тучные клетки, базофилы, эозинофилы, тромбоциты). Возбуждение первичных эффекторных клеток при БА, в частности тучной клетки, приводит к высвобождению из них целого ряда медиаторов, вызывающих немедленную или отсроченную бронхоконстрикцию и воспаление. Гистамин вызывает бронхоконстрикцию, купируемую β -стимуляторами, повышение сосудистой проницаемости, стимуляцию секреции слизи, раздражение бронхов (рис. 13.4).

Как отмечалось выше, определенное значение придается лейкотриенам (LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) и PGD_2 , фактору активации тромбоцитов (ФАТ), образующихся из арахидоновой кислоты (рис. 13.5) и мембранных фосфолипидов. Бронхоконстрикция, определяемая LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 , PGD_2 , не снимается β -стимуляторами,

кроме того, они вызывают повышение сосудистой проницаемости и стимулируют образование слизи. LTB_4 и PGD_2 способны стимулировать хемотаксис и вызывают хемотаксис нейтрофилов, а ФАТ, наряду с хемотаксисом нейтрофилов, — и макрофагов.

Третьей группой факторов, определяющих приток к бронхам форменных элементов крови и хроническое воспаление, являются хемотаксические факторы нейтрофилов и эозинофилов, освобождающихся при возбуждении из тучной клетки.

Выброс из вторичных эффекторных клеток (нейтрофилов, эозинофилов, активированных тромбоцитов, моноцитов-макрофагов) нейтральных протеаз, лизоцимов, LTB_4 , LTC_4 , 5-НЕТЕ, пероксидаз, различных ферментов и медиаторов, серотонина и ФАТ вызывает повреждения эпителия бронхов и других клеток и тканей, хемотаксис клеток воспаления, повышение сосудистой проницаемости, гиперреактивность бронхов,

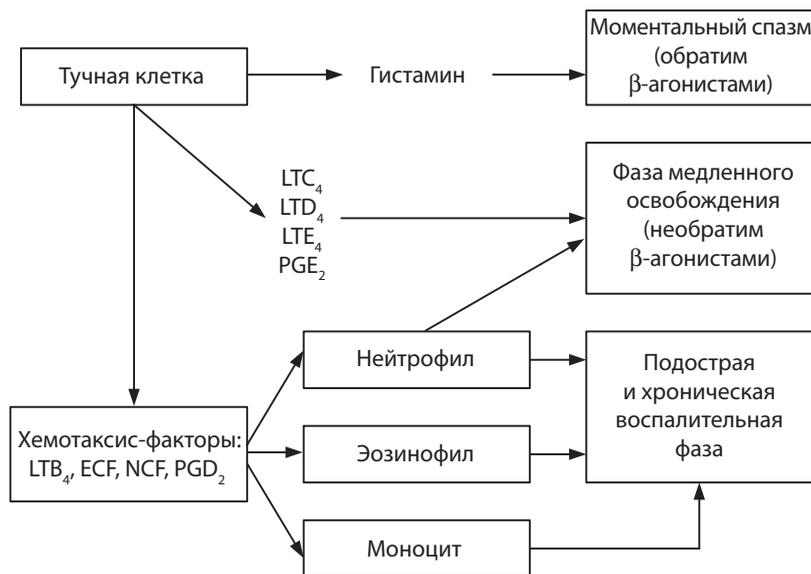


Рис. 13.4. Значения активации первичных и вторичных эффекторных клеток при бронхиальной астме

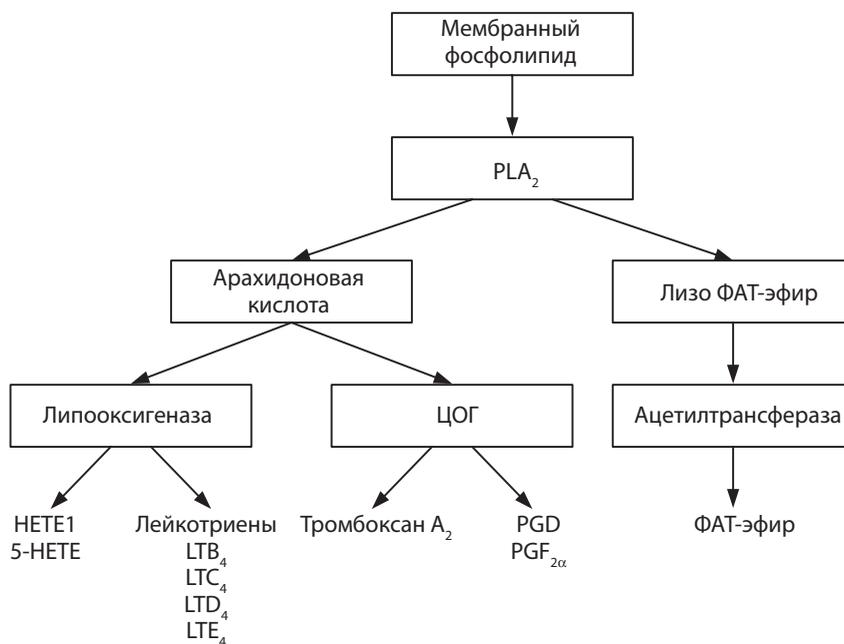


Рис. 13.5. Схема образования лейкотриенов (LT), простагландинов (PG) и фактора активации тромбоцитов (ФАТ):

HETE — гидрокситетраеновая кислота

вазоконстрикцию и ряд других патофизиологических феноменов. Клетки продуцируют также цитокины — ИЛ-4 и ИЛ-5.

Возбуждение эффекторных клеток, иммунные механизмы определяют гиперреактивность бронхов и хроническое воспаление, лежащие в основе БА.

Процесс секреции требует энергетического обеспечения, поэтому при блокаде энергообразования прекращается и выброс медиаторов. Центральным звеном регуляторных внутриклеточных механизмов является концентрация циклических нуклеотидов — цАМФ и цГМФ, точнее их соотношение.

Лечебное действие целого ряда лекарственных препаратов в конечном счете определяется изменением концентраций этих нуклеотидов. β -адренергические рецепторы связаны с аденилатциклазой, под влиянием которой из АТФ образуется цАМФ, закрывающий кальциевый канал в мембране и тем самым тормозящий поступление Ca^{2+} в клетку либо даже способствующий его выведению. цАМФ гидролизуется фосфодиэстеразой с образованием неактивного продукта, идущего снова на синтез АТФ (табл. 13.1).

Таблица 13.1

Влияние увеличения внутриклеточной концентрации циклических нуклеотидов на некоторые физиологические процессы

Вид клеток	Увеличение концентрации	
	цАМФ	цГМФ
Гладкие мышцы бронхов	Расслабление Угнетение	Сокращение Активация
Высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов		
Выделение лизосомных ферментов из нейтрофилов во время фагоцитоза		
Агрегация тромбоцитов и высвобождение гистамина и серотонина из тромбоцитов		
Синтез антител В-лимфоцитами		
Цитотоксическое действие Т-лимфоцитов	Ослабление	Усиление

Холинергические рецепторы связаны с гуанилатциклазой, и ее активация приводит к образованию цГМФ. Последний стимулирует поступление кальция в клетку, т. е. его эффект противоположен эффекту цАМФ. Гидролиз цГМФ осуществляется его специфической фосфодиэстеразой. Роль кальция сводится к активации протеинкиназ и фосфорилированию белков. Та-

ким образом, концентрации обоих нуклеотидов определяют функциональную активность клеток.

Показано, что в тесной связи с циклазной системой находятся простагландины. При БА лучше изучена роль PGE. Установлено, что PGE, аналогично катехоламинам при активации β -адренергических рецепторов, увеличивают количество внутриклеточного цАМФ и тем самым расслабление гладкомышечных волокон, торможение высвобождения из базофилов и тучных клеток гистамина, серотонина, медленно действующей субстанции анафилаксии. Противоположное действие оказывают PGF₂ α , вызывая сокращение гладкой мускулатуры, в том числе и бронхов.

Выделение биологически активных веществ усугубляет развитие патологического процесса. Гистамин, например, кроме действия на сердце (тахикардия, положительное инотропное действие), сосуды (расширение капилляров), кишечник (усиленная перистальтика, спазм), вызывает сокращение матки, усиливает секрецию слизи. Гистамин вызывает спазм бронхиол и сосудов, альвеолярную гипоксию и гипертензию в малом круге кровообращения, т. е. то, что характерно для прекапиллярной (альвеолярно-гипоксический вариант) формы дыхательной недостаточности.

На третьей стадии патогенеза БА образуется очаг воспалительной инфильтрации в слизистой оболочке или подслизистой основе стенки бронхиол. В очаги воспаления мигрируют клеточные элементы (эозинофилы, лимфоциты и т. д.) при непосредственном участии хемотаксических факторов. Воспалительные инфильтраты сами по себе нарушают проходимость бронхов. В легких образуются обтурационные ателектазы, обтурационная эмфизема. Очаги аллергического воспаления становятся источниками рефлексов в таком богатом рецепторами органе, как легкие. Наиболее активное действие на аллергическое воспаление оказывают кортикостероиды, которые угнетающе действуют на макрофаги, Т-клетки, эозинофилы и эпителий дыхательных путей.

13.2. ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Самым эффективным методом этиологического лечения атопической БА являются мероприятия

по прекращению контакта больного с аллергенами, провоцирующими клинические проявления заболевания (элиминация аллергена): смена профессии, квартиры, климата, ликвидация цветов, аквариумов, старых перин, подушек и т. д. При инфекционно-зависимой БА — устранение очагов инфекции (консервативным или оперативным методом), проведение антибактериальной терапии (с учетом клинических проявлений активности бронхолегочной инфекции и результатов бактериологического исследования мокроты, содержимого бронхов и определения чувствительности к антибиотикам), бронхоскопическая санация. При невозможности или неэффективности этиотропной терапии рекомендуется патогенетическое лечение.

13.3. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Патогенетическая терапия строится таким образом, чтобы выделить главное патогенетическое звено у данного больного (воспаление, аллергия, иммунопатология, функциональные нарушения нервной системы, глюкокортикоидная недостаточность коры надпочечников и т. д.) и блокировать развитие соответствующей стадии патогенеза.

Средства, влияющие на иммунопатологическую стадию. Возможности воздействия на отдельные звенья иммунных механизмов у людей пока ограничены, хотя в экспериментальных исследованиях они довольно разнообразны.

Одним из видов иммунотерапии, проводимой в период ремиссии, является метод специфической гипосенсибилизации, который заключается в повышении иммунной толерантности организма к экзоаллергенам путем выработки блокирующих антител, вступающих в реакцию с антигеном. Существуют различные методы гипосенсибилизации: ингаляционный, внутрикожный, подкожный и пероральный.

Специфическая терапия инфекционной формы БА в последние годы вследствие изменения взглядов на связь инфекции и астмы находит много противников. Тем не менее бактериальные

препараты, предназначенные для диагностики и лечения БА, до настоящего времени производятся как в нашей стране, так и за рубежом. Эти препараты применяют в двух вариантах лечебных схем: длительном, с предварительным подбором лечебных смесей и учетом результатов кожного тестирования (по аналогии с иммунотерапией атопической БА), и более кратковременном (до 6 мес.), с так называемыми Stock-бактериальными вакцинами — готовыми смесями, содержащими виды бактерий, обычно высеваемых из мокроты больного БА.

В клинике и эксперименте интенсивно исследуется влияние левамизола на иммунологическую стадию БА. Установлено, что он потенцирует и восстанавливает иммунный ответ как *in vivo*, так и *in vitro* в случаях недостаточности клеточных механизмов иммунитета. Механизм действия левамизола в значительной мере опосредуется через уменьшение соотношения цАМФ и цГМФ в клетках, а также изменение их функции.

Выраженное действие на клеточные иммунные механизмы оказывают гормоны вилочковой железы. Они стимулируют созревание претимоцитов, усиливают функции Т-лимфоцитов и увеличивают активность посттимических Т-клеток. Лечебный эффект от применения этих гормонов возможен в случаях недостаточной активности Т-супрессоров и связанного с этим растормаживания В-системы с усилением продукции антител.

В последние годы появились сообщения о положительных результатах, полученных при удалении иммунных комплексов сорбционными методами (гемосорбция, иммуносорбция, плазмасорбция).

Средства, влияющие на патохимическую стадию. Арсенал применяемых средств для блокады патохимической стадии БА более обширен. Выбор средств определяется типом реакции и присущим ему характером образующихся медиаторов.

Эффект подавления высвобождения медиаторов вызывают все цАМФ-активные фармацевтические препараты (теофиллин, β -адренергические вещества, простагландины), а также кортикостероиды (рис. 13.6).

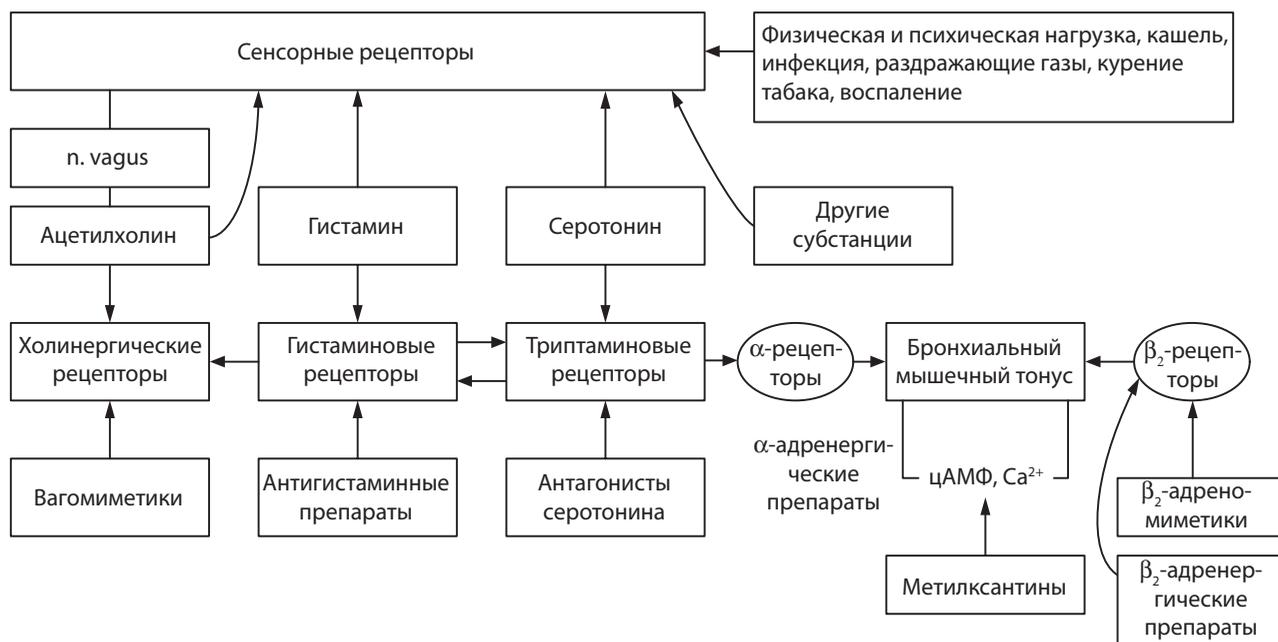


Рис. 13.6. Фармакодинамика бронхомоторных систем

Лекарственные средства, подавляющие высвобождение медиаторов:

1. цАМФ-активные: теofilлин, β-адренергические средства, простагландины.
2. Кортикостероиды.
3. Диэтилкарбамазин.
4. Дифторофосфат, цитохалазин, колхицин, вещества, образующие хелаты кальция.
5. Динатрий кромогликат и недокромил.
6. Кетотифен и др.

Однако показано, что при обычной дозировке эффект большинства из этих препаратов незначителен и остается на заднем плане. Из-за токсических побочных реакций невозможно применение с этой целью таких соединений, как диэтилкарбамазин, дифторофосфат, цитохалазин, колхицин и веществ, образующих хелаты кальция.

Натрия кромогликат (интал, кромолин) угнетает активность фосфодиэстеразы тучных клеток, что ведет к накоплению в них цАМФ, стабилизируются мембраны, блокируется поступление кальция. Блокируется выделение гистамина и, в меньшей степени, лейкотриенов. Этот эффект выявляется и на гладких мышцах бронхов. Механизм действия интала определяет

его применение только в качестве средства профилактики приступов астмы.

Клинически установлено уменьшение частоты и тяжести приступов астмы только у 50% больных при лечении инталом, особенно у детей, в том числе при астме физического усилия и «аспириновой». Это можно объяснить действием интала на неспецифические механизмы активности тучных клеток.

Клинико-фармакологическая характеристика интала:

- Применяется только профилактически.
- Лучшие результаты дает при сезонной аллергической астме.
- Предупреждает астму физического усилия.
- Уменьшает стероидзависимость.
- Отсутствует эффект ускользания при длительном применении.
- Для достижения эффекта требуется 2–4 нед.

Применение. Интал выпускается в виде белого порошка в капсулах по 20 мг вещества. Его вдыхают 3 раза в сутки с помощью турбоингалятора (спинхайлера). Длительность действия при этом 5 ч. Если у больного дыхание затруднено, за 5–10 мин до ингаляции интала рекомен-

дуются сделать 1–2 выдыхания беротека. Лечение инталом следует проводить не менее 3–4 нед. При улучшении суточную дозу снижают до 1–2 капсул вплоть до полной отмены препарата. Раствор интала можно закапывать в глаза при конъюнктивите. При применении внутрь эффективность значительно снижается.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: раздражение горла и воздухоносных путей, сухость во рту, кашель. Возможны покраснение кожи, эозинофильная пневмония. Требуется тщательное соблюдение правил приема препарата, избегать влаги.

Недокромил (тайлед) — препарат близкий по структуре к кромогликату. Механизм действия препарата связан с блокадой активации и высвобождения из первичных и вторичных эффекторных клеток гистамина, лейкотриенов, хемотаксических факторов, ФАТ, различных ферментов, белков, медиаторов и иммуноглобулинов.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. После ингаляции около 90% препарата оседает в трахее и крупных бронхах, лишь очень небольшая часть после абсорбции попадает в легочную ткань. Около 3% препарата всасывается в ЖКТ. Концентрация препарата в плазме крови достигает максимума через несколько минут, $T_{1/2}$ около 90 мин. После однократной ингаляции 4 мг через 5 мин концентрация в плазме крови составляет 1,7–2,3 нг/мл, а постоянная концентрация в крови после 1–6-месячного применения — 2 нг/мл. Препарат не накапливается в организме, элиминируется преимущественно почками. Применяют для профилактики при всех видах астмы, начиная с 2 мг дважды в день до 4–8 мг 4 раза в день. Действие начинается через 1 мес. от начала применения лекарства.

При применении назального спрея менее 81% общей дозы недокромила абсорбируется в системный кровоток из носа. В плазме крови абсорбированный недокромил на 89% обратимо связан с белками плазмы крови. Плазменный клиренс высокий и составляет $10,2 \pm 1,3$ мл/мин/кг, $T_{1/2}$ равен $5,3 \pm 0,9$ мин. Препарат не аккумулируется, не метаболизируется и в неизменном виде выводится с мочой и фекалиями.

При применении недокромила в виде глазных капель около 2% общей дозы попадает в системный кровоток, причем абсорбция идет

в слизистой оболочке носа и в ЖКТ. Недокромил не метаболизируется и в неизменном виде выводится с мочой и фекалиями.

Недокромил-спрей 1% раствор для применения в нос (тиларин, фэйсонс) — используется для профилактики и лечения сезонного аллергического ринита. В клинике наибольший эффект оказывает на такие симптомы ринита, как чихание и ринорея.

П р и м е н е н и е. Используют у взрослых и детей старше 12 лет по одной аппликации в каждый носовой ход 4 раза в сутки, общая суточная доза не превышает 10,4 мг. Рекомендуются применять на период появления аллергенов, например во время цветения злаковых.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я редки и местного характера, проявляются в набухании слизистой носа и чувстве раздражения. Препарат не обладает седативным эффектом и может использоваться водителями. Не взаимодействует с алкоголем.

Недокромил у больных с сезонным ринитом эффективен примерно у $3/4$ пациентов. В двойном слепом плацебо-контролируемом параллельном исследовании показано преимущество недокромила-спрея при 4-кратном применении по сравнению с кромогликатом, хотя достоверных различий в частоте исчезновения отдельных симптомов не выявлено. В аналогичном исследовании у больных ринитом недокромил-спрей в комбинации с астемизолом, принимаемым внутрь, оказал бóльший эффект, чем монотерапия астемизолом.

Недокромил предотвращает появление симптомов ринита при использовании провокационных проб с пылевыми аллергенами.

Недокромил 2% раствор в виде глазных капель (тилалист, фэйсонс) — приводит к подавлению активации клеточной реакции в конъюнктиве, включая тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, моноциты. При этом блокируется высвобождение из клеток гистамина, лейкотриенов и цитокинов и предупреждается миграция клеток, вызывающих 1-й тип аллергии. Действие наступает обычно через 1 ч после применения.

П р и м е н е н и е. Используется для профилактики и лечения аллергического конъюнктивита, включая сезонный аллергический конъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит.

Применяют при сезонном аллергическом конъюнктивите по 1 капле в каждый глаз дважды в день, при необходимости используют 4 раза в сутки. Наибольший эффект наблюдается в период контакта с аллергенами.

Побочные действия. Препарат хорошо переносится, побочные эффекты редки и носят местный характер (раздражение глаз).

В последние годы активно ведутся поиски препаратов, по механизму действия аналогичных инталу, но более удобной лекарственной формы. Кетотифен — первый из таких препаратов.

Кетотифен (задитен) — бензоциклогептатиофен — эффективный пероральный антиаллергический препарат.

Фармакокинетика. После приема внутрь всасывание препарата происходит полностью. Биодоступность 50% за счет эффекта первичного прохождения через печень, максимальная концентрация в плазме достигается через 2–4 ч. Связывание с белками 75%. Кетотифен выделяется из организма в две фазы, причем $T_{1/2}$ более длинный и достигает 21 ч. Примерно 60–70% препарата выделяются с мочой в форме неактивных метаболитов в течение 48 ч. Детям старше 3 лет требуется та же доза, что и взрослым.

Кетотифен блокирует вход Ca^{2+} в тучные клетки и тем самым предупреждает формирование антигенстимулируемого синтеза ФАТ. Он стимулирует также мембраны тучных клеток и альвеолярных макрофагов.

Применение. Препарат показан больным БА, особенно атопической у детей. Взрослые принимают по 1 мг утром и вечером, дети 0,5–3 лет — по 0,5 мг 2 раза в день.

Противопоказания. Препарат противопоказан при гиперчувствительности к нему, а также беременным и кормящим матерям. Усиливает действие снотворных, седативных препаратов, алкоголя.

13.3.1. Бронходилататоры

Тонус гладкой мускулатуры бронхов регулируется раздражением различных рецепторов, среди которых выделяют пять видов: α -адренергические, β -адренергические, М-холинергические, H_1 -гистаминергические, 5-гидрокситриптами-

нергические. Роль двух последних в бронхоспазме невелика. Возбуждение α -адренорецепторов ведет к бронхоконстрикции, а возбуждение β -адренорецепторов — к бронходилатации.

Как и бронхоконстрикция, бронходилатация — активный процесс, который требует образования энергии за счет фосфорилирования гликогена. Поступление Na^+ в клетку и депонирование ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме разобщает актомиозиновый комплекс и вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов. Этот процесс зависит от соотношения цАМФ и цГМФ в клетках.

Препараты, повышающие внутриклеточную концентрацию цАМФ и/или понижающие уровень цГМФ, относятся к числу ведущих в лечении бронхообструктивного синдрома, обеспечивая активную бронходилатацию. Эти препараты можно разделить на пять групп:

1. Стимуляторы β -адренергических рецепторов (симпатомиметики):
 - а) прямого действия (адреналин, изопреналин, орципреналин, тербуталин, сальбутамол, фенотерол и др.);
 - б) непрямого действия (эфедрин и препараты, в состав которых он входит: теофедрин, антастман, солутан и др.).
2. Антихолинергические средства (М-холинолитики): белладонна, атропин, платифиллин, метацин, ипратропиума бромид.
3. Метилксантины — препараты, действующие на гладкую мускулатуру бронхов непосредственно (миолитики): теofilлин, эуфилин, аминофиллин, диафиллин, дипрофиллин и др.
4. Блокаторы α -адренергических рецепторов (α -адреноблокаторы): фентоламин, реджистин.
5. Простагландины группы Е.

Наконец, необходимо сказать еще об одной группе препаратов, которая находит все большее применение в лечении больных БА, — антагонистах кальция, контролирующих спазм сосудов путем ингибирования поглощения ионов Ca^{2+} гладкомышечными клетками. Как уже упоминалось ранее, роль кальция в патогенезе БА установлена: ионы Ca^{2+} необходимы для стимулирования секреции медиаторов тучными клетками,

клеточной адгезии и эпителиальной проницаемости, для нормального функционирования ферментных систем, таких как аденилат- и гуанилатциклазы и фосфодиэстеразный активатор белков для нервной проводимости, передачи нервного импульса и процесса сокращения–расслабления гладких мышц. Однако место антагонистов кальция в терапии БА окончательно не установлено. Есть сведения об успешном применении антагонистов кальция (в частности, нифедепина) для предупреждения приступов у больных астмой, вызываемой физической нагрузкой.

13.3.2. Симпатомиметики

Первым препаратом из группы симпатомиметиков, который был получен в результате синтеза и нашел применение в клинике, оказался изопронорадриналин (изопреналин, изадрин). Однако следует отметить, что и адреналин, и изопреналин в ближайшие 10–20 мин после введения под действием катехол-О-метилтрансферазы метаболизируются в соединения не только без симпатомиметической активности, а напротив, обладающих эффектом β_2 -адреноблокаторов. В то же время в литературе известен тот факт, что параллельно с нарастанием тяжести клинических проявлений активность данного фермента повышается. Все это диктовало поиск новых лекарственных средств, не подверженных биотрансформации, с участием катехол-О-метилтрансферазы.

Классификация симпатомиметиков. В основу данной классификации положено сродство препаратов к α - и β -адренорецепторам.

К универсальным симпатомиметикам относятся препараты, действующие на α - и β -адренорецепторы: адреналин и эфедрин. Оба препарата характеризуются быстрым и непродолжительным действием, элиминируются через почки. Они медленно метаболизируются в печени, причем адреналин — с образованием метаболита с β -блокирующей активностью.

В настоящее время препараты этой группы в клинике используются редко. Основным показанием к их назначению остаются острые астматические приступы, анафилактические реакции, эпизоды бронхообструкции, связанной с преобладанием отека слизистой оболочки бронхов

(так называемый синдром запиранья или закрытого объема).

Среди агонистов β_1 - и β_2 -адренорецепторов выделяют селективные и неселективные симпатомиметики.

К **неселективным симпатомиметикам** относятся препараты, стимулирующие и β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Препараты этой группы сразу нашли широкое применение, что, по-видимому, связано с быстрым и ощутимым облегчением, с одной стороны, и удобством использования ингаляционных форм — с другой. Именно поэтому в начале 1960-х годов в связи с широкой популярностью и часто бесконтрольным использованием этих препаратов был отмечен факт повышения смертности астматиков от осложнений медикаментозной терапии. Это послужило поводом для снижения суточной дозы препаратов, особенно у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, и переходу к использованию селективных β -агонистов.

К группе неселективных симпатомиметиков относятся изопреналин гидрохлорид (новодрин, изадрин, изупрел), орципреналин сульфат (алупент, астмопент), гексапреналин (ипрадол).

Изопреналин может назначаться внутрь, сублингвально, парентерально и ингаляционно. При ингаляционном введении препарат быстро метаболизируется либо в самой легочной ткани, либо (в меньшей степени) в кишечной стенке и печени с образованием метоксиизопреналина, метаболита с β -блокирующей активностью, способного самостоятельно вызвать бронхоспазм. Выраженный пресистемный метаболизм резко снижает биодоступность препарата при пероральном применении и делает в этом случае оправданным сублингвальное его использование.

Максимальный эффект изопреналина при ингаляционном введении наступает уже через 1–3 мин, однако длится не более 1–1,5 ч. Ингаляционно препарат может использоваться с помощью небулайзера при разведении 1:200 или дозируемого ингалятора с дозой от 0,04 до 0,125 мг в одной дозе.

Клиническое применение:

- сублингвальные таблетки (10–20 мг);
- пролонгированные формы с постепенным высвобождением (савентрин), содержащие

30 мг изопреналина, чаще используются при лечении блокады и других нарушений ритма в суточной дозе от 180 до 840 мг;

- внутривенная форма изопреналина также используется чаще при нарушениях ритма, блокадах и кардиогенном шоке в дозе 2 мг капельно при разведении в 400–500 мл физиологического раствора;
- ингаляционно в форме дозированного ингалятора-медихалера по 0,04 мг в одном вдохе.

Орципреналин (алупент, астмопент) также относится к неселективным β_2 -агонистам, но его активность в 10–40 раз меньше, чем изопреналина. Эффект препарата развивается более постепенно, с выходом на плато к 20-й минуте после назначения и последующим снижением через 2 ч. Препарат не образует метаболиты с β -агонистической активностью, имеет более продолжительный $T_{1/2}$ — до 4–6 ч и значительно лучше всасывается при пероральном применении.

К *селективным симпатомиметикам* относятся салбутамол (вентолин), фенотерол (беротек), тербуталин (бриканил) и пролонгированные формы — салбутамол SR (вольмакс), савентол (сальтос), сальметерол, формотерол — препараты, избирательно воздействующие на β_2 -адренорецепторы.

Селективные β -агонисты благодаря отсутствию выраженной стимуляции β_1 -адренорецепторов практически не вызывают серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе тахикардию, нарушение ритма, гипертензию, а также тремор, головную боль и другие, развитие которых связано со стимуляцией α - и β_1 -адренорецепторов, чаще возникающие при использовании высоких доз неселективных препаратов (табл. 13.2).

Основной недостаток большинства β -агонистов — короткая продолжительность действия (4–6 ч), требующая частого применения в течение суток, низкая концентрация препарата в крови в ночное время.

Салбутамол относится, по-видимому, к одному из самых безопасных симпатомиметических бронходилататоров. Препарат проявляет преимущественно β_2 -агонистическую активность, в то время как его воздействие на частоту сердечных сокращений в 7–10 раз меньше изо-

преналина и практически не отличается от эффекта плацебо.

Таблица 13.2

Характеристика взаимодействия β -адреностимуляторов и адренорецепторов

Агонист	Адренорецепторы			Продолжительность
	α	β_1	β_2	
Адреналин	+++	++++	+++	±
Эфедрин	+	+++	++	+
Изопреналин	–	++	++	++
Орципреналин	–	+	+++	++++
Сальбутамол	–	+	+++	++++
Тербуталин	–	+	+++	++++

Фармакокинетика. Препарат может назначаться внутрь, парентерально и ингаляционно. При приеме внутрь препарат хорошо всасывается и частично метаболизируется в ЖКТ и печени с образованием соединений с минимальной адренергической активностью. В плазме препарат определяется в свободной форме и в виде метаболитов.

Уже через 30 мин после перорального приема препарат определяется в плазме, достигая максимального уровня через 2 ч. При ректальном применении, наиболее часто используемом у детей, препарат достигает пикового уровня концентрации несколько быстрее и составляет в среднем 1 ч. Элиминируется через почки.

При ингаляционном введении только 10–20% введенной дозы достигают дистальных бронхов и альвеол, при этом препарат не подвергается метилированию с участием катехол-О-метилтрансферазы в отличие от адреналина и изопреналина, т. е. в легких не трансформируется в метаболиты с β -блокирующей активностью.

Большая часть назначаемого ингаляционно препарата оседает в верхних отделах дыхательных путей, постепенно проглатывается и определяет развитие нежелательных системных эффектов. Последующие ингаляции и уровень концентрации препарата в плазме не соответствуют ранее полученной кривой зависимости эффекта от дозы. Это связано с тем, что концентрация в крови в этом случае определяется абсорбцией энтеральной фракции препарата, проглатываемой в результате предыдущего его введения.

Бронхорасширяющий эффект салбутамола к 1-й минуте не столь выражен, как у изопреналина, развивается несколько медленнее и наступает через 4–5 мин. Действие препарата постепенно возрастает до своего максимума к 40–60-й минуте и по значению не уступает изопреналину.

$T_{1/2}$ препарата — 3–4 ч, хотя продолжительность его действия оказывается больше времени его циркуляции в крови и составляет 4–5 ч.

С п о с о б п р и м е н е н и я :

- внутрь: по 8–16 мг/сут;
- парентерально: внутримышечно 500 мкг с интервалом 4 ч или внутривенно болюсом 250 мкг с последующей инфузией 5–20 мкг/мин;
- ингаляционно: с помощью дозируемого ингалятора (100 мкг в одном вдохе) по 1–2 вдоха не более 6 раз в сутки; с помощью небулайзера — по 5 мг салбутамола в физиологическом растворе по 5–15 мин не чаще 4 раз в сутки; с помощью спинхайлера в порошкообразной форме по 400 мкг, также не более 4 раз в сутки.

Порошкообразная форма имеет ряд преимуществ перед аэрозольной. Это связано с тем, что около 15% больных не могут скоординировать акт вдоха препарата и его введение, тогда как использование спинхайлера этого не требует. С другой стороны, применение спинхайлера позволяет добиться более «дистального» распределения препарата по бронхиальному дереву, т. е. увеличить его биодоступность к бронхам малого калибра.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я . Среди побочных эффектов салбутамола следует отметить тахикардию и тремор рук — до 30% пациентов (в случае внутримышечного введения намного чаще), несколько реже повышение уровня свободных жирных кислот и калия плазмы, секреции инсулина как результат стимуляции β -адренорецепторов поджелудочной железы.

Недостаточная эффективность терапии салбутамолом, короткий $T_{1/2}$, широкая распространенность ночных приступов у больных БА (до 75%) привели к созданию новой пролонгированной формы салбутамола, основанной на эффекте осмотического насоса. Контролируемый выход действующего начала (салбутамо-

ла) из таких таблеток происходит с постоянной скоростью и обеспечивает создание постоянных терапевтических концентраций в плазме крови на протяжении суток при двухразовом приеме препарата. Такая таблетированная форма получила название салбутамол SR.

Работы по созданию пролонгированной формы салбутамола в нашей стране привели к появлению нового агониста β_2 -адренорецепторов. В основе этого препарата лежит производное салбутамола — *савентол* в осмогенной лекарственной форме. В отличие от салбутамола, в состав молекулы савентола входит остаток органической кислоты, обеспечивающей прочность структуры и особые физико-химические свойства. Савентол имеет рН, близкий к нейтральному, что исключает побочные эффекты, связанные с метаболическим ацидозом. *Сальтос*, 1 таблетка которого содержит 6 мг савентола, представляет собой лекарственное ядро с осмотически активным компонентом, покрытое полунепроницаемой полимерной оболочкой с калиброванным отверстием. Вода через оболочку проникает в ядро и растворяет его содержимое. Под действием осмотического давления насыщенный раствор выбрасывается наружу через калиброванное отверстие со скоростью, сохраняющейся постоянно до полного выхода осмотически активного компонента. Савентол из этой лекарственной формы начинает высвобождаться сразу при попадании в ЖКТ.

Препарат назначают по 1 таблетке 2 раза в день для постоянной терапии и по 1 таблетке на ночь для профилактики ночных приступов удушья.

Фенотерол (беротек) — селективный агонист β_2 -адренорецепторов, имеет несколько большую по сравнению с салбутамолом активность и более длительный $T_{1/2}$, что представляется определенным преимуществом данного препарата.

Ф а р м а к о к и н е т и к а . Фенотерол быстро абсорбируется после перорального и ингаляционного введения. Около 60% введенной внутрь дозы всасывается и обеспечивает достижение максимальной концентрации через 2 ч после приема. При ингаляционном введении фенотерол поступает в системный кровоток, как и другие аэрозольные препараты, двумя путями. Пер-

вый путь мало зависит от ингалируемой дозы и связан с всасыванием препарата со слизистой оболочки дыхательного тракта, другой — подобен пероральному применению и зависит от количества проглатываемого препарата, т. е. связан с исходно ингалируемой дозой. Фенотерол также не метаболизируется с участием катехол-О-метилтрансферазы, имеет сходную с салбутамолом кинетику.

Фенотерол быстро элиминируется, и уже через 24 ч 60 % введенной внутривенно дозы и 35 % пероральной экскретируются с мочой. При ингаляционном пути введения за первые сутки выводится только 12 %. В плазме в большей степени определяются конъюгированные метаболиты и небольшое количество неизмененного препарата — менее 2 % в случае приема препарата внутрь. Именно благодаря высокой степени экскреции препарат не кумулируется, практически не проникает через плаценту и не накапливается в молоке матери.

Побочные действия препарата не отличаются от таковых других симпатомиметиков, однако встречаются несколько чаще. Это, возможно, связано с тем, что препарат чаще назначают в форме дозируемых ингаляций по 200–400 мкг (1–2 вдоха) 2–3 раза в сутки. На сегодняшний день существует уменьшенная до 100 мкг дозировка, что позволяет несколько снизить частоту побочных реакций.

Тербуталин (бриканил), как и другие селективные агонисты β -адренорецепторов, устойчив к действию катехол-О-метилтрансферазы и моноаминоксидазы, что позволяет использовать его внутрь, парентерально и ингаляционно. По сравнению с изопреналином тербуталин в 2 раза активнее по воздействию на тонус бронхиального дерева и в 4 раза слабее по действию на ЧСС. При сравнении тербуталина с салбутамолом оба препарата в дозах соответственно 250 и 100 мкг оказывают подобный эффект до 90-й минуты после введения, однако впоследствии эффект салбутамола быстро снижается, в то время как действие тербуталина сохраняется до 4–4,5 ч.

$T_{1/2}$ тербуталина составляет 3–4 ч. Рекомендуются пероральная доза 2,5–5 мг 3–4 раза в сутки или ингаляционно с помощью дозируемого

ингалятора по 1–2 вдоха (0,25–0,5 мг) каждые 6 ч.

Фирма «Астра Зенека АБ» (Швеция) выпускает порошкообразный ингалятор в виде турбухалера, использование которого осуществляется вдохом самого больного. При этом исчезает необходимость в строгой координации вдоха с ингаляцией самого препарата. Создаваемый благодаря оригинальной конструкции турбухалера турбулентный поток воздуха захватывает порошок активного вещества и способствует лучшему проникновению его в мелкие бронхи.

Побочные эффекты препарата не отличаются от других селективных симпатомиметиков.

В отличие от традиционных адреномиметиков, эффект пролонгированных препаратов наступает несколько позже. В связи с чем эти препараты не предназначены для купирования приступов бронхоспазма, а могут быть рекомендованы для более длительной постоянной терапии с целью предупреждения приступов удушья и обострения заболевания. Однако мнения относительно целесообразности длительного применения пролонгированных симпатомиметиков достаточно противоречивы. Некоторые исследователи считают, что постоянное применение таких препаратов может ухудшить прогноз в течении самого заболевания, другие опасаются более скорого развития тахифилаксии, однако это неоднозначно и требует дальнейшего изучения.

Формотерол относится к β_2 -симпатомиметикам пролонгированного действия с продолжительностью бронходилатирующего эффекта до 8–10 и более 12 ч у некоторых пациентов. Благодаря наличию в его структуре пиридинового ядра препарат оказывает продолжительное действие не только при пероральном применении, но и при ингаляционном введении. В результате сравнительного изучения было показано, что формотерол в течение 12 ч после приема проявляет, по крайней мере, не меньший бронходилатирующий эффект, чем салбутамол на максимуме своего действия. Однако уже через 3–4 ч после приема формотерол оказывается значительно более активным по сравнению с салбутамолом, эффект которого к этому времени практически не отличается от плацебо.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Препарат абсорбируется в среднем на 60%, связь с белками до 65%, интенсивно метаболизируется в печени с образованием глюкуронидов. До 94% введенной дозы элиминируется с мочой и калом, в основном в виде метаболитов, количество неизмененного формотерола не превышает 7–14%. Кумуляции препарата не отмечено.

Следует отметить, что пролонгированный эффект препарата почти полностью сохраняется и при ингаляционном применении, что выгодно отличает его от других пролонгированных симпатомиметиков.

П р и м е н е н и е. Препарат назначается ингаляционно в дозе 12–24 мкг 2 раза в сутки или в таблетированной форме по 20, 40 и 80 мкг.

Сальметерол также относится к новым пролонгированным агонистам β_2 -адренорецепторов с продолжительностью действия 12 ч, что подразумевает двукратное применение препарата.

Ф а р м а к о д и н а м и к а. Благодаря своей оригинальной структуре молекула сальметерола быстро связывается с неполярными участками мембраны клетки либо с самим β -адренорецептором. Липофильность сальметерола в 10 000 раз превышает таковую сальбутамола и других агонистов β -адренорецепторов. В результате препарат быстро проникает в мембрану клетки и далее медленно перемещается вдоль фосфолипидных слоев самого рецептора. Предполагается, что молекула сальметерола преобразуется таким образом, что ее активная часть связывается с тем же участком рецептора, с которым возможно взаимодействие сальбутамола и адреналина. Другая часть молекулы сальметерола, длинная гибкая цепочка, проникает глубоко в гидрофобную область мембраны клетки. По-видимому, этим можно объяснить отличия сальметерола от других β -агонистов. Связь сальбутамола с рецептором носит конкурентный характер и поэтому быстро подвергается диссоциации, в то время как сальметерол является скорее неконкурентным агонистом, и на сегодняшний день практически не существует данных о его диссоциации. В связи с этим сальбутамол является препаратом с относительно коротким действием, в то время как эффект сальметерола поддерживается в течение длительного времени. Этот эффект оказывается

обратимым в присутствии β -антагониста пропранолола, что указывает все-таки на некоторый конкурентный механизм взаимодействия сальметерола. Таким образом, активная часть молекулы сальметерола обеспечивает рецепторную фармакологию препарата, в то время как длинная боковая цепочка определяет его фармакокинетические свойства.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Именно благодаря уникальному механизму действия сальметерола достигается пролонгирование эффекта препарата без риска развития десенситизации и тахифилаксии. Сальметерол быстро гидроксيليруется в печени, основная часть введенной дозы элиминируется в течение 72 ч. Полностью препарат выводится в течение 168 ч через почки (23%) и через ЖКТ (57%).

Высокая β_2 -селективность сальметерола обеспечивает минимальный риск развития побочных эффектов, особенно на сердце. При использовании радиолигандного метода исследования было показано, что сальметерол по воздействию на β_2 -рецепторы оказался сильнее изопреналина и значительно сильнее сальбутамола и фенотерола. Кроме того, по сравнению с другими симпатомиметиками, такими как фенотерол и формотерол, сальметерол и сальбутамол проявляют свойства высокоспецифичных агонистов β_2 -адренорецепторов. Результаты исследования аффинности некоторых симпатомиметиков на β_1 - и β_2 -адренорецепторы, проводимые с помощью радиолигандного анализа, представлены в табл. 13.3. Как видно из приведенного сравнительного исследования, эффект сальметерола на β_1 -адренорецепторы значительно слабее других препаратов.

Таблица 13.3

Селективность β -адреностимуляторов

Агонист	Воздействие на адренорецепторы		Селективность β_1 и β_2
	β_1	β_2	
Изопреналин	1,0	1,0	1,0
Сальбутамол	0,0004	0,55	1375
Фенотерол	0,005	0,6	120
Формотерол	0,05	20,0	400
Сальметерол	0,0001	8,5	85 000

Сальметерол у больных БА позволяет предупредить повышенную чувствительность к гистамину и метахолину.

Следует отметить, что сальметерол, так же как и формотерол, позволяет сдерживать ранние или поздние аллергические реакции. Однако анализ клеток крови и бронхиального секрета показал, что степень функциональной активности клеток, определяющих развитие процессов воспаления, на фоне терапии симпатомиметиками не уменьшается.

Применение. Наиболее часто препарат назначается по 50 мкг 2 раза в сутки, что оказывается оптимальным для больных БА легкого и среднетяжелого течения. В случае заболевания более тяжелого течения необходимо использование препарата в дозе до 100 мкг, часто в комбинации с ингаляционными и пероральными глюкокортикоидами.

Сальметерол в дозе 50 мкг обеспечивал значительно больший эффект по сравнению с салбутамолом по 200 мкг 4 раза в сутки и оказался даже более эффективным, чем салбутамол в дозе 400 мкг в сутки. Обострение БА при лечении сальметеролом наблюдалось значительно реже, чем при использовании салбутамола.

В другом исследовании сравнивали эффективность сальметерола и пролонгированной формы тербуталина с постепенным высвобождением. Было показано, что сальметерол оказался более эффективным в плане уменьшения ночных приступов, повышения ОФВ₁ и уменьшения его колебаний, а также в связи с меньшим числом побочных эффектов (16 против 29% на фоне терапии тербуталином). С другой стороны, сальметерол по 50 мкг 2 раза в сутки оказался более эффективным, чем пролонгированные теофиллины в плане контроля симптомов БА.

Побочные действия. Частота побочных эффектов препарата (головная боль, судороги мышц, тремор, сердцебиения) не отличается от других симпатомиметиков и составляет 1,5–3% при назначаемой дозе 50 мкг, повышается до 7–8% при дозе 100 мкг.

13.3.3. Антихолинергические средства

Атропин и ему подобные препараты занимали определенное место в терапии БА, но из-за боль-

шого числа побочных действий применение их было ограничено, а с начала 1960-х годов они были вытеснены более эффективными симпатомиметиками. Однако с уточнением патофизиологической роли парасимпатической нервной системы в этом заболевании, а также с появлением новых аэрозольных дериватов атропина, лишенных нежелательных системных эффектов, в настоящее время снова возник интерес к антихолинергическим средствам.

Эффективность лечения в каждом конкретном случае зависит от участия блуждающего нерва в обструкции бронхиального дерева. Роль ацетилхолина в развитии бронхоспазма определяется функционально-фармакологической пробой с атропином. Ацетилхолиновый компонент бронхоспазма присутствует всегда, в редких случаях он является определяющим: бронхолитический эффект атропина при этом может преобладать над действием β -адреностимуляторов.

Главными представителями этой группы являются атропин и близкие к нему алкалоиды — гоматропин, скополамин, платифиллин, метацин и другие лекарственные средства.

Атропин представляет собой производное тропана и содержится в листьях и корнях растений семейства пасленовых — красавки, белены, дурмана.

Фармакодинамика. Атропин избирательно парализует М-холинореактивные структуры, т. е. блокирует передачу импульсов с постганглионарных холинергических нервов на иннервируемые ими эффекторные органы. Атропин вызывает расслабление гладкой мускулатуры радужной оболочки глаза, реснитчатого тела, бронхов, пищевода, желудка, кишечника, желчных путей, мочевого пузыря, селезенки, матки. Таким образом, атропин вызывает спазмолитический эффект.

Применение. Атропин применяется в качестве противоастматического средства в виде аэрозоля (вдыхание 0,25 мл 0,1% раствора в течение 2–3 мин). Внутрь атропин дают в порошках, пилюлях, в виде капель, чаще в растворе (0,1%) по 0,1–0,5 мг на прием 1–2 раза в сутки (по 5–8 капель перед едой). В тех же дозах применяется при подкожных, внутримышечных и внутривенных инъекциях (0,25–0,5–1 мл

0,1% раствора). При низких дозах бронходилатирующий эффект незначителен. При повышении доз становятся выраженными побочные действия.

При БА атропин в настоящее время применяется редко, в основном для уменьшения бронхореи у некоторых больных, а также при астме физического напряжения, ночных приступах удушья («царство вагуса»).

Благодаря широкому спектру действия атропин находит применение во многих областях медицины. Ослабляя влияние парасимпатической нервной системы на органы, М-холиноблокаторы косвенно усиливают действие на них симпатической нервной системы, что выражается в следующих эффектах, как правило, носящих побочный, нежелательный характер: учащение и усиление сердечных сокращений (положительный хроно- и инотропный эффект), возрастание сердечного выброса, повышение АД за счет ослабления тормозящего влияния блуждающего нерва на сердце; затруднение мочеиспускания и атония кишечника за счет расслабления гладкой мускулатуры мочевого пузыря и кишечника; мириаза и повышение внутриглазного давления как следствие расслабления круговой мускулатуры радужной оболочки, паралич аккомодации в результате паралича цилиарной мышцы глаза.

Побочные действия. Наиболее серьезным побочным действием атропина, ограничивающим применение его у больных БА, считается резкое снижение или полное прекращение секреции слюнных и бронхиальных желез, что приводит к высушиванию слизистой оболочки бронхов или сгущению мокроты.

Известно также, что в больших дозах препарат стимулирует ЦНС, может вызывать психомоторное возбуждение.

Применение атропина противопоказано при глаукоме и гипертрофии предстательной железы.

Платифиллин — алкалоид, который по механизму действия сходен с атропином. В отличие от атропина, он в меньшей степени угнетает секрецию желез, менее выражено также влияние платифиллина на аккомодацию и внутриглазное давление. Эти его качества позволяют чаще применять препарат при БА.

Платифиллин назначают в виде подкожных инъекций (1–2 мл 0,2% раствора гидротартрата платифиллина), внутрь по 3–5 мг или 10–15 капель 0,5% раствора 2–3 раза в сутки.

Препарат оказывает умеренное действие на антихолинергические рецепторы ЦНС и симпатических ганглиев, отчетливое блокирующее действие на М-холинорецепторы периферических органов и прямое угнетающее влияние на гладкие мышцы (папавериноподобные свойства).

Ипратропиума бромид (атровент) является четвертичным изопропиловым дериватом атропина. Вследствие такой структуры он имеет низкую растворимость в жирах и плохо всасывается через биологические мембраны. Это снижает биодоступность при относительной бронхоселективности ипратропиума в случае его аэрозольного применения.

Препарат оказывает местное действие при минимальном системном всасывании. В эксперименте на животных была показана низкая токсичность препарата (для появления побочного эффекта в виде тахикардии необходимо было вдыхание около 500 доз).

Фармакокинетика. Бронходилатирующий эффект от атровента наступает медленно — через 30 мин и достигает максимума через 1,5–2 ч. Необходимо учитывать потери препарата при ингаляционном способе лечения — основная часть ингалируемого препарата оседает в глотке или полости рта и заглатывается. В результате только 10% исходной дозы достигает мелких бронхиол и альвеол. Основная часть проглоченного препарата не всасывается и экскретируется в неизменном виде с калом. Небольшое количество всосавшегося лекарства метаболизируется в 8 неактивных или слабоактивных антихолинергических метаболитов, которые экскретируются с мочой.

Применение. При лечении атровентом назначается доза по 20–40 мкг препарата (1–2 вдоха дозированного аэрозоля) 3 раза в сутки. Из-за медленного наступления действия и пролонгированности эффектов препарат в большей степени рекомендуется в качестве профилактического средства, нежели для купирования приступа.

При сравнении эффективности аэрозольных форм атривента и β -адреностимуляторов было показано, что при использовании агонистов β -адренорецепторов максимальный эффект наступает раньше, но при этом отмечается более короткая продолжительность их действия. Таким образом, в течение первых 2 ч у больных БА β -адреностимуляторы более эффективны по сравнению с атривентом, однако это различие исчезает через 3–4 ч после ингаляции. В данном случае сочетанное применение атривента и β -адреностимуляторов приводит к пролонгированию бронходилатирующего эффекта.

Препарат более эффективен у пожилых лиц независимо от формы БА, при обструкции бронхиального дерева со спазмом крупных бронхов, при астме, вызываемой раздражением, физической нагрузкой. В некоторых случаях обнаружена хорошая эффективность атривента у больных с так называемой психогенной БА.

Несмотря на то что относительная безвредность препарата была показана во многих исследованиях, место атривента в терапии БА окончательно не установлено.

Побочные действия. Атривент лишен нежелательных побочных действий. Наиболее частой жалобой больных является его горький вкус (20–30%). В отличие от симпатомиметических средств, препарат в обычных дозах не вызывает тремора и тахикардии, в отличие от атропина — изменений со стороны органов зрения и не приводит к задержке мочи у пожилых лиц.

Комбинированным препаратом, содержащим фенотерол (беротек) в дозе 50 мкг и ипратропиума бромид (атривент) в дозе 20 мкг на один вдох, является беродуал. По клиническим наблюдениям, такая комбинация по эффективности превышает раздельное применение каждого из препаратов.

Дитек также является комбинированным препаратом, в который входит 1 мг натрия хромогликата и 0,05 мг фенотерола на ингаляцию. Профилактическое применение дитека более эффективно, чем монотерапия инталом.

13.3.4. Глюкокортикостероиды

К препаратам, контролирующим течение заболевания, относятся ингаляционные и систем-

ные ГКС, антилейкотриеновые средства, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия в комбинации с ИГКС, теофиллин замедленного высвобождения, кромоны, антитела к иммуноглобулины E (анти-IgE, омализумаб).

Особое место в терапии БА занимают ГКС с их многогранным действием на все звенья патогенеза заболевания. ГКС незаменимы во всех случаях тяжелого течения астмы. Насколько надежны они при всех формах БА, настолько спорными представляются детали механизма их действия. Наиболее значительны из них следующие:

- торможение синтеза или высвобождение медиаторов воспаления, в том числе простагландинов;
- потенцирование эффекта катехоламинов за счет увеличения количества и/или эффективности цАМФ;
- торможение М-холинергической стимуляции за счет снижения количества и/или эффективности цГМФ;
- прямое действие на гладкие мышцы бронхов.

В крови ГКС циркулируют в свободном и связанном состоянии. Связываются они специфическим белком плазмы транскортином. Биологически активны только свободные ГКС. Циркулирующие ГКС обычно быстро инактивируются в печени, где связываются с глюкуроновой и серной кислотами, выделяются с мочой.

На количество свободных ГКС, т. е. метаболически активных гормонов, которые поступают в клетки и регулируют их биологическую активность, влияют три фактора:

- степень связывания ГКС протеинами плазмы;
- скорость их метаболической деградации;
- способность ГКС связываться со специфическими внутриклеточными рецепторами.

Структурные изменения природного кортикостероида в синтезированных препаратах приводят, во-первых, к меньшей степени связывания его белками плазмы. Так, большая часть природного кортизола находится в связанном, неактивном состоянии, тогда как только 3% метилпреднизолона и менее 0,1% дексаметазона связываются с транскортином, что и определяет их большую активность по сравнению с кортизолом. Во-вторых, эти изменения обеспечивают и более длительную циркуляцию кортикостеро-

ида в активной форме. И наконец, структурные модификации нарушают конфигурацию молекулы гормона, делая ее более гибкой, чем у естественных кортикостероидов, и за счет этого более приспособленной к рецепторам.

Кроме того, на начало действия гормона, продолжительность его эффекта и наличие побочных явлений в значительной степени влияет способ, доза и частота его введения. ГКС назначают внутрь, местно, внутримышечно и внутривенно.

Для улучшения растворимости в воде ГКС применяют в виде солей фосфорной, янтарной и уксусной кислот. Фосфаты и гемосукцинаты быстро всасываются, ацетаты абсорбируются медленно.

ГКС для приема внутрь хорошо всасываются; при этом следует учитывать, что по терапевтической активности таблетки каждого из препаратов приблизительно эквивалентны.

Основным правилом кортикостероидной терапии является назначение с самого начала адекватных тяжести заболевания высоких доз препарата с последующим их снижением. Величина дозы и темпы снижения в каждом конкретном случае различны и зависят от многих факторов (степень тяжести заболевания, возраст, масса тела, состояние больного, наличие сопутствующих заболеваний, применение гормонов в прошлом и т. д.). Например, у больных с нарушением углеводного обмена — при сахарном диабете, ожирении, обострении язвенной болезни — необходимо снижать дозу на 25–30%. Меньшие дозы рекомендуют назначать лицам старше 60 лет.

В зависимости от длительности вызываемого ГКС гипоталамо-гипофизарного торможения их делят на препараты быстрого, среднего и длительного действия.

К быстродействующим ГКС относятся гидрокортизон и кортизон, к препаратам средней продолжительности действия — преднизолон, преднизон, метилпреднизолон, триамцинолон. ГКС длительного действия являются парамазон, бетаметазон, дексаметазон. ГКС среднего и длительного действия активны в продолжении 12–36 и 36–54 ч соответственно (табл. 13.4).

Метаболическое действие синтетических ГКС на тканевом уровне значительно длительнее

пребывания их в крови. Так, период полураспада дексаметазона в плазме равен 200 мин, а активность его в ткани сохраняется около 3 сут. ГКС с длительным тканевым периодом полураспада обычно имеют и длительный период полураспада в плазме. ГКС с пролонгированным периодом полураспада в тканях чаще вызывают побочные эффекты.

Таблица 13.4

Эквивалентные дозы и период полувыведения глюкокортикоидных гормонов

Препарат	Эквивалентная доза, мг	T _{1/2} , ч
Кортизон	25	8–12
Гидрокортизон	20	8–12
Преднизон	5	12–36
Преднизолон	5	12–36
Метилпреднизолон	4	12–36
Триамцинолон	4	12–36
Дексаметазон	0,75	36–54
Бетаметазон	0,5	30–60

Побочных действий кортикостероидной терапии при коротких курсах не бывает. Отменять ГКС после кратковременного лечения можно сразу. Если лечение проводится в течение нескольких недель или месяцев, целесообразна постепенная отмена гормонов, как при ревматических заболеваниях. Основные проявления синдрома отмены ГКС: недомогание, головная боль, депрессия, артралгия, миалгия, боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия, слабость, ухудшение течения БА и усиление других аллергических проявлений.

С целью ослабления побочного действия гормонотерапии рекомендуется при назначении ГКС учитывать суточный ритм функциональной активности коры надпочечников. Обычно продукция кортизола достигает максимума к 6–8 ч утра, резко снижаясь к 24 ч. С учетом такого ритма всю суточную дозу принимают однократно в утренние часы либо дробно: $\frac{2}{3}$ общего количества утром и $\frac{1}{3}$ — днем.

Предлагается так называемый альтернирующий метод лечения БА кортикостероидами, при котором дозу, назначаемую больному на 2 дня, дают в один прием через сутки. Применяют аль-

тернирующий метод и по несколько иной схеме: обычную для данного больного суточную дозу гормона дают ему в течение 3 сут подряд, затем делают перерыв на 4 сут. Основанием для прерывистого назначения гормонов является то, что терапевтический эффект может длиться дольше, чем метаболические изменения, приводящие к осложнениям, что в конечном итоге уменьшает побочные явления от длительной глюкокортикоидной терапии.

Основные побочные эффекты от применения ГКС суммированы в табл. 13.5.

В большинстве случаев побочные действия кортикостероидной терапии поддаются коррекции и не требуют отмены препарата. По показаниям назначают гипотензивные или седативные препараты, препараты калия, мочегонные; обострения хронической инфекции предупреждают назначением адекватных доз антибиотиков. Катаболическое действие гормонов можно уменьшить анаболическими средствами и препаратами кальция.

Однако такие побочные действия, как задержка роста, остеопороз, субкапсулярная катаракта, необратимы даже при отмене гормонов.

Местное (ингаляционное) применение ГКС занимает сегодня ведущее место в лечении и профилактике БА, вытесняя там, где это возможно,

применение ГКС внутрь. Последнее обусловлено серьезными, нередко необратимыми побочными эффектами, появляющимися при их системном использовании. Применяют беклометазона дипропионат, флютиказон, флунизолид и будесонид в различных лекарственных формах: капсулы, в жидком виде, в форме для использования с помощью небулайзера.

Беклометазона дипропионат (бекломет, бекотид) — глюкокортикоидный препарат с чрезвычайно высокой эффективностью при местном применении и относительно низким системным действием. При БА его применяют в виде микроаэрозоля во фторуглеродном распылителе и в капсулах, креме, мази. Доза составляет по 1–4 вдоха (50–200 мкг) 4 раза в сутки. При лечении тяжелой БА применяют 800–1600 мкг/сут. Из-за слабого системного действия беклометазона он практически не вызывает побочных эффектов. Угнетение функции надпочечников может возникать при применении дозы беклометазона более 800 мкг/сут. Другие побочные действия беклометазона: сухость во рту и кашель (следствие прямого раздражающего действия порошка в виде микроаэрозоля), возможен кандидоз полости рта. Причина развития кандидоза у больных, получающих этот препарат, не вполне ясна. Но поскольку это частое осложнение,

Таблица 13.5

Побочные эффекты глюкокортикоидной терапии

Место проявления	Эффект
Организм в целом, обмен веществ	Кушингоидный синдром; ожирение; задержка роста; отрицательный азотный баланс; гипергликемия, диабет; гиперлипидемия; отрицательный баланс кальция; влияние на метаболизм витамина D; снижение резистентности к инфекции; снижение бактерицидной активности лейкоцитов
ЦНС	Изменения настроения, возбуждение, депрессия, психозы
Эндокринная система	Подавление функции гипофизарно-надпочечниковой системы; снижение секреции или антагонизм эффектов многих гормонов, включая инсулин, гормон роста, паратгормон, кальцитонин, лютеинизирующий гормон; нарушения менструального цикла, влияние на плод при беременности; подавление функций гипофизарно-надпочечниковой системы новорожденного
Глаза	Задняя субкапсулярная катаракта; глаукома (при местном применении)
ЖКТ	Пептическая язва; желудочно-кишечные кровотечения; панкреатит; жировая дистрофия печени
Кровь	Нарушения свертывания крови; тромбоэмболии
Кожа	Истончение кожи, стрии; пурпура; гирсутизм, облысение
Мышцы	Атрофия, миопатия; псевдоревматизм (при отмене)
Кости	Остеопороз; разрушение позвонков; переломы; асептические некрозы; замедление созревания скелета
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия; отеки; миокардиодистрофия

необходимо регулярно проводить исследование обычными методами посевов из ротовой полости больных, получающих беклометазон. Если кандидоз возникает, его лечат приемом нистатина внутрь. Нельзя отменять беклометазон, если у больного обнаружены явления кандидоза или нарушения резистентны к терапии нистатином. Полоскание полости рта после ингаляции беклометазона помогает предупредить эти побочные действия.

Беклометазон используется также у больных, страдающих стероидзависимой формой БА. Его применение часто позволяет снизить дозу ГКС и даже отменить их. Доза преднизолона не должна уменьшаться в первую неделю терапии беклометазоном. После этого с недельными интервалами рекомендуется прерывистый прием (через сутки) преднизолона со снижением дозы на 5 мг вплоть до полной отмены. Затем с недельными интервалами доза ванцерила снижается по одному вдоху на прием. Если у больного развивается острый приступ БА в ответ на применение ванцерила, препарат немедленно отменяют. Когда бронхоспазм снят, вновь назначают ванцерил.

Беклометазон не должен применяться для лечения выраженного бронхоспазма. Микроаэрозольный порошок сам по себе является раздражителем для воздухоносных путей и вряд ли может проникнуть через слизистые пробки и скопления секрета в периферические бронхи, где наиболее выражен его местный эффект. Поэтому терапию беклометазоном назначают тогда, когда бронхоспазм и гиперсекреция слизи уменьшаются и функция легких нормализуется.

Беклометазона дипропионат при нанесении на кожу в течение длительного времени может вызывать истончение эпителия. Не исключено, что при длительном применении этого препарата в бронхах также может возникнуть истончение или эрозия эпителия. Однако прямые исследования состояния эпителия бронхиального дерева при лечении беклометазоном в клинической практике неприменимы.

Одной из наиболее важных проблем при лечении беклометазоном является возможность развития надпочечниковой недостаточности при переводе больных с системной терапии на аэрозоль. С помощью ингалируемого препара-

та можно контролировать течение БА, но он не заменяет системных ГКС при стрессах. В таких случаях возникает необходимость немедленного назначения ГКС внутрь, причем в больших дозах. Кроме того, в начальном периоде аэрозольной терапии при переводе с системного лечения может возникнуть синдром отмены. Необходимо помнить о возможности обострения других аллергических реакций (ринит, конъюнктивит, экзема), не проявлявшихся при системном лечении.

Имеются данные о влиянии фенобарбитала и фенитоина на метаболизм ГКС. Эти препараты повышают активность печеночных микросомных ферментов, участвующих в метаболизме ГКС, что приводит к увеличению клиренса и снижению эффективности последних. Такое же действие оказывает и одновременное с ГКС назначение салицилатов и кумариновых антикоагулянтов.

Потенцируя эффект адренергических препаратов, ГКС увеличивают кардиотоксичность β -адренергических агентов.

Теофиллин, стимулируя высвобождение эндогенных катехоламинов и сенсibiliзируя сердечную мышцу в отношении симпатомиметических средств, в сочетании с ГКС способствует развитию соответствующих осложнений (тахикардии, аритмии).

Флунизолид (аэробин) является фторированным производным ГКС в виде капсул для ингаляций.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. После ингаляций 1 мг флунизолида биодоступность препарата составляет около 40%, так как он в легочных путях подвергается быстрому превращению с образованием β -гидрооксиметаболитов и метаболизму первичного прохождения через печень. Из-за высокого пресистемного метаболизма при приеме внутрь биодоступность его еще ниже. Препарат не накапливается в организме даже при применении максимальных доз. $T_{1/2}$ равен 1,8 ч. Длительная ингаляция препарата в дозе 2 мг дважды в день у здоровых и больных БА взрослых и детей не приводила к угнетению функции коры надпочечников, в то же время позволяла в ряде случаев отказаться от приема ГКС или снизить принимаемую дозу.

Применение. Применяют для профилактики приступов БА при астме легкого и среднего течения по 2 ингаляции (по 250 мкг на вдох) дважды в сутки, а при тяжелом течении — по 4 ингаляции 2 раза в день (суточная доза не более 2 мг). Детям препарат назначают с 6 лет в два приема, не более 1 мг/сут, учитывая вероятность угнетения гипоталамо-питуитарно-адреналовой системы.

Побочные действия: локальный микоз (кандидоз или аспергиллез) рта, глотки, гортани у 34 % больных; примерно у 10 % пациентов — желудочно-кишечные расстройства, головокружения; у 1–3 % — усиление аппетита, повышение массы тела.

Будесонид относится к негалогенизированным ГКС, структурно близким к гидроксипреднизолону. Из всех ГКС будесонид обладает наибольшей топической активностью и наибольшей аффинностью к кортикостероидным рецепторам.

Фармакокинетика. Максимальная концентрация в крови наблюдается через 1 ч после ингаляции и через 3 ч после приема внутрь. Системная биодоступность при ингаляции составляет 73 %, а после приема внутрь — всего 10,7 %, что объясняется эффектом первичного прохождения через печень. В крови будесонид на 90 % связан с белком. Относительно высокая скорость элиминации ($T_{1/2}$ равен 2–3 ч) и плазменный клиренс (55–85 л/ч) обусловлены быстрым метаболизмом в печени с образованием двух малоактивных метаболитов. Не исключается метаболизм будесонида в легочной ткани. У детей с БА $T_{1/2}$ вдвое меньше, а плазменный клиренс на 50 % выше, чем у взрослых, что благоприятно в плане возникновения системных побочных эффектов.

Применение. Препарат применяется в капсулах для ингаляций по 200 мкг дважды в день. При тяжелом течении БА суточную дозу повышают до 1600 мкг.

У больных со стероидзависимой БА доза препарата может быть выше, причем в ряде случаев удается существенно снизить дозу ГКС, принимаемых внутрь. При непрерывно рецидивирующих приступах используют ингаляцию препарата через небулайзер.

Будесонид (пульмикорт) используется в небулайзере в виде суспензии (в 1 мл 250 мкг и в 1 мл 500 мкг). При тяжелом течении БА для лечения и профилактики приступов в последние годы используют специальную дыхательную систему, через которую путем постоянной подачи газа через маску в распыляемом виде подается лекарственное вещество (сальбутамол, ГКС). Наибольший эффект ингаляций посредством небулайзера наблюдается у маленьких детей и у пожилых больных.

По сравнительной эффективности будесонид примерно равен бекламетазону дипропионату при использовании эквивалентных доз.

13.3.5. Антилейкотриеновые препараты

В последние 10–15 лет появился сравнительно новый класс лекарственных препаратов с антилейкотриеновым механизмом действия. После 20 лет успешного использования ингаляционных ГКС и кромонов в качестве базисных противовоспалительных средств, антилейкотриеновые препараты позволили сделать новый шаг в лечении БА.

Фармакологический контроль лейкотриеновых механизмов развития воспаления. Лекарственные препараты, которые селективно воздействуют на лейкотриеновые патофизиологические механизмы, принято называть антилейкотриеновыми. Существует две основных стратегии при лечении этими препаратами (рис. 13.7). Первая — использование 5-липооксигеназных ингибиторов (5-ЛОИ), которые в настоящее время могут быть классифицированы на препараты, непосредственно ингибирующие 5-липооксигеназу, и препараты, связывающиеся с FLAP (18 кДа трансмембранный протеин, который соединяется с 5-липооксигеназой до начала биосинтеза лейкотриенов из арахидоновой кислоты). Препаратами прямого 5-липооксигеназного ингибирования являются zileuton и новый пероральный препарат ICI-D2318. Другие препараты этой группы — МК-886, связывающиеся с FLAP, ВАУ-1005 и МК 0591 — являются сильными ингибиторами лейкотриеновых соединений и сегодня находятся в процессе дальнейшего изучения.

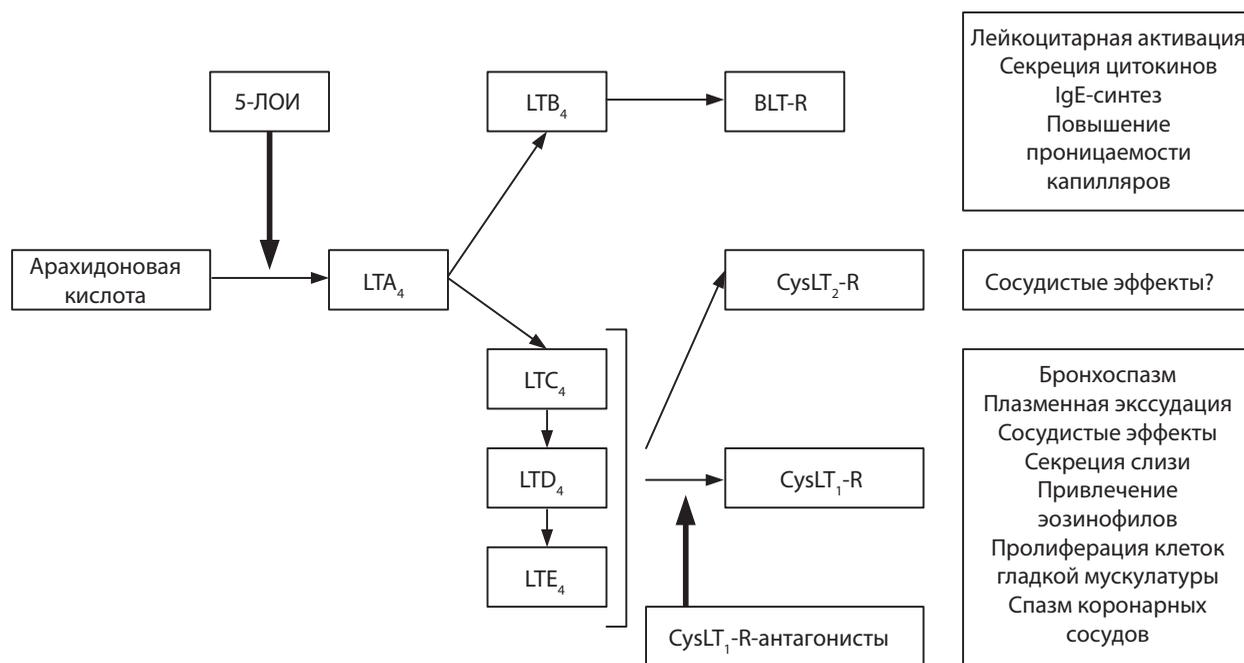


Рис. 13.7. Механизмы воздействия антилейкотриеновых препаратов

Таблица 13.6

Антилейкотриеновые препараты, применяемые в клинике

Генерическое название	Код препарата	Торговая марка	Механизм действия	Производитель
Зилеутон	A-64077	Зифло	5-ЛОИ	Abbott
Зафирлукаст	ICI/ZD-204219	Аколат	CysLT ₁ -антагонист	Zeneca
Монтелукаст	MK-0476	Сингулайр		Merck
Пранлукаст	ONO-1078 SB-205,312	Онон Ултайр		Ono SKB

Вторая стратегия — ингибирование активности лейкотриенов путем использования антагонистов их рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст).

Ингибиторы биосинтеза лейкотриенов вызывают ингибирование формаций LTB₄ и цистинил-лейкотриенов, в то время как антагонисты CysLT₁ селективно ингибируют действие цистинил-лейкотриенов на их рецепторы. Среди CysLT₁-антагонистов широкое применение в клинике нашли следующие препараты (табл. 13.6).

На сегодняшний день во многих странах уже зарегистрированы для лечения БА такие препараты, как монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст. Эти препараты предназначены для пер-

орального использования и способны вызывать значительные изменения в дозозависимом ответе при ингаляции LTD₄ у здоровых лиц или страдающих БА.

Зилеутон-5 — 5-ЛОИ, зарегистрированный в США, широко применяется в мировой практике для лечения астмы. У нас в России в настоящее время разрешены к применению два препарата: зафирлукаст (аколат) и монтелукаст сингуляр.

Несмотря на то что уже зарегистрирован и разрешен к применению ряд антилейкотриеновых препаратов, интерес к ним как к сравнительно новому классу противоастматических препаратов остается крайне высоким, что подтверж-

дается серией многочисленных научных публикаций и дискуссиями о роли антилейкотриенов в развитии БА. Следует отметить, что первоначальные исследования с 5-ЛОИ — пирипростом и доцобенонном — оказались неудачными: препараты не оказывали значимого эффекта у больных с аллерген-вызванной бронхоконстрикцией и не изменяли порога бронхиальной чувствительности по отношению к ацетилхолину. Проводимые исследования с препаратом зилеутон дали более обнадеживающие результаты. При использовании однократной дозы 800 мг внутрь препарат значительно уменьшал бронхоконстрикторный ответ больных астмой при вдыхании холодного сухого воздуха.

Зилеутон является на сегодняшний день единственным 5-ЛОИ, который доступен для клинического использования, хотя был разрешен к применению у взрослых и детей не моложе 12 лет в США еще в 1996 г. Результаты длительных клинических наблюдений показывают, что применение зилеутона у астматиков приводило к значительному возрастанию показателей легочной функции как при кратковременном, так и длительном использовании. При этом бронходилатационный эффект препарата проявлялся уже через 1–2 ч после однократного использования.

Длительное использование зилеутона у взрослых пациентов с легкими и умеренными проявлениями БА приводило не только к возрастанию показателей функции внешнего дыхания, но и к снижению потребности в использовании агонистов β -адренорецепторов, снижению симптомов астмы, а также к значительному снижению уровня LTE_4 в моче. Наряду с активностью в отношении продукции цистинил-лейкотриенов препарат вызывал одновременное снижение и LTB_4 . И хотя роль LTB_4 в патогенезе БА пока до конца еще не изучена, есть предположения, согласно которым зилеутон может оказаться особенно полезным препаратом в качестве дополнительной терапии у некоторых пациентов с ночной и стероидзависимой формами астмы с высоким уровнем этого лейкотриена в бронхоальвеолярном лаваже. При этом уровень LTB_4 , который стимулирует хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления, прямо коррелировал с про-

центным соотношением этого вида клеток и уменьшался на фоне длительного применения зилеутона. Одновременно у пациентов отмечалось снижение симптомов астмы и возрастание показателей легочной функции в ночное время.

В настоящее время в результате многочисленных исследований показана эффективность антилейкотриеновых препаратов при проведении провокационных тестов с аллергенами, холодным воздухом, аспирином, физической нагрузкой. В остром тесте с бронходилатацией использование этих препаратов приводило к достоверному повышению $ОФВ_1$ в среднем на 10–20%, причем отмечалась прямая взаимосвязь между величиной ответа и степенью изменения $ОФВ_1$. Более того, бронходилататорный ответ к $CysLT_1$ -антагонисту зафирлукасту и МК-571 был аддитивен с эффектом агонистов β -адренорецепторов, что подразумевает различные пути воздействия этих препаратов на процесс расслабления гладкой мускулатуры бронхов.

Зафирлукаст (аколат) — первый антагонист лейкотриеновых рецепторов, который был зарегистрирован в США в сентябре 1997 г. и одобрен для клинического применения у пациентов 12 лет и старше. Клинические плацебо-контролируемые испытания продемонстрировали не только способность препарата снижать бронхоспастический ответ после ингаляции метахолина и других аллергенов при однократном использовании, но и снижать ночные и дневные симптомы астмы, уменьшать использование агонистов β -адренорецепторов короткого действия при 6-недельном применении.

Ф а р м а к о д и н а м и к а. Зафирлукаст в одинаковой степени противодействует сокращению гладкой мускулатуры под воздействием всех трех пептидных лейкотриенов (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4). Специфичность препарата доказана в клинических исследованиях, где было показано, что зафирлукаст действует только на рецепторы лейкотриенов и не действует на рецепторы простагландинов, тромбоксана, холинэргические и гистаминовые рецепторы. В плацебо-контролируемых исследованиях при сегментарной бронхопровокации с последующим бронхоальвеолярным дренажем в течение 2 сут зафирлукаст снижал подъем уровня базофилов,

лимфоцитов и гистамина и уменьшал стимулированную продукцию супероксидов альвеолярными макрофагами. Препарат ослаблял возрастающую после провокации ингаляционными аллергенами гиперреактивность бронхов и их констрикцию, индуцированную ФАТ. Кроме того, при длительном приеме препарата по 20 мг 2 раза в сутки снижалась чувствительность к метахолину. Зафирлукаст демонстрировал дозозависимое купирование бронхоспазма, вызываемого ингалируемым LTD₄. Учитывая, что больные астмой в 10 раз чувствительнее к бронхоспазму, вызванному действием LTD₄, прием внутрь таблетированного зафирлукаста (одной дозы) позволяет таким пациентам вдыхать в 100 раз большую дозу LTD₄ и при этом сохранять защитное действие в течение 12 и 24 ч.

Уменьшение количества дневных симптомов астмы, снижение потребности в приеме агонистов β_2 -адреноблокаторов, улучшение показателей утренней средней максимальной скорости выдоха в 1,5–2 раза продемонстрировали исследования, проведенные R. F. Lockey и соавт., в которых курс лечения аколлатом ($n = 514$) по сравнению с плацебо ($n = 248$) составил 13 нед. Spectog и соавт. показали значительное уменьшение числа ночных пробуждений у пациентов, получающих аколлат, при 6-недельном курсе лечения. В обоих исследованиях аколлат назначался по 20 мг 2 раза в сутки в сочетании с симптоматическим приемом агонистов β_2 -адренорецепторов, а контрольная группа получала только β -симпатомиметики.

Зафирлукаст препятствует развитию бронхоспазма, возникающего вследствие воздействия таких провоцирующих факторов, как холодный воздух, физическая нагрузка, а также ослабляет ранние и поздние фазы воспалительных реакций, вызываемых различными аллергенами (растения, шерсть и перхоть животных, перо, амброзия, смешанные антигены). Терапевтически значимый эффект после назначения аколлата возникает в течение первых недель приема, реже — первых дней.

Взаимодействие. Препарат подвергается метаболизму в печени с помощью ферментной системы цитохрома P450 и поэтому является потенциальным агентом для взаимодействия

с другими препаратами, метаболизирующимися в печени таким же образом. Одновременное использование с варфарином приводит к увеличению протромбинового времени, и поэтому необходим мониторинг у пациентов, получающих эти препараты. Совместное использование с эритромицином и теофиллином приводит к снижению плазменной концентрации зафирлукаста без заметных изменений в их собственной концентрации. Данные о совместном назначении зафирлукаста с другими препаратами, которые также взаимодействуют с ферментной системой цитохрома P450 (антагонисты кальция, цизаприд, астемизол и др.), пока не опубликованы и требуют дальнейшего изучения.

Побочные действия. Не отмечено каких-либо серьезных побочных эффектов на фоне длительного использования зафирлукаста. Описаны редкие случаи синдрома Черджа—Строс. Данный синдром мало обсуждается в отечественной литературе. Как правило, он наблюдается у больных со стероидзависимой формой БА при попытке одновременного снижения системной гормональной терапии и назначения антилейкотриеновых препаратов. Клинически синдром сопровождается эозинофильным гранулематозным васкулитом верхних и нижних дыхательных путей, а также симптомами ринита, синусита и астмы. Однако многие исследователи не исключают связи этого синдрома не с действием самих препаратов, а с уменьшением дозы ГКС при применении антилейкотриенов.

Другие побочные эффекты могут проявляться в виде головной боли, симптоматики гастрита и ринита.

Монтелукаст является вторым антагонистом лейкотриеновых рецепторов (сингуляр, Merck Sharp & Dohme B.V.), разрешенным к применению у нас в стране. Это единственный в настоящее время антилейкотриеновый препарат, который одобрен для использования у детей с 6 лет. Монтелукаст проявляет аффинность (50% ингибиторная концентрация (IC₅₀) 2,3 нмоль/л и более) для клонированных cysLT₁ человека в 2,5–5 раз ниже, чем LTD₄, и, по данным исследований *in vitro*, оказалась примерно сопоставимой с аффинностью других препаратов (пранлукаст, зафирлукаст).

Ф а р м а к о д и н а м и к а. Препарат обладает широким терапевтическим диапазоном (от 5 до 250 мг) и способен ингибировать острую LTD₄-вызванную бронхоконстрикцию у больных БА. Монтелукаст имеет быстрое начало действия: уже через 15 мин после внутривенного введения 7 мг монтелукаста отмечалось улучшение ОФВ₁ в среднем на 18,4% в течение первого часа, а после всасывания однократно принятой внутрь дозы прослеживался клинический эффект препарата.

Однократно принятая внутрь доза монтелукаста (100 или 250 мг) приводит к значительному улучшению показателей ОФВ₁ (с 55 до 79% от должных величин) уже через 1 ч после применения у пациентов с умеренными и тяжелыми проявлениями БА, и этот эффект сохраняется на протяжении 6 ч. В клинически значимой дозе (10 мг/сут) монтелукаст предотвращал развитие ранней и поздней фаз аллергических реакций при использовании провоцирующих тестов с аллергеном у больных с легкой персистирующей формой БА.

Доказана роль лейкотриеновых механизмов в развитии БА, провоцируемой физическим напряжением. Препарат оказывал значительный бронхопротективный эффект у больных с легкой персистирующей формой БА и астмой физического напряжения после выполнения стандартного 6-минутного теста с физической нагрузкой на тредмиле при длительном лечении (8–12 нед.). Одновременно у больных отмечалось значительное снижение потребности в агонистах β-адренорецепторов после выполнения физических упражнений. С. Villaran и соавт. исследовали кратковременные и длительные эффекты двух препаратов — сальметерола и монтелукаста — у больных с легкой формой БА, провоцируемой физическим напряжением. Авторы сделали вывод о преимуществе монтелукаста у данной категории больных: препарат обеспечивал лучший бронхопротективный эффект при длительном лечении (4–8 нед. и более) по сравнению с сальметеролом. Однако до настоящего времени антилейкотриеновые препараты не рассматриваются как альтернатива пролонгированным симпатомиметикам и данное заключение требует дальнейшего изучения.

Вопрос о том, может ли эта группа препаратов, ингибирующая лейкотриеновые рецепторы, представлять собой реальную альтернативу ингаляционным ГКС у больных с легким течением заболевания, остается спорным. Несмотря на высокую эффективность ингаляционных ГКС, существует ряд проблем, с которыми приходится сталкиваться врачам в процессе лечения этими препаратами: неумение больных использовать ингаляционный препарат, сложности в овладении техникой ингаляции, появление системных воздействий при введении доз ингаляционных ГКС > 1500 мкг, отказ больных от использования любых гормональных средств из-за «стероидофобии», невысокая комплаентность. Поэтому большие надежды возлагаются на результаты контролируемых рандомизированных исследований с антилейкотриеновыми препаратами и ингаляционными ГКС.

В исследованиях Reiss и соавт. показан аддитивный эффект принятой однократно пероральной дозы монтелукаста и ингаляционных ГКС. Длительное использование монтелукаста в комбинации с беклометазона дипропионатом обеспечивало лучший контроль над симптомами астмы, что проявлялось в снижении числа приступов удушья и улучшении показателей функции внешнего дыхания.

В опубликованных Т. Naahtela и соавт. данных обсуждается возможность приравнивания эффектов антилейкотриеновых препаратов к низким дозам ингаляционных ГКС во время длительного лечения (4–13 нед.) легкой персистирующей астмы. В более поздних исследованиях изучалось применение монтелукаста в качестве дополнительной терапии у более тяжелой категории больных БА, которые недостаточно контролировались с помощью традиционной терапии, включая ингаляционные ГКС. Как показывают результаты, с помощью антилейкотриеновых препаратов можно не только обеспечить стабильность в состоянии пациентов с БА, но и снизить дозы ингаляционных ГКС. Это позволило авторам рекомендовать антагонисты лейкотриеновых рецепторов, и в частности монтелукаст, для длительного лечения пациентов, требующих высоких доз ингаляционных ГКС. Эти данные согласуются с результатами исследова-

дований J. Тамаоки и соавт., которые продемонстрировали аддитивный клинический эффект антагонистов лейкотриеновых рецепторов и ингаляционных ГКС.

Недавно проведенные клинические испытания показали снижение общего числа циркулирующих эозинофилов во время лечения монтелукастом, что коррелировало с уменьшением симптомов БА, улучшением легочных показателей и значительным снижением содержания эозинофилов в мокроте. Более того, zileuton и зафирлукаст ингибировали миграцию эозинофилов в дыхательные пути у астматиков после провокационного теста с аллергеном, что подтверждало способность цистинил-лейкотриенов в большей степени, чем ЛТВ₄, содействовать активации и миграции эозинофилов в дыхательные пути. Аналогичные (снижение содержания эозинофилов в периферической крови и в дыхательных путях) результаты получены при совместном использовании антагонистов лейкотриеновых рецепторов и ингаляционных ГКС. Хотя механизмы такого влияния не вполне понятны, предполагают, что ГКС укорачивают время жизни эозинофилов за счет увеличения апоптоза, в то время как антагонисты лейкотриеновых рецепторов замедляют созревание эозинофилов в костном мозге путем ингибирования синергических эффектов цистинил-лейкотриенов и пептидных факторов роста.

Фармакокинетика. После применения внутрь 10 мг монтелукаста здоровыми добровольцами примерно 64 % дозы всасывается и через 3–4 ч достигается максимальная плазменная концентрация, а на 2-й день — постоянная концентрация. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. Степень проникновения через ГЭБ незначительна. В исследованиях у животных монтелукаст проникал через плацентарный барьер и в грудное молоко. Препарат метаболизируется в печени с помощью ферментной системы цитохрома P450 с образованием метаболитов и элиминируется главным образом билиарной системой печени. Фармакокинетика у пожилых добровольцев (65 лет и старше) и добровольцев в возрасте 20–45 лет примерно одинакова. У детей 5–14 лет монтелукаст в пероральной дозе 5 мг обеспечивал аналогичные

эффекты, которые определялись у взрослых в дозе 10 мг.

Взаимодействие. Монтелукаст проявляет низкую степень лекарственного взаимодействия с другими препаратами, которые также метаболизируются в печени: у пациентов, получающих клинически значимые дозы препарата (10 мг), не было отмечено значимых взаимодействий при совместном использовании с такими препаратами, как варфарин, дигоксин, терфенадин, оральные контрацептивы, теофиллин, преднизон или преднизолон. Фенобарбитал повышает скорость метаболизма монтелукаста, однако в клинических исследованиях коррекции дозы препарата не проводилось.

Применение. Рекомендуемая доза для взрослых и подростков старше 15 лет — 10 мг/сут, у детей в возрасте от 6 до 14 лет — 5 мг в день. Изготовитель рекомендует прием препарата в вечернее время, хотя клиническая эффективность препарата в утренние и вечерние часы не оценивалась, тем не менее назначение препарата в вечернее время обеспечивает более высокие плазменные концентрации монтелукаста в ранние утренние часы, когда наблюдается наиболее высокое сопротивление дыхательных путей. Во время лечения монтелукастом следует избегать резкого снижения дозы ингаляционных ГКС. У стероидзависимых больных, получающих пероральные ГКС, следует осуществлять пристальное наблюдение при попытках снижения доз и включения в терапию монтелукаста.

В США монтелукаст разрешен для профилактики и длительного лечения астмы у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше. В Великобритании, согласно рекомендациям Королевского колледжа врачей, препарат используется как дополнительное средство у больных с легкими и умеренными проявлениями БА, которые недостаточно контролируются ингаляционными ГКС и агонистами β-адренорецепторов короткого действия, поэтому препарат не является средством монотерапии и не может служить альтернативой ни для ингаляционных ГКС, ни для пролонгированных агонистов β-рецепторов. Хотя препарат является эффективным средством в профилактике бронхоспазма, вызванного физическими нагрузками, тем не менее он не реко-

мендован в США и в Великобритании в качестве монотерапии при этих состояниях. В настоящее время данных по безопасности использования препарата у беременных женщин и кормящих матерей недостаточно, однако в исследованиях на животных тератогенного действия препарата отмечено не было.

Неоспорима роль антилейкотриеновых препаратов в лечении так называемой аспириновой астмы, или аспириновой идиосинкразии. Данный синдром проявляется развитием приступов бронхоспазма и/или ринита вследствие приема аспирина и других НПВС. Патогенез развития «аспириновой астмы» связан с чрезмерной продукцией лейкотриенов, образующихся в результате преимущественного метаболизма арахидоновой кислоты 5-липоксигеназным путем, вследствие блокады препаратами данного класса циклооксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты. И, как показали исследования, использование антилейкотриеновых препаратов у данной категории больных приводило к достоверному улучшению показателей функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ₁), уменьшению симптомов астмы и снижению повышенного уровня LTE₄ в моче.

Побочные действия. Опыт использования антилейкотриеновых препаратов, по данным контролируемых исследований, показывает, что наиболее часто побочные эффекты проявляются в виде диспептических расстройств, диареи, головной боли и повышения активности печеночных ферментов (АСТ или АЛТ). Монтелукаст является препаратом с достаточно широким терапевтическим диапазоном и в клинических исследованиях у взрослых при использовании сверхвысоких доз, которые в 20–90 раз превышали рекомендуемые (10 мг/сут), не вызывал развития нежелательных побочных реакций, что говорит о высоком индексе безопасности препарата. Однако есть сообщения о возможности развития синдрома Черджа—Строс при применении зафирлукаста, монтелукаста и пранлукаста (см. выше).

13.3.6. Метилксантины

Метилксантины обладают бронходилатирующими свойствами и наиболее широко используются при БА.

Теофиллин является метилированным ксантином, по химической структуре он напоминает кофеин и вызывает побочные действия, которые сходны с эффектами при злоупотреблении кофе.

Фармакодинамика. До настоящего времени все еще не ясны детали механизма действия теофиллина. Долгое время считалось, что его единственным эффектом является подавление активности фосфодиэстеразы — фермента, катализирующего превращение цАМФ в физиологически неактивный 5-АМФ. Однако теперь известно, что этот препарат оказывает комплексное действие:

- блокирует А₁-, А₂-подтипы рецепторов аденозина и тем самым воздействует на пуринергическую тормозящую систему;
- усиливает синтез и высвобождение эндогенных катехоламинов в коре надпочечников;
- улучшает сократительную способность истощенной диафрагмальной мышцы.

На молекулярном уровне механизм действия теофиллина длительное время связывали с блокадой фосфодиэстеразы цАМФ, подавлением входа Ca²⁺ в клетку и его внутриклеточного перераспределения, усилением синтеза и высвобождения эндогенных катехоламинов в коре надпочечников. Выяснение тесной связи пуриновых (аденозиновых) рецепторов с аденилатциклазной системой бронхов, регулирующей тонус бронхиального дерева, позволяет расширить представления о механизме действия теофиллина — структурного аналога аденозина. Аденозин является неспецифическим агонистом пуриновых рецепторов (А₁ и А₂). При преобладании возбуждения А₁-рецепторов либо уменьшении числа А₂-подкласса развивается бронхоконстрикция и бронхоспазм. Было показано, что у больных БА исходно снижено число пуриновых А₂-рецепторов. Теофиллин приводит к увеличению числа А₂- и уменьшению активности А₁-пуриновых рецепторов, что и обуславливает его бронходилатирующий эффект.

В связи с изложенным терапевтический эффект препарата базируется прежде всего на расслаблении мускулатуры бронхов и торможении высвобождения медиаторов, которое, правда,

имеет второстепенное значение при обычно достигаемых концентрациях.

Кроме того, возможны также воздействия теофиллина на мукоцилиарный транспорт и отек слизистой оболочки.

Помимо вышеперечисленных эффектов теофиллин вызывает стимуляцию дыхания и сердечной деятельности, что проявляется в увеличении ЧСС и сократительной функции миокарда, дилатации легочных сосудов, увеличении почечного кровотока, стимуляции ЦНС и раздражении слизистой оболочки желудка.

Теофиллин обладает низкой растворимостью в липидах, поэтому он используется в виде водорастворимых солей.

Перорально препараты применяют в виде таблеток, капсул и спиртовых растворов (это позволяет достигать более высоких концентраций теофиллина в сыворотке крови). Существуют быстро метаболизирующиеся препараты короткого действия, максимум концентрации которых в крови достигается через 30–60 мин после приема, и препараты пролонгированного действия, постепенно высвобождающие лекарственное вещество из капсулы; пик концентрации достигается через 1–3 ч.

Короткодействующие препараты теофиллина применяют в случаях, когда необходимо быстро достичь высокой концентрации вещества в крови. Для длительного лечения предпочтительнее использовать пролонгированные препараты (табл. 13.7), поскольку их реже принимают (1–2 раза в сутки), а в крови в течение длительного времени сохраняется относительно постоянный уровень лекарственного вещества (в течение 8–12 ч и даже 24 ч).

Фармакокинетика. Теофиллин при приеме внутрь относительно быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ, достигая приблизительно таких же концентраций в крови, что и при внутривенном введении. Метаболизм препарата происходит в печени путем окисления и метилирования. Необходимо помнить, что применение теофиллиновых ректальных свечей опасно из-за возможности очень быстрого всасывания препарата и создания высокой концентрации его в крови, а также из-за раздражения слизистой оболочки прямой кишки.

Применение. Важной проблемой при применении теофиллина является поддержание концентрации препарата в крови на определенном уровне — между 10 и 20 мкг/мл, что обеспечивает значительный бронходилатирующий эффект при минимальном побочном действии. При более низких концентрациях действие теофиллина становится ненадежным, а при концентрации более 20 мкг/мл возникает опасность развития побочных явлений.

Достижение и поддержание терапевтической концентрации теофиллина в крови обеспечивается путем приема вначале нагрузочной дозы (5,6 мг/кг массы тела), а затем через каждые 6 ч по 3 мг/кг массы тела. Препарат можно вводить непрерывно внутривенно капельно со скоростью 0,5 мкг/кг/ч. Доза теофиллина для приема с 6-часовым интервалом рассчитывается следующим образом: масса тела (в кг) × 3 мг/кг × 85 (процентное содержание теофиллина в препарате). Первое введение теофиллина всегда должно быть медленным, примерно в течение 20 мин. Препараты теофиллина лучше переносятся при капельном введении в физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы. Максимальная суточная доза препарата при этом может составлять 1,5–2 г.

Доза и частота введения теофиллина зависят от индивидуальных колебаний клиренса или $T_{1/2}$ препарата, который у взрослых составляет около 8 ч (от 3 до 9 ч), однако возможно его удлинение до 20 ч. У детей $T_{1/2}$ составляет 3,5 ч, у курильщиков — 5,5 ч, что, возможно, связано с индуцирующим воздействием никотина на цитохром P450. Нормализация $T_{1/2}$ препарата происходит в срок от 3 мес. до 2 лет после прекращения курения. Кроме того, заболевания печени и почек, отек легких, пневмония, а также прием некоторых лекарств, например эритромицина, увеличивают $T_{1/2}$, что соответственно требует уменьшения поддерживающей дозы или более редкого введения теофиллина. Поэтому все шире рекомендуется контролировать концентрацию препарата в крови в течение нескольких дней после начала терапии.

Побочные действия. К побочным эффектам теофиллина относятся стимуляция ЦНС в виде беспокойства, раздражительности,

Таблица 13.7

Препараты теофиллина пролонгированного действия

Препарат	Фирма-производитель	Лекарственная форма	Доза, мг	Частота приема в сутки
Теодур	Key Pharm	Таблетки	100, 200, 300	2 раза
Систайр	Pfeizer	Таблетки	100, 300	2 раза
Теогард	Krka	Таблетки	300	2 раза
Ретафиллин	Orion	Капсулы	300	2 раза
Дурофиллин	Orion	Капсулы	250	2 раза
Теодур спринкл	Key Pharm	Капсулы	50, 75, 125, 200	2 раза
Теолайер SR	Ricker	Таблетки	175, 200, 250, 300, 350	2 раза
Сомофиллин CRT	Fisons	Желатиновые капсулы	50, 100, 200, 250, 300, 350	2 раза
Сабидал	Zyme	Растворимые полимерные капсулы	90, 180, 270	2 раза
Теоград	Abbott	Таблетки	250, 350	2 раза
Теопэк	НПО «Биотехнология»	Таблетки	200, 300	2 раза
Теобиолонг	«Синтарис», Каунас	Таблетки	300	2 раза
Сло-филлин	Roger	Желатиновые капсулы	60, 125, 250	2 раза
Сло-бид	Roger	Желатиновые капсулы	50, 100, 200, 300	2 раза
Теобид	Glaxo	Капсулы	130, 200	2 раза
Эуфиллин CR	Byk Gulden	Капсулы ангидрида теофиллина	200, 300	2 раза
Теодур-24	Searle	Желатиновые капсулы	1200, 1500	1 раз
Унифил	Purdue Frederick	Таблетки ангидрида теофиллина	200, 400	1 раз
Дилатран AP	Fisons	Желатиновые капсулы	200, 350, 400	1 раз
Эуфилонг	Byk Gulden	Капсулы	250, 350, 500	1 раз

головной боли, тремора вплоть до судорог и реже — эпилептиформных припадков; расстройства ЖКТ, проявляющиеся тошнотой, рвотой, болью в животе, у детей иногда — диареей, меленой; при токсических концентрациях препарата в крови может наблюдаться выраженный диуретический эффект, гиперемия кожи и субфебрильная температура тела.

При внутривенном введении препарата нередко возникают серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде нарушений сердечного ритма (тахикардия, экстрасистолия), иногда со смертельным исходом, колебания АД.

В лечении БА достойное место занимают *пролонгированные препараты теофиллина*. Эти препараты либо замедленно, либо запрограммированно освобождают теофиллин из лекарственной формы. В последней теофиллин может находиться или в виде микрокапсул, или наслаи-

ваться как «сэндвич» на носитель (растворимая пленка или другой инертный материал). При приеме пролонгированных препаратов теофиллина терапевтическая концентрация в крови поддерживается на постоянном уровне до 12 ч, $T_{1/2}$ увеличивается в 2–4 раза по сравнению с обычными таблетками теофиллина. Эти лекарственные формы позволяют применять препарат 2, а в некоторых случаях 1 раз в сутки.

Способность поддерживать постоянную терапевтическую концентрацию теофиллина в крови определяется скоростью и степенью абсорбции, скоростью элиминации и длительностью интервала дозирования. При использовании идеального пролонгированного препарата теофиллина абсорбция его должна быть полной и протекать с постоянной скоростью (для препаратов I поколения — 8% дозы в час в течение 12 ч).

К сожалению, такого препарата еще не создано, но наиболее соответствует данным тре-

бованиям теодур. Абсорбция теофиллина из обычных (непродолгованных) форм зависит от множества физиологических, патологических и фармакологических факторов (сопутствующих прием пищи, антацидов, увеличение дозы влияют на скорость, но не степень абсорбции). Влияние этих факторов на степень абсорбции пролонгированных препаратов может быть очень значительным в зависимости от конкретного препарата.

Преимущество пролонгированных препаратов состоит в том, что постоянное высвобождение небольших доз препарата позволяет избежать вредного воздействия на ЖКТ.

Снижение скорости или степени абсорбции при применении пролонгированных форм теофиллина связано со снижением скорости высвобождения. Иногда различия в скорости или степени абсорбции могут наблюдаться не только между разными формами пролонгированного теофиллина, но и внутри одной лекарственной формы.

Наиболее полная абсорбция наблюдается при применении препаратов теолайр SR, сло-бид, сомофиллин. Однако скорость абсорбции этих препаратов различна; так, например, абсорбция из капсул сло-бид происходит медленнее, чем из таблеток теодур. Неполная абсорбция теофиллина наблюдается у препаратов теобид, теоград, тео-24. У препарата II поколения пролонгированных теофиллинов тео-24 степень абсорбции составляет 65–78% дозы в зависимости от фирмы-изготовителя. У теодура, препарата I поколения, абсорбция составляет 50% у детей в возрасте от 8 мес. до 4 лет, у более старших детей и взрослых — несколько выше. Показано, что в раннем возрасте скорость абсорбции пролонгированных препаратов теофиллина значительно ниже, чем у взрослых, поэтому существенная часть введенной дозы выводится с фекалиями прежде, чем успеет абсорбироваться. Наиболее полная абсорбция препарата в этой возрастной группе наблюдается при применении сло-бида.

Различия в скорости абсорбции при применении одного и того же препарата у разных больных могут наблюдаться при применении теодура и сло-филлина. При использовании пролонгированных препаратов с высокой степенью абсорб-

ции значительную роль играет скорость абсорбции. Именно она позволяет изменять интервал дозирования (12 и 24 ч) и делить препараты на два поколения. Что касается других аналогичных препаратов, то единственной существенной особенностью, отличающей непродолгованные формы от пролонгированных, являются более высокие значения пиковых концентраций у обычных форм теофиллина.

На скорость абсорбции существенное влияние оказывает сопутствующий прием пищи. При приеме внутрь непродолгованных препаратов теофиллина происходит задержка абсорбции на 2–3 ч вследствие задержки эвакуации из желудка. Состав пищи также влияет на фармакокинетику теофиллина: при высоком содержании белков в пище выведение теофиллина ускоряется. Что касается пролонгированных препаратов теофиллина, то влияние пищи на их абсорбцию зависит от конкретного препарата, значительно или существенно замедляя скорость абсорбции теофиллина при приеме пищи у сло-бида, сомофиллина, теодура, теогграда, теолайра SR, хотя степень абсорбции не меняется. Увеличивается скорость абсорбции теофиллина при приеме тео-24.

Прием отечественных пролонгированных препаратов теофиллина (теопэк и теобиолонг) по 300 мг 2 раза в сутки обеспечивает в большинстве случаев терапевтическую концентрацию в крови (8–16 мкг/мл) в течение около 10 ч. Причем выявлена прямая корреляция между концентрацией теофиллина в крови и выраженностью бронходилатирующего эффекта (табл. 13.8).

Таблица 13.8

Фармакокинетика пролонгированных препаратов теофиллина

Препарат	$T_{1/2}$, ч	T_{max} , ч	C_{max} , мг/мл	$C_{обш}$, л/мин	Vd , л
Теофиллин	8,0	1,8	8,0	42,4	28,5
Теобиолонг	7,4	5,6	7,3	40,8	26,6
Теопэк	12,0	6,0	3,6	53,5	29,2
Теоград	12,0	5,9	4,5	53,5	29,0
Теодур	6,3	8,3	4,0	55,0	30,0
Дурофиллин	7,0	4,8	5,1	—	36,0
Ретафиллин	11,6	6,0	5,6	—	41,3

С позиций хронофармакологии принимать пролонгированные препараты теофиллина следует вечером, так как метаболизм теофиллина ночью значительно замедлен. Пролонгированные препараты теофиллина успешно применяются для профилактики ночных приступов удушья. Побочных действий при приеме пролонгированных препаратов меньше, чем при применении обычных таблеток.

Взаимодействие. Фенобарбитал и другие индукторы микросомных ферментов печени, а также курение могут ускорять элиминацию теофиллина. Напротив, антибиотики из группы макролидов (эритромицин и др.), циметидин, аллопуринол, пропранолол снижают клиренс теофиллина. Применение сердечных гликозидов в комбинации с теофиллином увеличивает риск развития дигиталисной интоксикации.

13.3.7. Муколитики и отхаркивающие средства

Во время приступа БА в бронхах возникает целый ряд изменений (табл. 13.9).

Таблица 13.9

Патологические изменения дыхательных путей при бронхиальной астме

Место проявления	Патологические изменения
Подслизистая основа стенки бронхов	Гипертрофия и гиперплазия желез; гипертрофия гладких мышц; отек и инфильтрация эозинофилами и мононуклеарами; дегрануляция тучных клеток
Слизистая оболочка	Нарушение целостности эпителия; уменьшение числа реснитчатых клеток; увеличение числа бокаловидных клеток и железистая метаплазия слизистой оболочки периферических бронхов, отек; утолщение базальной мембраны
Просвет бронхов	Увеличение количества секрета с образованием слизистых пробок, эозинофилов и слущенных цилиндрических клеток эпителия

Накопление секрета в просвете бронхов может быть связано с гиперсекрецией слизи либо с нарушением механизма мукоцилиарного ее транспорта, либо с тем и другим одновременно. Секреторная деятельность желез контролирует-

ся холинергической иннервацией, деятельность бокаловидных клеток зависит от механизмов раздражения, а эффективный мукоцилиарный транспорт — от деятельности реснитчатого эпителия, реологических свойств и объема слизи (т. е. от нагрузки, с которой предстоит справиться ресничкам). Направления медикаментозных воздействий должны быть следующими: увлажнение слизистой оболочки бронхов, фибрино- и муколизис, стимуляция откашливания.

Мукоцилиарный транспорт активируется ксантиновыми производными и β -адренергическими стимуляторами. Муколитики и отхаркивающие средства подразделяются на группы в зависимости от механизма их действия.

Муколитики делятся на две группы: протеолитические ферменты и производные цистеина.

Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, химопсин) действуют, разрывая пептидные связи гликопротеидов, уменьшая тем самым вязкость и эластичность мокроты. Они эффективны при слизистой и гнойной мокроте, оказывают также противовоспалительное действие. В настоящее время протеолитические ферменты применяют все реже в связи с возможностью развития кровохарканья и аллергических реакций, особенно бронхоспазма.

Из производных цистеина применяется *N-ацетил-L-цистеин* (мукомист, мукосольвин, флуимуцил, мистаброн), который обладает свойством разрывать дисульфидные связи белков слизи. Применяют в виде аэрозоля 20% раствора по 3–5 мл 2–3 раза в сутки. Оказывает очень сильное и быстрое действие. При применении ацетилцистеина у тяжелых, ослабленных больных, которые не могут активно отделять мокроту, скопление большого количества жидкой слизи может проявляться симптомами острой дыхательной недостаточности. В таких случаях необходимы активная аспирация и позиционный дренаж.

Мукорегуляторы влияют не только на состав секрета, но и на синтез гликопротеидов в бронхиальном эпителии.

Бромгексин (бисольвон) выпускают в виде таблеток по 4 мг (средняя суточная доза 24 мг); в ампулах по 4 мг (2 мл) для подкожного, внутримышечного и внутривенного введения

2–3 раза в сутки; раствора для ингаляций, который разводят перед употреблением дистиллированной водой в отношении 1:1 и применяют по 4 мл 2–3 раза в сутки.

Активным метаболитом бромгексина, но гораздо более эффективным, чем материнское вещество, является *амброксол* (амбросан). Препарат нетоксичен, очень хорошо переносится, имеет широкий терапевтический диапазон, соответствует всем требованиям эффективной терапии острых и хронических заболеваний дыхательных путей с образованием вязкой, плохо отделяющейся мокроты.

К отхаркивающим средствам рефлекторного действия относятся ипекакуана, термописис, корень истода. При их использовании усиливается секреция слюнных желез, перистальтика бронхиальной мускулатуры. Б. Е. Вотчал рекомендовал назначать их часто и малыми дозами: по 1 столовой ложке каждые 2 ч.

Эффективным отхаркивающим средством является *йодид калия*. Его применяют в виде 3% раствора по 1 столовой ложке 5–6 раз в сутки, запивая большим количеством жидкости. После 5–6 дней приема делают 2–3-дневный перерыв. Препарат выделяется слизистой оболочкой бронхов. Он увеличивает секрецию и разжижает секрет.

Йодид натрия применяют внутривенно по схеме: 1-й день — 3 мл 10% раствора, 2-й день — 5 мл, 3-й — 7 мл, 4-й день — 10 мл и далее по 10 мл ежедневно, всего 15–20 инъекций. Эффект от лечения отмечается с 5-го дня от начала использования препарата.

Обильное питье также применяют для облегчения отхаркивания мокроты, учитывая, что вязкость и количество секрета зависят от объема принимаемой жидкости. Воду можно вводить непосредственно в бронхиальное дерево в виде аэрозоля. Обычно ингалируют большие количества 0,45% раствора натрия хлорида в течение 20–30 мин 3–5 раз в сутки.

Несмотря на значительное количество противокашлевых, секретомоторных и секретолитических препаратов, проблему медикаментозного воздействия на вышеуказанные механизмы нельзя считать разрешенной. Выраженное влияние на синтез и качественный состав се-

крета имеет только S-карбоксиметил-L-цистеин (табл. 13.10).

Таблица 13.10

Влияние лекарственных препаратов на деятельность трахеобронхиальных желез

Препарат	Слизь	
	синтез	секреция
<i>Бронходилататоры</i>		
β-адренергические стимуляторы	± W	± W
Метилксантины	↑	↑
Антихолинергические средства	↓	↓
<i>Антиаллергические средства</i>		
ГКС	± ↓	± ↓
Хромогликат натрия	±	±
Антигистаминные препараты	±	±
<i>Отхаркивающие средства</i>		
Йодид калия	±	± W
<i>Муколитки</i>		
N-ацетил-L-цистеин	±	±
Бромгексин	± W	± W
S-карбоксиметил-L-цистеин	-	±

Примечание: ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; ± — не изменяется; - — выраженное изменение в синтезе; W — данные, полученные в экспериментах на животных.

13.3.8. Противоаллергические средства

В последние годы формируется понятие *предастмы* — состояние, объединяющее целый ряд патологических проявлений, которые, как показали проспективные исследования, являются предшественниками развития настоящих астматических приступов. К ним относятся различные виды аллергии (аллергическая риносинусопатия, энтеропатия, медикаментозные дерматиты) и иммунных нарушений (дефицит комплемента, гиперпродукция IgE и т. д.). В этой связи лекарственное воздействие на это состояние является по сути профилактикой БА.

К числу средств, с успехом используемых в лечении и профилактике сезонных ринитов, аллергических конъюнктивитов, относят новые антигистаминные средства (блокаторы H₁-рецепторов), не оказывающие седативного действия, не обладающие антисеротониновым, антихолинергическими и α-блокирующими свойствами, присущими старым препаратам и не позволяю-

щими широко использовать их у определенной категории больных.

Применяемые ранее блокаторы H_1 -рецепторов, которые чаще называют антигистаминными препаратами (АГП), вызывали седацию и блокаду холинергических рецепторов. Для того чтобы избежать этих побочных реакций, были разработаны новые АГП: акривастин, астемизол, азеластин, цетиризин, эбастин, фексофенадин, кетотифен, лоратадин, мизоластин и терфенадин.

Помимо действия на уровне гистаминовых H_1 -рецепторов АГП могут оказывать влияние и на другие медиаторы аллергии, однако клиническое значение этих влияний еще не определено. Большинство из перечисленных препаратов распадается в печени с образованием активных метаболитов, которые играют важную роль в реализации лечебного эффекта. При нарушениях функции печени астемизол, эбастин и терфенадин могут накапливаться в организме, что приводит к удлинению интервала $Q-T$ с развитием пируэтной желудочковой тахикардии. Остальные из упомянутых АГП не обладают подобным свойством.

При аллергическом рините эффективность всех АГП приблизительно одинакова, поэтому выбор лекарственного средства должен основываться на его стоимости и особенностях местного медицинского снабжения. При крапивнице цетиризин и мизоластин в дозах, рекомендованных производителями, эффективнее других АГП купируют проявления в виде волдыря и диффузной гиперемии. При атопическом дерматите цетиризин, кетотифен и лоратадин могут быть использованы в качестве вспомогательных средств для уменьшения зуда. Несмотря на то что, по имеющимся данным, выраженность основных симптомов БА под действием АГП не изменяется, их использование оправдано при сопутствующих аллергическом рините, дерматите или крапивнице.

Гистамин был открыт Н. Dale в 1910 г. и к началу 1920-х годов был признан основным звеном патогенеза таких заболеваний, как аллергический ринит и крапивница. В 1937 г. появился первый АГП тимоксидиэтиламин, за изобретение которого один из его разработчиков D. Vovet в 1957 г. получил Нобелевскую премию. До начала 1980-х годов на фармацевтический рынок

поступило более 40 представителей I поколения АГП, которые применялись для лечения аллергических заболеваний, включая аллергический ринит, хроническую идиопатическую крапивницу, крапивницу, обусловленную влиянием факторов внешней среды, атопический дерматит и атопическую БА, но помимо лечебного действия вызывали седацию и блокаду холинергических рецепторов. После 1980-х годов появились в продаже новые АГП, которые обладали высокой селективностью по отношению к H_1 -рецепторам, не вызывали названных побочных реакций и оказывали влияние не только на гистамин, но и на другие медиаторы аллергии. Первыми из АГП II поколения были синтезированы терфенадин и астемизол. После этого в разных странах получили распространение акривастин, азеластин, цетиризин, эбастин, эмедазин, фексофенадин, кетотифен, левокабастин, лоратадин, мизоластин и оксатомид.

В низких концентрациях АГП обратимо конкурируют с гистамином на уровне H_1 -рецепторов, что приводит к снижению проницаемости сосудистой стенки, интенсивности зуда и тонуса гладких мышц бронхов и ЖКТ.

Будучи антагонистами гистамина, АГП II поколения обладают и другими свойствами, которые могут играть определенную роль в реализации антиаллергического эффекта. Так, АГП замедляют высвобождение медиаторов из тучных клеток, подавляя ток ионов Ca^{2+} внутрь тучных клеток и базофилов или выход ионов Ca^{2+} из внутриклеточных структур. Кроме того, АГП сглаживают позднюю фазу аллергической реакции, действуя на уровне лейкотриенов и простагландинов или ФАТ. Несмотря на то что свидетельств многостороннего воздействия новых АГП становится все больше, их клиническое значение не доказано.

Фармакокинетика

АГП II поколения имеют похожую структуру центральной части молекулы. Адсорбция, распределение и элиминация каждого препарата зависят от радикалов или боковых цепей, присоединенных к этой центральной части. Основные фармакокинетические характеристики АГП представлены в табл. 13.11.

Таблица 13.11
Основные фармакокинетические характеристики пероральных антигистаминных препаратов II поколения для взрослых

Препарат	Основной метаболит	Увеличение активности метаболита по сравнению с основным препаратом	Доза, мг/число приемов в сут	Адсорбция		Распределение		Элиминация			Экскреция		
				t_{max} , ч	ΔPK_{pl}	Vd , л/кг	связано с белками, %	$T_{1/2}$, ч	основной парат	метаболит	Cl, мл/мин/кг	с мочой	с калом
Активастин	Аналог проионовой кислоты	2-3-кратное	8/3	1,4-1,9	Отсутствует	0,64-0,75	50	1,4-2,1	НД	4,56	65	НД	
Астемизол	Десметиластемизол	Отсутствует	10/1	1	↓ 60 %	250	97	20-24	240-480	11	5-6	54-73	
Азеластин	Десметилазеластин	НД	1-2/2	4-5	Отсутствует	14,5	78-88	22-36	42-54	8,45	24	75	
Цетиризин	Отсутствует	—	10/1	1	Отсутствует	0,41	93	7-10	НД	0,66-1,2	70	10	
Эбастин	Карэбастин	2-кратное	10/1	3-6	↑*	НД	98	< 1**	10-16	1,3-2,0	40	6	
Фексофенадин	Отсутствует	—	60/2	1,3	НД	НД	60-70	14,4	НД	3,4***	11	80	
Кетотифен	Десметилкетотифен	Отсутствует	1-2/2	2-4	НД	56	75	20-22	НД	НД	60-70	30-40	
Лоратадин	Дескарбозоксилоратадин	4-кратное	10/1	1-3,7	↑ 40 %	119	97-99	12-15	17	142-202	40	40	
Мизоластин	Отсутствует	—	10/1	1	НД	1,01-1,19	98	8-10	НД	1,15	НД	НД	
Терфенадин	Фексофенадин	НД	60/2	2,5	НД	НД	97	8,5	14,4	НД	40	60	

Примечание: ΔPK_{pl} — изменение площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени при одновременном приеме препарата и пищи; Cl — клиренс; НД — нет данных; ↑ — повышается; ↓ — понижается.

* Количественные данные отсутствуют.

** Несколько минут.

*** В л/ч.

Адсорбция. АГП II поколения хорошо всасываются из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме обычно достигается через 1–3 ч. Если препарат образует активный метаболит, максимальная концентрация последнего в плазме наблюдается через 0,5–2 ч после достижения максимальной концентрации в плазме основного препарата. Одновременный прием пищи приводит к снижению общей адсорбции астемизола на 60 %, повышает адсорбцию эбастина и лоратадина, не влияя на адсорбцию акривастина, азеластина и цетиризина.

Распределение. Несмотря на то что большинство АГП II поколения связываются с белками плазмы на более чем 90 %, это никак не влияет на качество терапии и выбор конкретного препарата. Как правило, АГП плохо растворяются в жирах и имеют низкий объем распределения (0,41–14,5 л/кг), что не мешает цетиризину легко проникать в кожу и накапливаться в ней в высоких концентрациях даже после однократного приема, чем объясняется высокая идеальная и реальная эффективность этого препарата при крапивнице и дерматите. Астемизол, кетотифен и лоратадин лучше других АГП II поколения растворяются в жирах и имеют более высокий объем распределения (56–250 л/кг).

Метаболизм и элиминация. Активность и токсичность новых АГП определяются следующими процессами: метаболизм основного препарата и его активных метаболитов в печени, выведение основного препарата и/или его активных метаболитов с желчью или мочой. После приема терапевтических доз почти всех АГП II поколения, кроме цетиризина, фексофенадина и мизоластина, наблюдается очень низкая их концентрация в плазме, что связано с интенсивным метаболизмом при первичном прохождении через печень с образованием активных метаболитов. Активность последних может быть в 2–4 раза выше (акривастин, эбастин и лоратадин) или такой же, как у основного препарата (астемизол и кетотифен). В других случаях $T_{1/2}$ и продолжительность лечебного действия метаболита выше, чем у основного препарата (терфенадин и фексофенадин, эбастин и карэбастин). При нарушениях функции печени, вызванных заболеванием или подавлением системы цито-

хрома (СУР) Р450 3А, основной препарат может накапливаться в организме с проявлениями токсичности (астемизол, эбастин и терфенадин).

Все новые АГП обладают высоким почечным клиренсом, поэтому при почечной недостаточности их следует назначать в уменьшенных дозах.

Фармакодинамика

Измерение активности. При крапивнице активность АГП чаще всего оценивают по результатам пробы с субэпидермальным введением нескольких миллиграммов гистамина и приемом соответствующего препарата. Через 10 мин после инъекции измеряют площадь волдыря и диаметр окружающей его зоны гиперемии. Все новые АГП уменьшают эти показатели, причем эффект, время до наступления максимального эффекта и продолжительность действия препаратов зависят от дозы. Кроме того, различная степень подавления ответа на провокацию гистамином зависит от образования активных метаболитов и скорости их проникновения в кожу.

При рините активность АГП чаще всего оценивают по 3- или 4-балльной визуальной аналоговой шкале выраженности основных симптомов заболевания, а именно: заложенности носа, выделений из носа, чихания, першения в носу, неба или глотке и раздражения конъюнктивы.

Зависимость дозы и выраженности эффекта. В исследованиях, посвященных зависимости дозы АГП и выраженности терапевтического эффекта, также используется проба с внутрикожным введением гистамина. В большинстве случаев прием дозы, указанной в аннотации к препарату, позволяет достичь максимального эффекта с минимальным риском побочных реакций. Отсутствие желаемого результата лечения при увеличении дозы сверх рекомендованной свидетельствует об участии в патогенезе состояния других механизмов, на которые АГП не действуют. Так, при хронической идиопатической крапивнице блокада почти всех H_1 -рецепторов приносит облегчение лишь 60–70 % больных.

В дозе 10 мг цетиризин и мизоластин в большей степени, чем другие АГП, подавляют образование волдыря с зоной гиперемии. В клинических условиях в 2 раза меньшая доза этих препаратов значительно уменьшала выраженность

симптомов крапивницы и ринита. Остается выяснить, можно ли рекомендовать эту меньшую дозу цетиризина и мизоластина в качестве начальной с последующим увеличением при недостаточной эффективности. Подобная тактика позволила бы снизить расходы на лечение и частоту развития нежелательной сонливости (цетиризин).

Начало и продолжительность действия.

Идеальная эффективность новых АГП практически не зависит от их концентрации в плазме. Более того, продолжительность блокады H_1 -рецепторов не может быть рассчитана только по времени полувыведения АГП, поскольку на выраженность клинического эффекта влияет распределение препарата в тканях, образование активных метаболитов и обратимость связи его молекулы с рецептором. Например, максимальная концентрация астемизола в плазме наблюдается через 1 ч, а максимальное подавление местной реакции на введение гистамина — через 4 ч после приема, когда в тканях накапливается достаточное количество препарата. Его терапевтический эффект сохраняется в течение 18 сут, когда в плазме уже не обнаруживается следов астемизола. Это объясняется первоначальным захватом препарата лизосомами гепатоцитов с последующим постепенным высвобождением и очень прочной связью астемизола с H_1 -рецепторами.

Кроме того, соотношение между фармакокинетикой и эффектом АГП может носить линейный или нелинейный характер, что затрудняет создание математической модели для оценки длительности их действия. И наконец, прием АГП нового поколения не сопровождается развитием тахифилаксии, что было продемонстрировано в ходе испытаний идеальной эффективности терфенадина, лоратадина и мизоластина продолжительностью от 4 до 12 нед.

Побочные действия

Основные побочные реакции, которые могут развиваться на фоне лечения АГП II поколения, включают нарушения ЦНС и периферические проявления, связанные с взаимодействием между АГП и препаратами других фармакологических групп или с кардиотоксичностью.

Нарушения функций ЦНС. К основным нарушениям функций ЦНС, которые могут сопровождать лечение новыми АГП, относятся изменения структуры ночного сна с сонливостью днем, головная боль и повышенный аппетит с увеличением массы тела. Оценить роль АГП в развитии этих симптомов трудно, что объясняется влиянием самого заболевания, отсутствием стандартных методов психометрической оценки, выраженными индивидуальными различиями при использовании объективных и субъективных методов регистрации. Так, повышенный уровень гистамина в крови, который наблюдается при аллергическом рините и крапивнице, способен изменять продолжительность и качество ночного сна с последующим развитием сонливости днем. При контролируемых клинических испытаниях эффективности АГП в группе плацебо сонливость отмечается у 6–8% больных, а прочие побочные реакции, характерные для АГП, — лишь у 1–3%. Более того, в исследовании с оценкой сонливости по визуальной аналоговой шкале при купировании симптомов аллергии с помощью разных АГП (пероральные азеластин и цетиризин) сонливость не только не нарастала, но ее выраженность постепенно уменьшалась.

Отсутствие стандартных методов психометрической оценки действия АГП также мешает проведению метаанализа. Кроме того, существуют выраженные индивидуальные различия при использовании объективных (интервал между стимулом и волной P300 на ЭЭГ) и субъективных (баллы по визуальной аналоговой шкале) методов регистрации. Больные отмечали сонливость, но объективные изменения психомоторной активности отсутствовали, а в исследовании наблюдалось объективное снижение психомоторной активности в отсутствии жалоб.

Седация проявляется целой гаммой симптомов, включая вялость, частые засыпания в необычное для сна время, снижение уровня бодрствования и концентрации внимания, общее снижение психомоторной активности. Было доказано, что гистаминергическая система участвует в регуляции уровня бодрствования, настороженности и влияет на медленно-волновую активность на ЭЭГ во время сна.

Седация значительно реже развивается на фоне приема новых блокаторов H_1 -рецепторов, чем АГП I поколения, например хлорфенирамина. После однократного приема астемизола, лоратадина или терфенадина в дозах, рекомендованных производителями, частота нарушения функций ЦНС и развития сонливости по данным ЭЭГ была такой же, как и в группах плацебо.

При этом АГП II поколения обладают различной способностью вызывать сонливость. Так, при сравнении астемизола, цетиризина, кетотифена, лоратадина и терфенадина с плацебо и дифенгидраминол лишь последний из названных препаратов статистически значимо увеличивал латентность волны P300, но субъективные проявления сонливости были отмечены и в группах цетиризина и кетотифена. В текст аннотаций к этим двум АГП включены цитаты из отчетов о клинических испытаниях, из которых следует, что сонливость развивается более чем в 10% случаев. Относительный риск развития сонливости на фоне приема плацебо в 2 раза ниже, чем при лечении цетиризином.

При использовании интраназального азеластина сонливость развивается у 11,5% больных, на фоне приема перорального азеластина — у 18%, плацебо — у 5,4%. Применение акривастина сопровождается развитием сонливости более чем в 10% случаев.

Прием астемизола, азеластина и кетотифена приводит к повышению аппетита с последующим увеличением массы тела. По своей химической структуре кетотифен напоминает пизотифен — вещество, возбуждающее аппетит. В исследованиях, проведенных после поступления названных препаратов в продажу, в 1–2% случаев приема кетотифена взрослыми масса тела увеличивалась в среднем на 1 кг, детьми старше 1 года — на 2,8–3,3 кг. В 3,6% случаев применения астемизола в течение 53 дней масса тела увеличивалась в среднем на 3,2 кг. Азеластин также вызывает увеличение массы тела у 2–3% больных, хотя о размере этого эффекта не сообщалось.

Кардиотоксичность. Самые тяжелые побочные реакции, которые развиваются на фоне приема некоторых новых АГП, связаны с кардиотоксичностью. С 1986 г. в литературе сообщалось

о нескольких случаях опасных для жизни аритмий, осложнивших лечение терфенадином и астемизолом. Нарушения метаболизма терфенадина приводят к увеличению концентрации основного препарата в сыворотке, замедлению реполяризации миокарда и удлинению интервала $Q-T$, как при передозировке хинидина, и повышению риска развития пируэтной желудочковой тахикардии. Видимо, это связано со способностью терфенадина и астемизола блокировать K^+ -каналы миокардиоцитов, принимающие участие в процессах реполяризации.

В дозах, превышающих терапевтические на 100–300%, астемизол, эбастин и терфенадин обладают выраженным аритмогенным свойством, удлиняя интервал $Q-T$, вызывая брадикардию и изменение формы желудочковых комплексов, тогда как основные метаболиты этих препаратов безопасны даже при внутривенном введении в дозах 20 (цетиризин, норастемизол), 50 (карэбастин) и 100 мг/кг (фексофенадин).

Перечисленные препараты могут накапливаться в организме и в отсутствие передозировки, если нарушен их метаболизм. Большая часть всосавшегося терфенадина метаболизируется системой CYP3A4 при первичном прохождении через печень, поэтому печеночная недостаточность и параллельный прием любого препарата, подавляющего эту ферментную систему, может приводить к накоплению терфенадина (табл. 13.12). Так, противогрибковый препарат кетоконазол, относящийся к производным имидазола, подавляет активность системы CYP3A4 и в сочетании с терфенадином вызывает значительное повышение уровня последнего в плазме с удлинением интервала $Q-T$. Таким же действием обладают итраконазол, эритромицин и, возможно, другие макролиды, например тролеандомицин и кларитромицин (но не азитромицин). Также следует с осторожностью назначать астемизол, эбастин или терфенадин совместно с препаратами, которые приводят к удлинению интервала $Q-T$, и при состояниях, сопровождающихся его удлинением (см. табл. 13.12).

Использование при беременности и кормлении грудью. В экспериментах на животных акривастин, цетиризин и лоратадин не влияют на плод, а астемизол, азеластин, фенсокофена-

Таблица 13.12

Взаимодействие между астемизолом/терфенадином, системой цитохрома Р450 3А и препаратами, обладающими аритмогенным свойством

Препараты, обладающие аритмогенным свойством	Препараты, подавляющие систему цитохрома Р450 3А	Препараты, метаболизируемые системой цитохрома Р450 3А	
Антигистаминные	Антибиотики	Анальгетики	Индинавир
Астемизол	Кларитромицин	Декстрометорфан	Саквинавир
Терфенадин	Норфлоксацин	Кодеин	Противоопухолевые
Эбастин	Спарфлоксацин	Метадон	Циклофосфамид
Ингибиторы катехол-О-метил-трансферазы	Тролеандомицин	Парацетамол (ацетаминофен)	Винбластин
Препараты, выводящие из организма калий	Ципрофлоксацин	Фентанил	Паклитаксел
Амфотерицин В	Эритромицин	Местные анестетики	Тамоксифен
Диуретики	Антидепрессанты	Лидокаин (лигнокаин)	Противосудорожные
Противоаритмические	Нефазодон	Пропафенон	Карбамазепин
Прочие	Сертралин	Ропивакаин	Фелбамат
Бепридил	Флувоксамин	Антигистаминные	Седативные/снотворные
Галоперидол	Флуоксетин	Азеластин	Золпидем
Декстропропоксифен (пропоксифен)	Противовирусные	Астемизол	Мидазолам
Добутамин	Индинавир	Лоратадин	Триазолам
Дроперидол	Нелфинавир	Терфенадин	Стероиды
Кетансерин	Ритонавир	Эбастин	Гестоден
Кокаин	Саквинавир	Антидепрессанты	Дексаметазон
Метоклопрамид	Противогрибковые	Амитриптилин	Мифепристон
Ондансетрон	Итраконазол	Имипрамин	Тестостерон
Пентамидин	Кетоконазол	Кломипрамин	Эстрадиол
Пробукол	Прочие	Нефазодон	Прочее
Трициклические антидепрессанты	Амиодарон	Циталопрам	Варфарин
Фенотиазины	Бромкриптин	Гиполипидемические	Глибенкламид (глибурид)
Хлоралгидрат	Гестоден	Безафибрат	Дапсон
Цизаприд	Дилтиазем	Гемфиброзил	Зилеутон
Эритромицин	Метимазол	Ловастатин	Клозапин
	Мибефрадил	Симвастатин	Колхицин
	Орфенадрин	Фенофибрат	Лозартан
	Циметидин	Гипотензивные	Оксибутинин
		Амиодарон	Омепразол
		Мибефрадил	Рифампицин
		Нифедипин	Силденафил
		Фелодипин	Хинидин
		Иммунодепрессанты	Хинин
		Такролимус	Цизаприд
		Циклоспорин	Циклобензаприл
		Ингибиторы протеаз	

дин, левокабастин и терфенадин обладают фетотоксическими свойствами (но это не доказано в ходе клинических испытаний), хотя польза от их применения может перевесить риск врожденных уродств. Вместе с тем было проведено недостаточно исследований, посвященных тератогенности этих препаратов. В недавно закончившемся контролируемом проспективном сравнении клинических исходов у 129 беременных, принимавших гидроксизин или цетиризин, и в контрольной группе последний не вызывал тяжелых аномалий развития, а распространенность незначительных отклонений от нормы в группах была одинаковой.

Еще меньше исследований было посвящено концентрации новых АГП в молоке женщин, получающих противоаллергическую терапию. Предполагается, что в организм младенца попадает лишь 0,4–0,5% дозы лоратадина или терфенадина, принятой матерью. Однако из соображений безопасности производители этих препаратов не рекомендуют пользоваться ими при кормлении грудью.

Сравнительная эффективность при лечении различных аллергических заболеваний

Аллергический ринит. В целом ряде исследований, посвященных лечению сезонного и круглогодичного аллергического ринита, эффективность различных АГП II поколения была одинаковой. Однако во многих из этих исследований размер выборки был слишком мал для того, чтобы выявить статистически значимые различия между изучаемыми группами. Кроме того, при поиске соответствующих публикаций удалось найти лишь 10 статей, в которых сообщалось об использовании группы плацебо, причем авторы очень редко измеряют содержание пыльцы в воздухе в качестве объективной характеристики контакта с аллергеном.

Несмотря на это, по данным немногих слепых исследований, свидетельствующих об одинаковой эффективности новых АГП при аллергическом рините, выбор конкретного препарата должен основываться на его стоимости, удобстве схемы лечения для больного (интервал между приемами, путь введения), наличии в данной местности, противопоказаниях и побочных реакциях.

При аллергическом рините вместе с АГП или самостоятельно используются и другие методы профилактики и терапии, в том числе исключение контакта с аллергеном, промывание носовой полости физиологическим раствором, интраназальные ГКС и конъюнктивальный кромогликат (кромолин) натрия.

Крапивница. Все АГП II поколения облегчают течение крапивницы, но самыми эффективными оказались цетиризин, эбастин, мизоластин и терфенадин. Цетиризин начинает действовать раньше всех перечисленных препаратов и избирательно эффективен при крапивнице, поэтому представляется средством выбора при лечении этого заболевания. Мизоластин не менее эффективно, чем цетиризин, купирует такой симптом крапивницы, как волдырь, но менее активен в отношении окружающей его зоны гиперемии. Астемизол обладает поздним началом действия, но его лечебный эффект сохраняется в течение длительного времени, поэтому препарат назначают не при острой, а при хронической идиопатической крапивнице.

АГП остаются препаратами первого ряда для лечения крапивницы, хотя в тяжелых случаях они могут быть дополнены коротким курсом преднизона.

Атопический дерматит. Атопический дерматит представляет собой воспалительное заболевание кожи, для которого характерен длительно сохраняющийся зуд. Ключевую роль в патогенезе атопического дерматита играет ранняя реакция тучных клеток с высвобождением гистамина и поздняя реакция эозинофилов с продукцией белков, повреждающих ткани и вызывающих их воспаление. Все АГП II поколения облегчают течение атопического дерматита, хотя наилучшие результаты дает терапия цетиризином, кетотифеном или лоратадином, что связывают со способностью этих препаратов подавлять позднюю реакцию тканей (высвобождение хемотаксического ФАТ и миграция эозинофилов). Акривастин, зеластин, эбастин, мизоластин и терфенадин также подавляют высвобождение ФАТ, но они менее эффективны, что может быть связано с участием в патогенезе атопического дерматита и других, пока неизвестных механизмов.

При лечении атопического дерматита АГП играют вспомогательную роль как средства для уменьшения зуда. Часто атопический дерматит сочетается с аллергическим ринитом, в отношении которого также активны АГП. Средствами первого ряда для лечения атопического дерматита являются увлажняющие и смягчающие кремы и мази, а также противовоспалительные кремы и мази со слабыми ГКС.

Атопическая бронхиальная астма. В исследованиях, посвященных атопической БА, изучали эффективность многих АГП II поколения. Большинство этих препаратов подавляет хемотаксис эозинофилов и базофилов, который играет важную роль в патогенезе воспалительных реакций, характерных для атопической БА.

Однако при двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном сравнении эффективности перорального цетиризина и ингалируемого беклометазона после провокации аллергеном только гормональный препарат статистически значимо уменьшал выраженность раннего и позднего компонентов аллергической реакции, что выражалось более медленным снижением $ОФВ_1$. Вместе с тем 6-недельный курс цетиризина в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с 186 участниками, страдающими сезонным аллергическим ринитом и атопической БА легкой или средней тяжести, привел к снижению выраженности симптомов сопутствующего заболевания и потребности в ингаляциях сальбутамола (альбутерола). В плацебо-контролируемом исследовании с похожими методологическими характеристиками, которое было посвящено эффективности цетиризина при круглогодичном аллергическом рините и атопической БА легкой или средней тяжести, прием АГП привел к уменьшению чувства скованности в грудной клетке и нехватки воздуха, количества сухих экспираторных хрипов и ночных приступов удушья, но не повлиял на динамику средней максимальной скорости выдоха.

Остается неясным, какое значение имеют АГП II поколения в терапии неосложненной атопической БА, хотя при ее сочетании с аллер-

гическим ринитом, атопическим дерматитом или крапивницей эти препараты показаны.

Таким образом, в отличие от АГП I поколения новые блокаторы H_1 -рецепторов практически не вызывают седации и подавления холинергической системы и потому предпочтительнее при проведении противоаллергической терапии лицам, которые заняты в производстве с повышенным риском травматизма или управляют автомобилем. Новые блокаторы H_1 -рецепторов дороже АГП I поколения. При большинстве аллергических заболеваний различные блокаторы H_1 -рецепторов II поколения обладают одинаковой эффективностью, поэтому выбор конкретного препарата должен основываться на его стоимости, наличии в данной местности, преимуществах и недостатках. Не следует назначать астемизол, терфенадин и, возможно, эбастин, поскольку они обладают кардиотоксическими свойствами и могут быть заменены другими АГП.

13.3.9. Выбор препаратов

В лечении больных БА используются все существующие на сегодняшний день ГКС. При выборе препарата учитывают индивидуальные особенности больного, тяжесть заболевания, свойства препарата, частоту и характер его побочных действий.

Чаще других в настоящее время назначают преднизолон и триамцинолон, что обусловлено стойкостью и выраженностью их лечебного эффекта, возможностью варьировать малые дозы, лучшей переносимостью по сравнению с кортизоном. Они меньше задерживают в организме натрия и воду, однако для преднизолона характерным является ulcerогенный эффект, а для триамцинолона — похудение, мышечная слабость, атрофии («триамцинолоновая миастения»).

Весьма эффективен метилпреднизолон (урбазон), который хорошо переносится больными, по действию близок к преднизолону, однако имеет перед ним существенное преимущество: он почти лишен ulcerогенного эффекта и поэтому может быть использован при сопутствующих желудочно-кишечных заболеваниях.

Дексаметазон не пригоден для длительной терапии и используется в виде коротких курсов

лечения, так как при самом сильном по сравнению с другими ГКС противовоспалительном эффекте препарат оказывает выраженное угнетающее действие на лимфоидную ткань и кортикотропную функцию гипофиза (последнее в 30 раз сильнее аналогичного действия преднизолона). Кортизон в настоящее время практически не назначают в связи с его меньшей эффективностью и худшей переносимостью больными.

При тяжелых приступах БА и астматических состояниях предпочтительным является применение больших доз короткодействующих гормонов через малые интервалы времени, что достигается обычно внутривенным введением препаратов. Считается, что концентрация ГКС в плазме крови должна составлять 100–150 мг/100 мл в расчете на кортизол, что достигается при введении от 4 до 8 мг/кг гидрокортизона гемосукцината или эквивалентных доз других препаратов с интервалом от 4 до 6 ч. Противопоказаний для назначения больших доз ГКС на короткое время не существует. При астматическом статусе риск прогрессирующей обструкции бронхов выше, чем возможность осложнения от глюкокортикоидной терапии. Многие летальные исходы при таких состояниях связаны с неадекватностью глюкокортикоидной терапии, в частности с отменой гормонов из-за побочных явлений. Отмечена высокая эффективность бетаметазона (целестона) при астматическом статусе.

Лекарственная терапия показана практически всем больным БА в фазе клинических проявлений. Лечение должно быть адекватным, но с применением минимального числа препаратов. Полипрагмазия по отношению к больным астмой — серьезная ошибка, так как при этом возможны частые и тяжелые побочные реакции на лекарства. С этой точки зрения не оправдано применение патентованных смесей и комбинированных препаратов. Базисное лечение должно включать 1 или 2–3 из этих препаратов.

Для проведения адекватной терапии в большей степени имеет значение тяжесть клинических проявлений, объем текущей терапии и уровень контроля над течением БА.

При легком интермиттирующем течении болезни следует начинать с назначения β -адрено-

стимулятора в ингаляциях по потребности. При недостаточном эффекте целесообразно использование низких доз ИГКС или лейкотриенового препарата.

При среднетяжелом течении БА любой формы лечение рекомендуют начинать с β -адрено-стимулятора, эуфиллина (теофиллина) или его пролонгированных форм внутрь в комбинации с ИГКС в низкой дозе, причем такая терапия предпочтительна, так как сочетает стимуляцию аденилатциклазы с ингибированием фосфоэстеразы, обеспечивая достаточно высокое содержание цАМФ в клетках. Либо проводится монотерапия ИГКС в средней суточной дозе. Следует еще раз обратить внимание больных на то, что бекотид, так же как и интал, приступа не купирует, более того, при ощущении затруднения дыхания рекомендуется за 5 мин до приема этих препаратов ингаляция β -адрено-стимулятора, которым больной пользовался.

Лечение больных с тяжелым течением БА проводится только в условиях стационара, где есть возможность использовать весь арсенал бронхолитических средств и разные способы введения препаратов, а главное — обеспечить постоянное наблюдение за больным. Таких больных редко удается лечить без ГКС.

В этом случае используют комбинацию высокой дозы ИГКС с β_2 -агонистом длительного действия. При необходимости добавляют антилейкотриеновый препарат и теофиллин замедленного высвобождения.

Если больной ранее не получал ГКС, врач должен провести короткий курс лечения таблетированными формами препаратов в суточной дозе 20–30 мг (в пересчете на преднизолон).

Показано, что применение антител к иммуноглобулину Е (анти-IgE) в дополнение к другим препаратам поддерживающей терапии улучшает контроль над аллергической БА в тех случаях, когда контроль не достигается на фоне лечения комбинациями других препаратов поддерживающей терапии, включающими высокие дозы ингаляционных или пероральных ГКС.

Антибиотики не используются в лечении астмы, за исключением случаев с доказанным активным инфекционным процессом, например

бронхит с лихорадкой и отчетливой гнойной мокротой или пневмония.

13.4. ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Это гетерогенная группа заболеваний, среди которых следует выделить относительно редко встречающиеся прогрессирующие тяжелые фиброзирующие альвеолиты, а также аллергические экзогенные альвеолиты и близкие к ним поражения легких при заболеваниях соединительной ткани, таких как СКВ, ССД, РА.

Фиброзирующий альвеолит. Это заболевание является наиболее распространенным вариантом интерстициальных болезней легких. Термин был предложен в 1964 г. J. Scadding, однако первое описание под названием острого диффузного интерстициального фиброза легких, по-видимому, принадлежит Hamman и Rich. Характерно утолщение стенок альвеол (на начальном этапе за счет клеточной инфильтрации, а затем — фиброза) и наличие крупных мононуклеарных клеток в альвеолярном пространстве.

Болезнь возникает чаще у мужчин зрелого возраста. Характерны нарастающая одышка, кашель, преимущественно малопродуктивный, появление крепитации и влажных хрипов, прежде всего в базальных отделах легких, а также пальцы в виде барабанные палочки. Рентгенограмма грудной клетки обнаруживает диффузные интерстициальные изменения в легких, нередко более крупные инфильтраты. Исследование функции легких показывает снижение жизненной емкости легких, наличие рестриктивной дыхательной недостаточности с тенденцией к гипоксемии, нарастающей при нагрузке. При КТ с высокой разрешающей способностью характерна картина «толченого стекла» или «травы газона». Морфологическое исследование выявляет легочный фиброз с явлениями клеточной инфильтрации в интерстициальной ткани. Морфологически выделяют несколько типов фиброзирующего альвеолита, однако отчетливого параллелизма с клиническими особенностями заболевания не установлено. Для оценки активности фиброзирующего альвеолита используют бронхоальвеолярный лаваж с исследованием клеточного со-

става полученного смыва (благоприятным прогностическим признаком в плане эффективности кортикостероидной терапии является увеличение числа лимфоцитов). Течение заболевания хроническое прогрессирующее. Обоснованно полагают значимость иммунопатологического процесса в развитии этого заболевания. Выявлено повышение риска развития альвеолита при наличии контакта с металлической пылью.

С учетом ведущего воспалительного процесса в легких препаратами первого ряда в лечении фиброзирующего альвеолита считают ГКС, которые назначают внутрь в дозе не менее 1 мг/кг преднизолона в течение 6–8 нед. с последующим постепенным снижением. Однако существенного эффекта удается достичь у 10–15% больных. При неэффективности ГКС к терапии добавляют цитостатики (циклофосфамид или азатиоприн). Полагают также возможность использования этой комбинации с самого начала лечения. По данным контролируемого рандомизированного исследования, комбинированная терапия давала более выраженное благоприятное влияние на 3-летнюю выживаемость, хотя процент больных, ответивших на монотерапию преднизолоном и на циклофосфамид в сочетании с преднизолоном в низкой дозе, остался небольшим (M. Johnson). Перспективным считается пульс-терапия циклофосфамидом в большой дозе. Отдельные сообщения об использовании циклоспорина, D-пеницилламина, колхицина не позволяют судить об их эффективности. Выживаемость больных с фиброзирующим альвеолитом, перенесших трансплантацию легких, составляет 66% через год и 51% через 3 года.

Экзогенный аллергический альвеолит. Заболевание бывает обусловлено достаточно длительным вдыханием органической пыли. При этом образуются комплексы антиген–антитело с развитием в интерстициальной и альвеолярной ткани воспалительной инфильтрации. Классическим примером является «легкое фермера» в результате вдыхания пыли, содержащей споры грибов, а также при дыхании поступающим через кондиционер увлажненным воздухом. Это состояние может возникать в двух формах. Острая реакция наблюдается через 4–6 ч после интенсивного дыхания увлажненным воздухом (после

бани) с внезапным началом с лихорадкой, ознобом, тошнотой, кашлем, одышкой. Эти проявления быстро, в течение нескольких часов — дней ослабевают, нередко одновременно имеется крепитация. Вторая форма характеризуется более постепенным развитием и нарастанием симптомов с развитием фиброза и дыхательной недостаточности. При своевременном прекращении контакта с аллергеном заболевание может быть полностью обратимым. Если заболевание принимает хроническую форму, может потребоваться кортикостероидная терапия по образцу проводимой при фиброзирующем альвеолите.

Поражение легких с альвеолитом возможно при системных заболеваниях соединительной ткани. В этом случае лечение проводится по правилам, описанным в разделе, посвященном фиброзирующему альвеолиту.

Саркоидоз. Заболевание характеризуется множественным системным поражением, прежде всего легких, с развитием в тканях эпителиоидно-клеточных гранулем. Их разрешение сопровождается развитием фиброзирующего процесса. Подостро протекающий саркоидоз характеризуется увеличением лимфатических узлов корней легких с частым развитием узловой эритемы (с которой обычно и представляется начало заболевания), поражением других органов (печени, сердца, ЦНС, слюнных желез, глаз). При этой форме прогноз, как правило, благоприятный с обратимым развитием поражения легких.

При хронической форме заболевания у 10–20% больных наблюдается более постепенное начало болезни с постепенно прогрессирующим поражением легких, развитием рестриктивной дыхательной недостаточности. Внелегочные проявления могут характеризоваться поражением кожи, глаз, сердца, лимфатических узлов.

При подостром течении болезни наступает обычно спонтанное выздоровление без применения специального лечения. Возможно применение противовоспалительных средств (аспирин, индометацин) в средних дозах, что снижает температуру тела и облегчает боль, связанную с воспалительной реакцией, например при узловой эритеме. Применение ГКС при этой форме болезни признается нежелательным или спорным. Оно возможно при увеите, поражении ЦНС.

При хроническом саркоидозе показаниями к кортикостероидной терапии являются поражение глаз, ухудшение функции легких при тщательном обследовании и наблюдении в течение 3 мес., особенно при прогрессировании кашля и бронхиальной обструкции, гиперкальциемия, поражение ЦНС, миокарда, слюнных и околоушных желез, гепатоспленомегалия.

Чаще всего при саркоидозе назначают преднизолон в дозе 20–40 мг/сут, но могут потребоваться и более высокие дозы. При тяжелом рефрактерном к ГКС течении болезни возможно применение иммунодепрессивных средств, однако их преимущества перед ГКС не доказаны в специальных исследованиях.

14

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

14.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

В истории антимикробной терапии можно выделить три периода. В первом из них единственными средствами, применявшимися для лечения инфекций, были природные, в подавляющем большинстве случаев — алкалоиды растительного происхождения. Начало этого периода может быть датировано 1619 г., когда впервые было документировано успешное лечение малярии экстрактом хинного дерева. Другим примером является установление в это же время противоамебной активности ипекакуаны. Причем вышеуказанные вещества, как и ряд позднее открытых алкалоидов, применялись до начала XX в. Вторая эра, или так называемая эра синтеза, началась в 1909 г. с момента синтеза немецким ученым Паулем Эрлихом сальварсана — препарата для лечения африканского трипаносомоза. Однако, несмотря на определенные успехи в лечении паразитарных заболеваний синтезированными химиопрепаратами, не было ни одного обладающего достаточной активностью против бактерий препарата. Представление, что бактерии могут быть чувствительны только к веществам, высокотоксичным и для человека, было

опровергнуто с появлением в 1935 г. пронтозила — первого представителя сульфаниламидов. И наконец, третий период, продолжающийся по сегодняшний день, — эра антибиотиков. Слово «антибиотик» впервые упомянуто еще в 1889 г. Вуиллемином как общее описание антагонизма между живыми организмами. В его сегодняшнем значении термин «антибиотик» был впервые использован Ваксманом в 1942 г. как субстанция, вырабатываемая одним микроорганизмом и подавляющая жизнедеятельность других микроорганизмов. Началом эры антибиотиков является скорее не открытие Флемингом пенициллина в 1929 г., а описание Флори пенициллина как химиотерапевтического препарата с исключительной активностью при лечении инфекций.

Антимикробные препараты являются уникальной группой лекарственных средств по ряду причин. Во-первых, в отличие от большинства других групп лекарственных средств антибиотики действуют непосредственно на причину заболевания, а не на симптомы или патогенетические звенья. Во-вторых, антибиотики являются единственной группой препаратов, активность которых может снижаться со временем ввиду

появления и распространения антибиотикорезистентности у микроорганизмов.

В настоящее время антибиотики являются одними из наиболее часто применяемых лекарственных средств. Так, около $\frac{1}{3}$ всех госпитализированных больных получают антибиотики, а в отделениях реанимации и интенсивной терапии до 50 % средств, затрачиваемых на лекарственное обеспечение, приходится на антибиотики. Возрастающая частота применения антибиотиков во многом обусловлена увеличением числа медицинских манипуляций, проводимых с лечебной и диагностической целью, способствующих учащению инфекций, вызванных различной флорой.

Механизм действия антибактериальных препаратов. Антибактериальные препараты относятся к этиотропным средствам, которые избирательно подавляют жизнедеятельность микроорганизмов. Это определяет их важнейшее свойство — специфичность по отношению к возбудителям инфекционных болезней человека. Достижимые с их помощью уменьшение числа возбудителей или задержка их роста облегчают действие защитных сил организма. Угнетение роста микроорганизмов антибактериальными препаратами может осуществляться только при наличии трех условий:

- 1) биологически важная для жизнедеятельности бактерий система должна реагировать на воздействие низких концентраций препарата через определенную точку приложения;
- 2) препарат должен обладать способностью проникать в бактериальную клетку и воздействовать на точку приложения;
- 3) препарат не должен инактивироваться раньше, чем вступит во взаимодействие с биологически активной системой бактерий.

По характеру действия антибиотики часто делят на бактерицидные и бактериостатические. Однако в большинстве клинических ситуаций это не имеет значения, за исключением инфекционного эндокардита, инфекций, связанных с искусственными устройствами и имплантатами, и, возможно, у пациентов с нейтропенией.

Мишени действия антибактериальных препаратов в бактериях различны. Большая часть их находится в клеточной мембране и внутри

клетки. Для достижения этих мишеней антибактериальные препараты сначала должны проникнуть через поверхностные слои клетки. Главным барьером на пути препарата является клеточная стенка. По характеру ее строения, которое значительно влияет на чувствительность бактерий к антимикробным средствам, бактерии делятся на грамположительные и грамотрицательные.

В клеточной стенке грамотрицательных бактерий имеется внешняя мембрана, в силу чего она менее проницаема по сравнению с грамположительными микроорганизмами и служит надежным барьером для многих антибактериальных средств, в частности для первого представителя антибиотиков — бензилпенициллина. Этот факт заставил изыскивать новые антибактериальные препараты, способные проникать через этот барьер. Созданные полусинтетические пенициллины и цефалоспорины обладают хорошей проникающей способностью через липополисахаридный слой грамотрицательных бактерий и активны в отношении большинства из них.

Мишенями действия антибактериальных средств могут быть ферменты, принимающие участие в биосинтетических процессах бактерий; составные части цитоплазматической мембраны, поддерживающие постоянство внутренней среды клетки; компоненты систем, обеспечивающих перенос информации от ДНК к РНК или вовлеченных в сложные процессы биосинтеза белка.

Классификация антибактериальных препаратов по механизму действия

I. Специфические ингибиторы биосинтеза клеточной стенки (β -лактамы, ванкомицин, ристомицин, циклосерин, бацитрацин).

II. Препараты, нарушающие молекулярную организацию и функцию клеточных мембран (полимиксины).

III. Препараты, подавляющие синтез белка на уровне рибосом (макролиды, линкозамиды, аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфеникол, оксазолидиноны).

IV. Ингибиторы синтеза РНК на уровне РНК-полимеразы (рифамицины).

V. Ингибиторы синтеза фолиевой кислоты (сульфаниламиды, триметоприм, пириметамин, хлорохин).

VI. Препараты, нарушающие функцию бактериальной ДНК (митомицин С, антрациклины, стрептонигрин, блеомицины, метронидазол, нитрофураны, новобиоцин, хинолоны и фторхинолоны).

Связь антимикробного препарата с мишенью в микробной клетке может быть прочной или непрочной, что в той или иной мере определяет степень активности данного препарата. Антимикробные средства должны обладать высокой избирательной токсичностью, т. е. они должны быть активны по отношению к микробным клеткам и безвредны для клеток макроорганизма. Подобная избирательная токсичность может быть реализована лишь в том случае, если активные биохимические системы микробных клеток — мишени действия антимикробных препаратов — отличны от подобных систем клеток макроорганизма.

Проблема селективности противовирусных препаратов сложнее вследствие того, что для репликации вирусы используют ферменты клеток хозяина. Аналогичные проблемы возникают при создании противогрибковых препаратов, потому что клетки грибов являются эукариотами, т. е. в отличие от бактерий имеют гораздо больше общего с клетками хозяина.

Основные принципы антибактериальной терапии. Возникновение и развитие инфекционного заболевания определяется сложным комплексом взаимодействия двух организмов — человека и бактерии. Исходное состояние организма человека и вирулентность микроорганизма во многом определяют течение и исход болезни. Появление лекарственных препаратов, воздействующих на бактерии, позволило в большинстве случаев решить исход этой борьбы в пользу человека. Стойкого и полного успеха в лечении инфекционных заболеваний можно достичь только при детальной оценке сложной системы взаимодействий больной — микроорганизм — лекарство.

Компонента «больной»

1. Необходимо по возможности перед началом антимикробной терапии провести бактериологическое исследование.
2. Среди возрастных аспектов антибактериального лечения представляется важным учет следующих факторов:

- а) относительный дефицит печеночной глюкуроилтрансферазы у новорожденных приводит к накоплению в организме хлорамфеникола с последующим развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности;
 - б) сульфаниламиды у новорожденных нарушают обмен билирубина;
 - в) тетрациклины у детей накапливаются в костной ткани и приводят, в частности, к изменению окраски зубов, нарушению развития костного скелета;
 - г) снижение с возрастом функции почек обуславливает накопление аминогликозидов при их приеме у пожилых больных с последующим развитием токсических реакций.
3. Большинство используемых антибактериальных препаратов выводится почками или метаболизируется печенью, поэтому доза конкретных препаратов должна выбираться в зависимости от степени поражения этих органов и наличия печеночной или почечной недостаточности.
 4. Необходимо собрать анамнез у больного о предшествующей переносимости антибактериальных средств.
 5. Больные со злокачественными новообразованиями, а также получающие цитостатическую или иммунодепрессивную терапию часто предрасположены к развитию инфекционных процессов, вызванных флорой с низкой вирулентностью, особенно грамотрицательными бактериями. Гранулоцитопения менее 5×10^9 /л создает высокую степень риска развития септицемии и является показанием для профилактического применения антибиотиков. Наличие лихорадки у таких больных должно расцениваться как показание к антибактериальной терапии, которую необходимо проводить, не дожидаясь результатов бактериологического исследования.
 6. Применение таких препаратов, как β -лактаммы, ряд макролидов и т. д., при беременности допустимо, поскольку нет сведений об их отрицательном влиянии на плод. В то же время многие антимикробные препараты, например тетрациклины, фторхинолоны, аминоглико-

зиды, противопоказаны при беременности, поскольку они могут приводить к более или менее выраженным повреждениям плода.

Компонента «микроорганизм»

Чувствительность. По степени чувствительности к основным антибактериальным препаратам микроорганизмы делят на три группы: чувствительные (рост возбудителей прекращается при терапевтической концентрации лекарства в крови); умеренно чувствительные (для угнетения их роста требуются максимальные дозы препарата) и устойчивые (достижимые *in vivo* концентрации препарата не оказывают ингибирующего действия на микроорганизм).

Устойчивость. Под устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам подразумевается сохранение их способности к размножению при терапевтической концентрации этих веществ. Способность к образованию устойчивых штаммов у различных возбудителей неодинакова.

Резистентность. В 1940 г. Abraham и Chain обнаружили у *E. coli* фермент, расщепляющий пенициллин. С тех пор описано довольно большое число энзимов, разрушающих β -лактамно кольцо пенициллинов и цефалоспоринов. β -лактамазы характеризуются различными молекулярной массой, электрическими свойствами, последовательностью расположения аминокислот, молекулярной структурой и локализацией генов, их кодирующих.

Согласно определению Комитета по номенклатуре Международного биохимического общества, β -лактамазы классифицируются как «ферменты, осуществляющие гидролиз амидов, амидинов и других C–N связей... выделенные на основании субстрата... циклических амидов».

Термин « β -лактамазы» является, таким образом, функциональным и объединяет различные бактериальные ферменты, способные расщеплять β -лактамы антибиотики, содержащие в своей структуре циклическую амидную связь.

Большинство известных β -лактамаз проявляет выраженную структурную гомологию с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ), что свидетельствует об эволюционной взаимосвязи между ферментами этих групп. Подобно ПСБ, β -лактамазы, содержащие остаток серина в ак-

тивном центре, взаимодействуют с β -лактамами антибиотиками с образованием эфирного комплекса. Однако в случае β -лактамаз этот комплекс быстро расщепляется с высвобождением нативного фермента и инактивированной молекулы субстрата.

Продукция β -лактамаз находится под контролем хромосомных или плазмидных генов, и их выработка может быть индуцирована антибиотиками или опосредована конституциональными факторами в росте и распределении бактериальной резистентности, с которыми плазмиды переносят генетический материал. Иными словами, плазмид-ассоциированные ферменты относятся к основным факторам, определяющим бактериальную резистентность. Имеется целый ряд соединений, часть из которых нашла свое применение в клинической практике, подавляет продукцию β -лактамаз, — так называемые ингибиторы β -лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам). В то же время следует помнить, что имеющиеся на настоящий момент ингибиторы подавляют активность только β -лактамаз класса А и не активны ни в отношении хромосомных β -лактамаз класса С (особенно характерны для *Enterobacter spp.*), ни металло- β -лактамаз класса В (разрушают практически все существующие β -лактамы), ни ферментов класса D.

При описании резистентности к антибиотикам принято выделять несколько видов резистентности бактерий, не обязательно связанных с ферментативной инактивацией. К другим механизмам антибиотикорезистентности относятся снижение проницаемости клеточной стенки бактерий, активный выброс препарата из микробной клетки, а также изменение мишени действия (табл. 14.1). Как видно из таблицы, различным бактериям свойствен свой механизм развития резистентности.

В последнее время до 90 % резистентных штаммов бактерий, выделенных в клинике, способны к выработке β -лактамаз, что и определяет их резистентность (табл. 14.2). β -лактамазы могут иметь различную локализацию, в том числе внеклеточную, или в силу электростатических сил ассоциироваться с мембраной бактерий (например, у стафилококков). Энзимы энтеробактерии в очень высокой концентрации находятся

Таблица 14.1

Механизм резистентности различных бактерий к β -лактамам антибиотикам

Микроорганизм	Снижение проницаемости микробной стенки	β -лактамазы		Изменения мишени действия
		на мобильных генетических элементах	хромосомные	
<i>Streptococcus</i>	+/-	-	-	+/-
<i>Staphylococcus</i>	+/-	+++		++
<i>Enterobacteriaceae</i>	+	+++	+	+
<i>Haemophilus</i>	+	++	-	+
<i>Neisseria</i>	+	+	-	+
<i>Pseudomonas</i>	++	+	+	+
<i>Bacteroides</i>	+	-	++	+

Таблица 14.2

Частота выявления β -лактамаз у отдельных групп бактерий

Микроорганизм	β -лактамазы	Прочие механизмы
Стафилококк	Стафилококковая β -лактамаза у 90 % вне- и внутрибольничных штаммов	В отдельных регионах преобладают метициллинрезистентные штаммы
Энтеробактерии	Наибольшую проблему представляют β -лактамазы, кодируемые генами, расположенными на плазидах. Хромосомные ферменты характерны только для определенных родов (<i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Morganella</i>)	Снижение проницаемости клеточной стенки в незначительной степени
Псевдомонады	Плазмидные β -лактамазы у примерно 10 % штаммов. Хромосомные ферменты 1–5 %	Снижение проницаемости бактериальной стенки
Бактероиды	Хромосомные ферменты превалируют в большинстве изолятов	—

Таблица 14.3

Наиболее распространенные β -лактамазы и их свойства

Фермент	Молекулярный класс	Функциональная группа	Источник генов	Продукция	Субстратный профиль	Чувствительность к ингибиторам
Пеницилиназы стафилококков	A	2a	Приобретенные	Стабильная	Природные и полусинтетические пенициллины (кроме метициллина и оксациллина)	+
Пеницилиназы широкого спектра грамотрицательных бактерий	A, D	2b, 2d	Приобретенные, реже видоспецифические	Стабильная	Природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–II поколения	+ +/-
β -лактамазы расширенного спектра грамотрицательных бактерий	A, D	2be, 2d	Приобретенные, реже видоспецифические	Стабильная	Природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–IV поколения	+ +/-
Цефалоспорииназы (AmpC) грамотрицательных бактерий	C	1	Видоспецифические, реже приобретенные	Индукцибельная, реже стабильная	Природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I–III поколения	-
Металло- β -лактамазы грамотрицательных бактерий	B	3	Видоспецифические (<i>S. maltophilia</i>) или приобретенные (<i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> и др.)	Стабильная	Практически все β -лактамы, включая карбапенемы	-

в периплазматическом пространстве, воздействуя на антибиотики, пенетрирующие мембрану клетки.

Существует две наиболее важные классификации β -лактамаз: функциональная и структурная. Характеристика β -лактамаз у различных микроорганизмов представлена в табл. 14.3.

Как указывалось выше, около 90% стафилококков резистентны к пенициллину вследствие продукции пенициллиназы и 30–40% — к антистафилококковым пенициллинам (оксациллин), что объясняют появлением нового деривата пенициллинсвязывающего белка — ПСБ-2а, который имеет низкую аффинность к β -лактамам.

Резистентные за счет продукции β -лактамаз к пенициллину штаммы сохраняют чувствительность к оксациллину, ингибиторзащищенным пенициллинам, цефалоспорином и карбапенемам. Метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) не чувствительны ко всем клинически используемым в настоящее время β -лактамным антибиотикам. Однако на различных стадиях разработки находится ряд анти-MRSA цефемов, формально относящихся к цефалоспорином и обладающих достаточно высокой активностью в отношении таких штаммов.

Включение в среду ингибитора β -лактамаз, например клавулановой кислоты, повышает чувствительность пенициллинрезистентных штаммов с 4 до 0,12 мкг/мл. Однако клавулановая кислота не влияет на чувствительность к β -лактамам MRSA.

У грамотрицательных бактерий выработка β -лактамаз является, пожалуй, наиболее важной причиной устойчивости к β -лактамным антибиотикам. Так, при изучении изолятов в Лондонском госпитале до 50% штаммов кишечной палочки и 100% клебсиеллы вырабатывали β -лактамазы, обусловливавшие резистентность к ампициллину (табл. 14.4). Добавление клавулановой кислоты к ампициллину приводило к гибели большинства таких штаммов.

В некоторых регионах проблемой является выработка β -лактамаз *H. influenzae*, являющейся частой причиной респираторных инфекций, менингита и септицемии. Так, от 5 до 20% штаммов гемофильной палочки, выделенных у больных менингитом и сепсисом, вырабатывают β -лак-

тамазы. Устойчивость не только к пенициллинам, но и к ингибиторзащищенным пенициллинам может быть обусловлена мутациями в генах, кодирующих ПСБ.

Таблица 14.4

Распределение β -лактамаз среди грамотрицательных бактерий в Лондонском госпитале в 1988 г.

Микроорганизм	Выявление β -лактамаз, %
<i>Escherichia coli</i>	47,3
<i>Klebsiella</i>	100,0
Другие <i>Enterobacteriaceae</i>	41,7
<i>Pseudomonas spp.</i>	4,2
Грамотрицательные неферментирующие бактерии	84,6

Значение для клиники продукции плазмид-ассоциированных β -лактамаз, вырабатываемых респираторными патогенами, представлено в табл. 14.5.

Таблица 14.5

Примеры продуцируемых β -лактамаз у клинических изолятов

Микроорганизм	Клинические изоляты, продуцирующие β -лактамазы, %	Тип β -лактамаз
<i>S. aureus</i>	80	Пенициллиназы
<i>E. coli</i>	20–30	Пенициллиназы широкого спектра (TEM типа)
Энтеробактерии	—	Гидролазы оксациллина (OXA 1–7)
<i>P. aeruginosae</i>	10–20	Гидролазы карбенициллина (PSE 1–4)
<i>H. influenzae</i>	10–15	Пенициллиназы широкого спектра (TEM типа, ROB-1)
<i>B. catarrhalis</i>	30	Пенициллиназы широкого спектра (TEM типа)
<i>Acinetobacter</i>	—	Пенициллиназы широкого спектра (TEM типа)

Как видно из представленных данных, большее количество бактерий, в том числе и возбу-

дителей инфекций дыхательных путей, вырабатывают β -лактамазы; практически в $1/3$ случаев необходимо добавление к пенициллинам либо ингибиторов β -лактамаз, либо использование других антибиотиков. Хромосомные β -лактамазы, разрушающие пенициллины широкого спектра, вырабатываются клебсиеллой, протеем, сerratией, цитробактер, ацинетобактер, псевдомонадами, продуцирующими цефалоспорины, что определяет их устойчивость к этой группе β -лактамов, в том числе к новейшим препаратам.

Внедрение в начале 80-х годов прошлого века в широкую клиническую практику цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтазидим), которые эффективно подавляют штаммы, продуцирующие классические плазмидные пенициллиназы, в течение короткого периода привело к появлению и широкому распространению производных TEM и SHV, способных эффективно связывать и разрушать оксимино-аминотиазолил- β -лактамы. Эти ферменты получили название β -лактамаз расширенного спектра (ESBL).

Первый клинический штамм, продуцирующий ESBL, был выделен в 1982 г. в Англии. Этот штамм *K. oxytoca* явился причиной развития ряда инфекционных осложнений в неонатологическом отделении в Ливерпуле. Изначально выделенный штамм был резистентным к гентамицину, но чувствительным к цефтазидиму и продуцировал β -лактамазу TEM-1.

В ходе последующей терапии с использованием цефтазидима штамм приобрел резистентность к данному препарату. Ген резистентности был локализован в составе 141-тпн конъюгативной плазмиды. Практически он идентичен TEM-1, за исключением замены одного нуклеотида в положении 609.

Замена соответствующей аминокислоты (Arg₁₆₄→Ser) в активном центре фермента привела к появлению новой β -лактамазы, способной расщеплять цефтазидим и получившей впоследствии название TEM-12. Аналогичный фермент найден у цефтазидимрезистентных штаммов *E. coli* в США и *K. oxytoca* в Англии.

В настоящее время различные ESBL, производные TEM-1, TEM-2 и SHV-1, отличающиеся заменами одной и более аминокислот, широко распространены в странах Европы, Азии, Афри-

ки, Северной и Южной Америки и в Австралии. По данным многих авторов, встречаемость ESBL у госпитальных штаммов *K. pneumoniae* составляет в различных странах от 7 до 75%. В России в отдельных стационарах частота выявления этих ферментов у клебсиелл достигает 90%.

Наиболее частые продуценты ESBL — штаммы *K. pneumoniae*. Причины преобладания ESBL у клебсиелл по сравнению с другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, например *E. coli*, остаются невыясненными, поскольку пока не найдено различий в механизмах экспрессии и скорости накопления мутаций в генах TEM и SHV β -лактамаз у *E. coli* и *K. pneumoniae*. Лечение инфекций, вызванных ESBL-продуцирующими штаммами *K. pneumoniae*, часто осложняется их множественной антибиотикорезистентностью, поскольку гены ESBL обычно расположены в составе больших полирезистентных плазмид.

Другим распространенным, хотя в настоящее время менее важным фактором является продукция хромосомных β -лактамаз класса C представителями семейства *Enterobacteriaceae*. Влияние β -лактамаз класса C на фенотип резистентности различных видов бактерий определяется характером экспрессии соответствующих генов (*ampC*). Для штаммов *Escherichia coli* и *Shigella spp.* характерен низкий уровень продукции хромосомных цефалоспоринов, который может быть обнаружен с помощью чувствительных тестов, однако не обеспечивает устойчивости к цефалоспориновым и пенициллинам. Продукция аналогичных ферментов у *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii* и *Providencia rettgeri* носит индуцибельный характер. В отсутствие антибиотика цефалоспорины вырабатываются в следовых количествах, однако многие β -лактамы способны вызывать функциональную дерепрессию генов *ampC* и быстрое увеличение синтеза ферментов. Чувствительность индуцибельных штаммов к тем или иным антибиотикам зависит, таким образом, не только от эффективности их расщепления β -лактамазами, но и от способности усиливать экспрессию *ampC*. Ампициллин и цефалоспорины I поколения, являясь сильными индукторами, быстро разрушаются под действием цефалоспоринов и поэтому не обладают

активностью в отношении перечисленных видов бактерий. Карбоксипенициллины, уреидопенициллины, цефалоспорины II–III поколения и монобактамы также являются лабильными, однако сохраняют активность, поскольку не вызывают индукцию. Приобретенная резистентность к этим препаратам обычно развивается вследствие мутаций в локусе *ampD*, приводящих к постоянной гиперпродукции хромосомных цефалоспориноаз. Карбапенемы и цефалоспорины IV поколения благодаря своей стабильности остаются эффективными как в отношении индуцибельных, так и гиперпродуцирующих штаммов.

Фторхинолоны — антибактериальные препараты широкого спектра, применяемые для лечения как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций. Антибактериальное действие хинолонов и фторхинолонов связано с ингибированием функции бактериальной ДНК посредством воздействия на ДНК топоизомераз II (ДНК-гираза) и IV.

Основным механизмом устойчивости к хинолонам является изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах и аминокислотных замен в молекулах ферментов. Аминокислотные замены, в свою очередь, приводят к снижению сродства хинолонов к ферментам и повышению максимальной подавляющей концентрации (МПК) препаратов. Частота возникновения мутаций, вероятно, мало зависит от воздействия хинолонов, однако формирование устойчивых штаммов возможно лишь в результате селекции на фоне действия препаратов. В подавляющем большинстве случаев устойчивость формируется ступенеобразно. После возникновения и селекции мутаций в генах фермента, являющегося первичной мишенью действия хинолонов, МПК препаратов обычно повышается в 4–8 раз, а антибактериальный эффект проявляется за счет подавления активности фермента, являющегося вторичной мишенью. Если воздействие хинолонов на микроорганизм продолжается, то возможны возникновение и селекция мутаций во вторичной мишени и, как следствие, повышение МПК еще в 4–8 раз. У штаммов бактерий с высоким уровнем устойчивости обычно обнаруживают несколько мутаций в генах обеих топоизомераз.

Считается, что фторхинолоны, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обоим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных.

Важно отметить, что, за некоторыми исключениями, мутации в генах топоизомераз приводят к приблизительно одинаковому снижению сродства к ферментам для всех хинолонов. Однако клиническое значение это приобретает лишь в том случае, если МПК становится выше фармакодинамически обоснованного критерия чувствительности. Так, например, при исходных величинах МПК левофлоксацина и моксифлоксацина в отношении штамма пневмококка 1 и 0,12 мг/л соответственно снижение сродства хинолонов к топоизомеразе IV в 8 раз приведет к увеличению МПК до 8 и 1 мг/л. По фармакодинамически обоснованным критериям мутантный штамм окажется устойчивым к левофлоксацину, но сохранит чувствительность к моксифлоксацину.

Другим важным механизмом устойчивости к фторхинолонам является активное выведение препарата из бактериальной клетки. У штаммов с высоким уровнем устойчивости к фторхинолонам этот механизм часто сочетается с модификацией мишеней. Транспортные системы подразделяются на первичные и вторичные: первичные связаны с гидролизом АТФ или иного макроэргического компонента, что дает необходимую энергию для трансмембранного переноса; вторичные системы осуществляют перенос за счет электрохимического (как правило, протонного) градиента. Оба вида систем осуществляют перенос против градиента концентрации. Лекарственная устойчивость связана или с нарушением переноса антибиотиков через бактериальные мембраны, или с нарушением накопления антибиотиков внутри клеток из-за ускоренного выделения.

Лекарственная устойчивость вследствие нарушения накопления описана для тетрациклинов и макролидов.

Профилактика развития устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам. В целях профилактики развития устойчивости микроорганизмов к лекарственным средствам необходимо руководствоваться следующими принципами:

1. Следует проводить терапию с применением антибактериальных препаратов в адекватных дозах.
2. Необходимо соблюдать адекватную длительность антибиотикотерапии.
3. Следует использовать соответствующий клинической ситуации путь введения препарата. Не использовать пути введения с недоказанной эффективностью (внутриполостное, эндолимфатическое и интраартериальное введение, введение внутрь лимфатических узлов).
4. Необходимо периодически пересматривать алгоритм применения антибиотиков на основе данных мониторинга локальной ситуации с антибиотикорезистентностью.
5. Не следует заменять один антибактериальный препарат на другой, к которому существует перекрестная устойчивость.
6. К антибактериальным препаратам, назначаемым профилактически или наружно (особенно в аэрозольной форме), быстрее вырабатывается устойчивость, чем при их парентеральном введении или приеме внутрь. Местное применение антибактериальных препаратов должно быть сведено до минимума. При этом используются, как правило, агенты, не применяемые для системного лечения и с низким риском быстрого развития устойчивости к ним.
7. Необходимо систематически проводить оценку вида антибактериального препарата, который чаще всего применялся для лечебных целей, и анализ результатов лечения. Следует различать антибактериальные препараты, применяемые наиболее часто и в тяжелых случаях, резервные и глубокого резерва.
8. Необходимо систематизировать заболевания в зависимости от локализации очага воспаления и тяжести состояния больного; выделить антибактериальные препараты для приме-

ния в соответствующей области (органе или ткани) и для использования в исключительно тяжелых случаях, причем на их применение обязательно разрешение компетентных лиц, специально занимающихся антибактериальной терапией.

9. Необходимо один раз в год оценивать вид возбудителя и устойчивость штаммов микроорганизмов, циркулирующих в больничной среде, намечать меры борьбы для предупреждения внутрибольничной инфекции.
10. Следует ограничить применение в пищевой промышленности и ветеринарии тех препаратов, которые используются для лечения людей.
11. Недостаточно интенсивное или неоправданно короткое лечение антибиотиками иногда лишь изменяет проявления и течение болезни, что затрудняет ее диагностику. Это может случиться у больного с лихорадкой неясного происхождения, у которого кратковременное применение антибиотика может привести к снижению температуры тела и несвоевременному распознаванию, например, туберкулеза, а также развитию резистентности бактерий.

Применение антибиотиков может сопровождаться подавлением нормальной флоры больного, которая нередко вступает в антагонизм с патогенными бактериями, особенно резистентными к антибиотикам.

В хирургической практике различают пред-, интра- и послеоперационную профилактику инфекционных осложнений с помощью антибиотиков. Профилактическое применение антибактериальных препаратов в хирургии оправдано и должно проводиться таким образом, чтобы обеспечить высокую концентрацию лекарственного средства в тканях той зоны, где предстоит операция (табл. 14.6). Причем концентрация в тканях должна быть выше МПК для данного антибиотика и поддерживаться на таком уровне в течение всего оперативного вмешательства. В большинстве случаев для периоперационной антибиотикопрофилактики достаточно одной терапевтической дозы антибиотика.

Классификация антибиотиков. Существует несколько классификаций антимикробных

Таблица 14.6

Рекомендуемые антибактериальные препараты для профилактики хирургических инфекций

Область хирургического вмешательства	Препарат
<i>Акушерство и гинекология</i>	
Вагинальная гистерэктомия	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г (в/в)
Абдоминальная гистерэктомия	
Кесарево сечение	Цефазолин 1 г (в/в)
<i>Желудочно-кишечный и билиарный тракты</i>	
Гастродуоденальная область*	Цефазолин 1 г (в/в)
Желчные пути	
Колоректальная область*	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г (в/в) Гентамицин 1 мг/кг + клиндамицин 0,6 г (в/в)** Аминогликозид + эритромицин (внутрь)***
Аппендэктомия*	Метронидазол 500 мг (в/в или внутрь) + цефазолин 1 г (в/в)
<i>Сердце, грудная полость, сосуды</i>	
Открытое сердце	Цефазолин 0,5–1 г (в/в)
Периферические сосуды (за исключением брахиальных и каротидных артерий без протезирования)	Цефазолин 1 г (в/в)
<i>Ортопедия</i>	
Репозиция перелома бедра	Цефазолин 1 г (в/в, в/м)
Фиксация гвоздем или штифтом	
Полное замещение бедра	
<i>Шея, голова</i>	
Только большие операции	Гентамицин 1,5 мг/кг (в/в) + клиндамицин 0,6 г (в/в)

* Только у пациентов с высокой степенью риска. Возможно использование и других антибиотиков из соответствующей группы.

** При аллергии на β-лактамы.

*** Так называемая селективная деконтаминация кишечника, может применяться только как дополнение к парентеральной профилактике за 24 ч до вмешательства.

средств. Антибактериальные и противогрибковые препараты обычно классифицируются в зависимости от химического строения, в то время

как противовирусные — в зависимости от инфекций, при которых применяются.

Сохраняется некоторое значение деления антибактериальных средств на бактериостатические и бактерицидные. К бактериостатическим средствам относят сульфаниламиды, тетрациклины, хлорамфеникол, макролиды, линкозамиды, многие противотуберкулезные препараты. Бактерицидными являются β-лактамы, аминогликозиды, рифампицин, ванкомицин, фторхинолоны. В целом это деление следует учитывать при назначении комбинированной антибиотикотерапии, при которой сочетание средств из различных групп считается нецелесообразным. Применение бактериостатических средств нежелательно у больных, у которых защитные свойства организма снижены и не всегда достаточны для разрушения бактерий, размножение которых приостановлено (при агранулоцитозе, иммунодепрессивной терапии, инфекционном эндокардите). В этих случаях, несмотря на результаты бактериологического исследования и чувствительности микробов к бактериостатическим средствам, предпочтительнее назначать бактерицидные препараты.

Особенности фармакокинетики антибактериальных препаратов. Одним из критериев выбора антибактериального препарата является его эффективность в отношении возбудителя. Представленные в табл. 14.7 данные могут служить ориентиром, позволяющим выбрать активный препарат или комбинацию препаратов при известной этиологии заболевания. Однако в каждом случае необходим дифференцированный подход к назначению антибактериальных лекарственных средств с точным учетом их терапевтических возможностей и фармакокинетических особенностей.

Эффективность лечения зависит от таких важных фармакокинетических параметров, как полнота и скорость всасывания, Vd , $T_{1/2}$ и клиренс, которые для большинства препаратов хорошо изучены. На их основе разработаны стандартные схемы применения антибиотиков и других лекарственных средств, рассчитанные на неизменную функцию органов, обеспечивающих выведение и метаболические превращения препаратов.

Спектр антибактериальной активности важнейших антибактериальных средств

Микроорганизм	Препарат																			
	Пенициллин	Оксациллин	Ампициллин, амоксициллин	Перацетиллин	Цефазолин	Цефамандол, цефокситин	Цефалоспорины III поколения	Доксициллин	Хлорамфеникол	Стрептомицин	Канамидин, неомидин	Амикацин, гентамицин, тобрамицин	Полимиксины	Эритромицин	Клиндамицин	Ванкомицин	Ко-тримоксазол	Сульфаниламиды	Нагликссовая кислота	Нитрофураны
<i>Грамположительные</i>																				
<i>Staphylococcus spp.</i>	++	+++	+	+	+++	+++	+	++	++	+	+	+	+	++	++	++	++	++		
<i>S. pyogenes</i>	+++	+	++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	++	++	+	+	+	++		
<i>E. faecalis</i>	+		+++	+++																++
<i>S. pneumoniae</i>	+++	+	++	++	++	++	++	++	++				++	++	+	+	++	+		
<i>C. diphtheriae</i>	+++	+	+	+	+	+	++	++	++	+	+	+	++	++	+	+	++	+		
<i>Listeria spp.</i>	++		+++	+	+	+	++	++	++	+	+	+	++	++	+	+	+			
<i>Clostridium spp.</i>	+++	+	++	++	+	+	++	++	++	+	+	+	++	++	+	+	+			
<i>Грамотрицательные</i>																				
<i>N. gonorrhoeae</i>	+++		++	++	+	+++	++	++	++								++			
<i>N. meningitidis</i>	+++		++	++	+	+++	+	++	++								++			
<i>P. aeruginosa</i>				+++		+++			+		+++	++					+			
<i>S. typhi, S. paratyphi A, B</i>	+		++	+			+		+++								++			
<i>Shigella spp.</i>			+++	+	+	+	++	++	++	+	+	+					++			
<i>E. coli</i>			+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	++	+					++	++	++	++
<i>Klebsiella spp.</i>				++	++	++	+	++	++	+	++	+					++	++	++	++
<i>Enterobacter spp.</i>				++	++	++	+	++	++	+	++	+					++	++	++	++
<i>P. mirabilis</i>			+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	++	+					++	++	++	+
<i>P. vulgaris, P. morgani, P. rettgeri</i>			+	+	+	+++		++	++		++	+					++	++	++	+
<i>H. influenzae</i>			++	++	+	+++	++	++	++	+	+++	++					++	++	++	
<i>S. marcescens</i>			+++	++		+++		++	++	+	+++						++	++	++	
<i>B. pertussis</i>			+++				++	++	++								++	++	++	
<i>Y. pestis</i>							++	++	++	+++							++	++	++	

Микроорганизм	Препарат																			
	Пенициллин	Оксациллин	Ампициллин, амоксициллин	Перациллин	Цефазолин	Цефамандол, цефокситин	Цефалоспорины III поколения	Доксициллин	Хлорамфеникол	Стрептомицин	Канамидин, неомидин	Амикацин, гентамицин, тобрамицин	Полимиксины	Эритромицин	Клиндамицин	Ванкомицин	Ко-тримоксазол	Сульфаниламиды	Надглищковая кислота	Нитрофураны
<i>Brucella spp.</i>			+	+	+	+	+++	+++	+++	++	+	+	+				++	+		
<i>V. cholerae</i>							+++	+									+++			
<i>L. pneumophila</i>	+						++				+			+++			+			
<i>Bacteroides spp.</i>	+		+	++	+	++	++	++	++					++	+++		+	+		
<i>Другая флора</i>																				
<i>M. tuberculosis</i>										+++	++	+								
<i>T. pallidum</i>	+++		+	+	++	++	++	+						+						
<i>Rickettsia spp.</i>							+++	+++	+++					+						
<i>Mycoplasma spp.</i>							+++	+++	+++					+++						
<i>Chlamydia spp.</i>							+++	+++	+++					++			+			

Примечание: «++++» — высокая активность; «+++» — хорошая активность, препарат выбора; «+» — активен, но применяется в особых случаях.

Полнота и скорость всасывания характеризуют степень проникновения антибактериального вещества в большой круг кровообращения при внесосудистых способах введения (внутрь, внутримышечно, подкожно и т. д.).

С практической точки зрения важно знать фармакокинетические особенности всасывания как основных химических групп препаратов, так и отдельных представителей внутри группы. Так, в группе антистафилококковых пенициллинов оксациллин плохо всасывается при приеме внутрь, что делает такой путь применения препарата неадекватным. Бензилпенициллин и карбенициллин разрушаются под действием кислоты желудочного сока и поэтому применяются только парентерально.

Важным, но не всегда учитываемым фактором, воздействующим на фармакокинетику, является лекарственная форма антибактериального препарата. Так, при использовании различных солей препарата его кинетика может существенно меняться даже при одном способе введения (например, имеются существенные различия в фармакокинетики бензилпенициллина при его внутримышечном введении в виде натриевой и новокаиновой солей, а также бензатина). Для повышения стабильности ряда антибактериальных препаратов в ЖКТ созданы специальные лекарственные формы — пролекарства, которые, защищая активное начало от разрушения, быстро высвобождают его в крови. Подобными формами, например, карбенициллина являются его эфиры — индониловый (кариндоциллин) и фениловый (карфециллин), которые способствуют полному всасыванию антибиотика при приеме внутрь.

На всасывание антибактериальных препаратов могут оказывать существенное влияние не только факторы, обусловленные свойствами препарата и организма, но и другие лекарственные средства, назначаемые одновременно с антибиотиком. Например, всасывание тетрациклина ухудшается при его одновременном применении с антацидами. На всасывание антибиотиков могут влиять и компоненты пищи. Так, тетрациклины образуют хелатные комплексы с двухвалентными ионами металлов, например с железом, содержащимися в молоке и других пищевых продуктах. В связи с этим не рекомен-

дуется принимать тетрациклины одновременно с пищей или сразу после еды.

Кроме того, целый ряд заболеваний сопровождается изменением всасываемости антибиотиков в ЖКТ (табл. 14.8 и 14.9).

Таблица 14.8

Влияние различных заболеваний ЖКТ на всасывание антибактериальных препаратов при приеме внутрь

Заболевание	Препарат	Влияние на всасывание
Целиакия	Амоксициллин	Замедление
	Метронидазол	Замедление и уменьшение
Болезнь Крона	Линкомицин	Замедление
	Метронидазол	
	Сульфаметоксазол	Неравномерное всасывание
	Триметоприм	
Сульфасалазин	Неэффективное всасывание	
Селективная проксимальная ваготомия	Ампициллин	Уменьшение
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки без стеноза	Ампициллин	Увеличение
	Хлорамфеникол	Замедление
То же со стенозом	Ампициллин	Уменьшение
Дизентерия у детей	Ампициллин	Уменьшение и замедление
	Налидиксовая кислота	
Панкреатит	Феноксиметилпенициллин	Уменьшение
	Метронидазол	Замедление
Атрофия кишечных ворсинок	Сульфафуразол	Замедление и уменьшение
	Циклосерин	Уменьшение
Ахлоргидрия	Феноксиметилпенициллин	Увеличение
	Бензилпенициллин	

Распределение антибактериальных препаратов в тканях зависит от их способности проникать через стенки капилляров и мембраны животных клеток и характеризуется величиной кажущегося объема распределения, т. е. суммарным объемом биологических жидкостей, в которых концентрация препарата равна его концентрации в крови. Высокий объем распределения

Таблица 14.9

Взаимодействие антибактериальных препаратов с другими группами лекарственных средств при их приеме внутрь

Антибактериальные препараты	Другие препараты	Результат и механизм взаимодействия препаратов	Эффект
Ампициллин, хлорамфеникол, тетрациклины	Антикоагулянты	Изменение кишечной флоры	Усиление действия антикоагулянта
Аминогликозиды, тетрациклины, ПАСК	Глюкоза, препараты железа, витамины группы В, феноксиметилпенициллин		Нарушение всасывания глюкозы, железа, витаминов, феноксиметилпенициллина
Линкомицин	Каолин, пектин	Прекращение всасывания линкомицина	Отсутствие лечебного действия линкомицина
Тетрациклины, пенициллин, сульфаниламиды, нитрофураны	Препараты, понижающие кислотность, поливалентные катионы в пище, гидрокарбонат натрия	Образование малорастворимых и нерастворимых комплексов, снижение всасывания антибиотиков	Отсутствие лечебного действия тетрациклинов, снижение антибактериальной активности остальных препаратов
Оксациллин для приема внутрь	Сульфаниламидные препараты	Нарушение всасывания оксациллина	Снижение активности оксациллина

Таблица 14.10

Распределение антибиотиков в тканевых жидкостях и органах

Препарат	Ликвор	Моча	Желчь	Суставы	Перикард, плевра	Брюшина	Кости	Плацента
Пенициллин	+	++	+++	++	+	+	+	++
Ампициллин	++	++	+++	++	+	+	+	++
Карбенициллин	+	++		++	+	+	+	+
Оксациллин	+	++	++	+	+	+	+	+
Цефалоспорины	+*	++	++	+	+	+	+*	+
Тетрациклины	++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++
Стрептомицин	++	+++	+	++	++	+	+++	
Гентамицин	+**	+++	++	++	++	++	+	+
Эритромицин	+	+	+++	+	+	+	+	+
Хлорамфеникол	+++	+++	++	++	++	++	+	++
Колистин	++	++	++	+	+	+	0	0
Линкомицин	+	++	+++	+	++	+	++	0
Новобиоцин	+	++	+++	0	+	+	0	-
Полимиксин В	-	+	0	-	-	-	-	-
Рифампицин	++	+	++	0	0	0	0	0
Фузидиевая кислота	++	+	+++	-	-	-	-	-
Ванкомицин	+	++	++	+++	++	++	0	-

Примечание: «+++» — значительное накопление (проникновение); «++» — хорошее накопление (проникновение); «+» — умеренное накопление (проникновение); «-» — не проникает; 0 — данные отсутствуют.

* Цефалоспорины II–III группы проникают хорошо.

** При менингите.

имеют антибиотики, хорошо растворимые в липидах (тетрациклины, эритромицин, фторхинолоны и т. п.) и способные проникать в животные

клетки, низкий объем распределения — антибиотики, малорастворимые в липидах (например, аминогликозиды) и соответственно рас-

пределяющиеся в основном во внеклеточном пространстве. Клиницистам важно помнить, что распределение антибактериальных препаратов в органах и тканях неоднородно, поэтому следует знать те ткани и жидкости, которые имеют большой объем распределения. Это помогает выбрать антибактериальные препараты,

которые наиболее эффективны в данном случае благодаря их максимальной концентрации в пораженном органе или ткани (табл. 14.10), учесть возможные нежелательные реакции антибактериальных препаратов при превышении их допустимых концентраций в органе или ткани. Например, с секретом предстательной железы

Таблица 14.11

**Проникновение некоторых антибиотиков через серозные и синовиальные оболочки
(отношение концентрации в жидкостях к концентрации сыворотки крови, %)**

Препарат	Показатель проникновения			
	плевральная жидкость	асцитическая жидкость	перикардиальная жидкость	синовиальная жидкость
<i>Пенициллины</i>				
Бензилпенициллин	10–600	50	25–195	13–40
Оксацилин	10	50	0	9–50
Флуклоксацилин			10–13	31
Метициллин				11
Нафциллин				24
Ампициллин	10–160	60–260		60–91
Карбенициллин	90	15		
<i>Цефалоспорины</i>				
Цефалотин	10–200		25–100	20
Цефрадин	10–160			
Цефазолин	11–150			56
Цефокситин		86		
<i>Аминогликозиды</i>				
Стрептомицин	50–80	50–100	20–30	20–30
Гентамицин	20		100–166	
Канамицин	30–60	50–100		50–100
Тобрамицин	12–120	16–25		11–110
Амикацин	100			
<i>Тетрациклины</i>				
Тетрациклин	25–75	50–100		15–100
Доксициклин	25–78	78	11–75	
<i>Другие антибиотики</i>				
Эритромицин	15–50	15–50		15–30
Линкомицин	0–25	30–100		
Клиндамицин	80–92			18–120
Новобиоцин	10–25	20		
Ристомицин	25–50	25–50		
Ванкомицин	75–100	75–100	75–100	75–100
Фузидин	30–50			
Хлорамфеникол	30–50	30–50		30–50
Рифампицин	2–120			

выделяются (в терапевтически существенных количествах) липидорастворимые антибиотики: макролиды и фторхинолоны, в костной ткани создается высокая концентрация линкомицина, в бронхиальном секрете находят значительную концентрацию линезолида, но не ванкомицина. Большинство антибиотиков интенсивно проникает в плевральную, асцитическую и перикардальную жидкости (табл. 14.11).

Труднопроходим для антибактериальных препаратов ГЭБ. Это обусловлено строением хориоидальной оболочки, значительными размерами молекул и недостаточной растворимостью антибиотиков в липидах. Легче всего через ГЭБ проникают хлорамфеникол, рифампицин, сульфаниламиды, так как они хорошо растворимы в липидах и мало связываются с белками плазмы. Концентрация хлорамфеникола в ткани мозга больше, чем в крови, а в ликворе составляет 30–50 % уровня в крови. При менингитах улучшается проницаемость ГЭБ для бензилпенициллина, ампициллина, оксациллина, гликопептидов, тетрациклинов, сульфаниламидов и ряда других препаратов, что обуславливает их успешное применение при менингитах. При этом отношение уровня антибактериального препарата в ликворе к уровню его в крови возрастает. Однако, несмотря на то что содержание аминогликозидов в ликворе повышается, их концентрация недостаточна для подавления большинства грамотрицательных бактерий. Поэтому при менингитах, вызванных синегнойной и кишечной палочками и другими микроорганизмами, если аминогликозиды и применяются, то вводятся эндолумбально.

Важным фактором, оказывающим влияние на распределение и выведение антибактериальных препаратов из организма, является их связывание с белками плазмы крови (табл. 14.12). Чем прочнее связь с плазменными белками, тем хуже препарат выделяется с мочой путем клубочковой фильтрации. Для препаратов, экскретирующихся канальцами, величина связывания с белками значения не имеет. Клиническое значение этого явления определяется тем, что антимикробной активностью и способностью распределиться в тканях и в крови обладает лишь не связанная белками фракция препарата. Вместе с тем связы-

Таблица 14.12

Механизм почечной элиминации некоторых антибактериальных препаратов

Препарат	Клубочковая фильтрация	Канальцевая секреция	Реабсорбция
<i>Пенициллины</i>			
Бензилпенициллин	+	+	–
Феноксиметилпенициллин	+	+	–
Метициллин	+	+	–
Оксациллин	+	+	–
Клоксациллин	+	+	–
Ампициллин	+	+	–
Карбенициллин	+	+	–
<i>Цефалоспорины</i>			
Цефазолин	+	+	–
Цефалексин	+	+	–
Цефокситин	+	+	–
Цефуросим	+	+	–
Цефамандол	+	+	–
<i>Тетрациклины</i>			
Тетрациклин	+	–	–
Окситетрациклин	+	–	–
Хлортетрациклин	+	–	–
Метациклин	+	–	–
Доксициклин	+	–	–
<i>Аминогликозиды</i>			
Стрептомицин	+	–	+
Канамицин	+	–	+
Гентамицин	+	–	+
Тобрамицин	+	–	–
Амикацин	+	–	–
<i>Другие антибиотики</i>			
Эритромицин	+	–	–
Линкомицин	+	–	–
Хлорамфеникол	+	–	+
Ванкомицин	+	–	–
Ристоцетин	+	–	–
Полимиксин В	+	–	–
Колистин	+	+	–
Циклосерин	+	–	–
<i>Синтетические препараты</i>			
Сульфален	+	–	+
Сульфадиметоксин	+	–	+
Нитрофурантоин	+	+	–
Изониазид	+	–	–
Этамбутол	+	–	–
ПАСК	+	+	–
5-фторцитозин	+	–	–

вание антибактериального препарата с белками обратимо, поэтому потеря препаратов из крови компенсируется диссоциацией комплекса «антибактериальный препарат — белок». Связывание протеинов может играть и положительную роль. При воспалительных процессах благодаря непрочной связи между альбуминами и антибактериальным препаратом последний в виде активного вещества высвобождается и длительно обнаруживается в инфекционном очаге. Установлено, что бензилпенициллин, связывающийся с белком плазмы на 50 %, подавляет рост микробов в ране в течение 12 ч после введения, несмотря на его быстрое исчезновение из крови. Практическим следствием этого наблюдения является возможность создавать высокий уровень препарата при его струйном внутривенном введении. Поскольку при воспалительном процессе белки поступают из сосудов в ткани, концентрация связанного с ним антибактериального препарата достигает в очаге воспаления уровня, обнаруживаемого в крови. Однако на процесс связывания препарата и его высвобождение в инфицированных тканях оказывают влияние рН среды, взаимодействие с тканевыми метаболитами, другие лекарственные средства и агенты.

Эффективность антибактериальной терапии в значительной степени зависит от длительности циркуляции препарата в организме. Для характеристики этого фактора используют, как правило, два параметра: период полувыведения препарата и его клиренс. Например, почечный клиренс ампициллина ниже, чем у бензилпенициллина, в связи с чем при внутривенном капельном введении обоих препаратов в одинаковой дозе уровень ампициллина в крови в 2 раза выше, а его $T_{1/2}$ вдвое длиннее, чем у бензилпенициллина. Пенициллиназаустойчивые пенициллины (оксациллин, диклоксациллин) тоже выделяются почками, но оксациллин выводится очень быстро и уровень его в крови в 4 раза меньше, чем уровень диклоксациллина, при одинаковых дозах. Механизм выделения антибиотиков почками различен (см. табл. 14.12).

Для антибиотиков, основным механизмом выделения которых является экскреция почками, недостаточность функции последних, обусловленная пожилым возрастом или патологией,

оказывает значительное влияние на фармакокинетику, так как при этом замедляется скорость их выведения, что способствует кумуляции препаратов в организме. Для препаратов, характеризующихся низким терапевтическим индексом, т. е. недостаточным разрывом между терапевтическими и токсическими дозами (например, аминогликозиды, полимиксин В, ристомицин и т. д.), постоянный контроль за их фармакокинетическими параметрами является обязательным условием безопасности их применения.

Для многих антибиотиков установлена в настоящее время корреляция между показателями, характеризующими выделительную функцию почек (клиренс эндогенного креатинина, концентрации мочевины и креатинина в крови), и периодом их $T_{1/2}$. Выделяясь почками, антибиотики концентрируются в моче, где их уровень намного превышает наблюдаемый в крови, что следует использовать при лечении пиелонефритов и других заболеваний.

Значение концентрации антибиотиков в моче с позиций эффективности лечения определяется двумя факторами: возможностью ликвидации источника реинфекции почек при санации мочи и пропорциональной зависимостью концентрации антибиотика в ткани почек от его уровня в канальцевой моче. В корковом слое почек создается высокая концентрация аминогликозидов, ампициллина и цефалоспоринов, но при пиелонефрите уровень ампициллина и карбенициллина снижается наполовину от их уровня в крови, при этом уменьшается их концентрация в моче. Это следствие плохой диффузии препаратов и ухудшения концентрационной способности почек. Продолжительность циркуляции в организме больного антибиотиков, основным механизмом выделения которых является экскреция почками, резко увеличивается. Во избежание токсического действия таких препаратов необходимо корректировать лечение и режим введения с учетом степени почечной недостаточности по существующим схемам (табл. 14.13). Однако эти схемы и номограммы не во всех случаях могут обеспечить выбор оптимальных режимов введения аминогликозидов, применение которых требует обязательного определения уровня их концентрации в крови.

Таблица 14.13

**Модификация схем применения
антибактериальных препаратов у взрослых
со снижением фильтрационной функции
почек до 10 % нормы и ниже**

Препарат	Рекомендуемые изменения дозы
Амикацин, гентамицин, канамицин, стрептомицин, тобрамицин	Только с учетом концентрации антибиотика в крови
Цефазолин, цефамандол, цефрадин	$\frac{1}{4}$ обычной дозы
Цефаклор, цефалексин, цефокситин	$\frac{1}{3}$ обычной дозы
Цефоперазон	Обычная доза
Азлоциллин, амоксициллин, ампициллин, мезлоциллин	$\frac{1}{3}$ обычной дозы
Бензилпенициллин	По 2 млн ЕД каждые 12 ч
Диклоксациллин, клоксациллин, нафциллин, оксациллин	Обычная доза
Карбенициллин	По 2 г каждые 12 ч
Тикарциллин	По 1–2 г каждые 12 ч
Деметилхлортетрациклин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин, хлортетрациклин	Избегать применения
Доксициклин	По 100 мг каждые 24 ч
Клиндамицин, хорамфеникол, метронидазол	Обычная доза
Ванкомицин	По 1 г каждые 5–8 дней
Эритромицин, линкомицин	По 0,25–0,5 г каждые 8 ч
Налидиксовая кислота, нитрофурантоин, сульфазоксазол	Избегать применения
Сульфаметоксазол, триметоприм	$\frac{1}{2}$ обычной дозы
Фторцитозин	$\frac{1}{4}$ обычной дозы

Ряд антибактериальных препаратов экскретируется почками в неизмененном виде (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и т. д.). Некоторые антибиотики (доксициклин, хлорамфеникол, рифампицин, линкомицин) инактивируются в результате метаболических превращений (главным образом, в печени). Хлорамфеникол под действием глюкуронилтрансферазы превращается в лишённые биологической активности метаболиты, экскретируемые почками. Рифампицин метаболизируется в печени

путем дезацетилирования, которое ведет к потере его активности в отношении грамположительных бактерий при сохранении активности против грамотрицательных микроорганизмов и микобактерий.

На активность антибактериальных препаратов оказывает влияние рН мочи. В кислой среде активны триметоприм, новобиоцин, пенициллин, нитрофураны, в щелочной среде — стрептомицин, гентамицин, неомицин, эритромицин, сульфаниламиды, налидиксовая кислота. В комбинированном препарате из триметоприма и сульфаметоксазола первый компонент более активен, когда моча кислая, а второй — когда моча щелочная.

Следует подчеркнуть, что у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе, $T_{1/2}$ большинства антибиотиков уменьшается во много раз и часть препарата осаждается на диализаторе. Это следует учитывать при определении дозы и режима введения лекарств.

Экскреция некоторых антибактериальных препаратов с желчью также важна для санации желчных путей при наличии в них инфекционного агента, особенно при нормальной функции печени. Но при ХПН значительно повышается уровень в крови таких антибактериальных препаратов, как рифампицин, линкомицин, хорамфеникол, тетрациклины, эритромицин и т. д., что влечет за собой усиление не только общетоксических, но и гепатотоксических реакций, так как многие из перечисленных выше антибиотиков потенциально гепатотоксичны.

Таким образом, при печеночной недостаточности, протекающей нередко как печеночно-почечная недостаточность, кинетика препаратов, подвергающихся метаболическим превращениям в печени, изменяется (макролиды, рифампицин, фузидин и т. д.), что указывает на необходимость соответствующей коррекции антибактериальной терапии. Особую осторожность в этих условиях следует соблюдать при назначении потенциально гепатотоксических антибиотиков.

Оценка скорости выведения и концентрации антибактериальных препаратов в тканях и жидкостях организма свидетельствует о том, что в экскреции антибактериальных препаратов (кроме выведения с мочой и желчью) участвуют

Таблица 14.14

Изменение действия препаратов в результате «конкуренции» в плазме или взаимодействия при биотрансформации

Антибактериальные препараты	Одновременно назначаемые лекарственные препараты	Результат взаимодействия
Сульфаниламиды длительного действия	Противодиабетические препараты (производные сульфанилмочевины), антикоагулянты непрямого действия, метотрексат	Развитие гипогликемии, опасность кровотечения, интоксикации метотрексатом, желтушность склер
Налидиксовая кислота	Антикоагулянты непрямого действия	Опасность кровотечения
Сульфаниламиды, пенициллин	Пробенецид, фенилбутазон, салицилаты	Удлинение и усиление действия пенициллина и сульфаниламидов
Доксициклин	Фенобарбитал	Снижение активности доксициклина
Хлорамфеникол, фурагин	Этанол, налидиксовая кислота	Антабусоподобный синдром, снижение антибактериального действия
Сульфаметоксазол	Триметоприм	Усиление антибактериального действия
Аминогликозиды	Фуросемид, мышечные релаксанты, этакриновая кислота, полимиксин	Усиление ото- и нефротоксического действия, мышечной релаксации
Цефалоспорины	Этакриновая кислота, фуросемид	Усиление нефротического действия
Полимиксин	Мышечные релаксанты	Удлинение мышечной релаксации

дополнительные механизмы. Так, амфотерицин В исчезает из крови через 8 ч после внутривенного введения. Однако только 5% этой дозы выделяются за 8 ч с мочой, а остальное количество обнаруживается в ней по окончании лечения в течение 2 мес. Долго сохраняются в тканях без потери активности тетрациклины. В виде инaktivированных форм длительно обнаруживаются аминогликозиды и полимиксины.

Следует помнить, что при совместном назначении целого ряда препаратов в результате их взаимодействия могут появиться нежелательные реакции или снижение эффективности действия сульфаниламида или антибиотика (табл. 14.14).

С профилактической целью антибиотики применяют достаточно широко. Например, при ревматизме, мочевой и бронхолегочной инфекции. При печеночной недостаточности подавление флоры кишечника позволяет предупредить или отсрочить кому. Для этого обычно назначают меньшие дозы препаратов, чем при лечении. Однако решение многих вопросов профилактического назначения вызывает трудности, например проведение профилактической терапии у больного вирусной легочной инфекцией, необходимость профилактики инфекционного эндокардита у больных с пороками сердца при экстракции зуба и т. п.

14.2. АНТИБИОТИКИ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

14.2.1. β -лактамные антибиотики

Класс β -лактамных антибиотиков состоит из четырех групп: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.

Пенициллины

Антибиотики группы пенициллинов делят на природные пенициллины и их биологически активные аналоги, полученные синтетическим или биосинтетическим путем.

Классификация пенициллинов

1. Природные пенициллины (бензилпенициллин, его калиевая и натриевая соли, феноксиметилпенициллин, а также пролонгированные препараты — прокаин пенициллин и бензатибензилпенициллин).
2. Полусинтетические пенициллины:
 - а) пенициллиназаустойчивые с преимущественной активностью в отношении стафилококков (антистафилококковые пенициллины): оксациллин, метициллин, нафциллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин (табл. 14.15 и 14.16); из

Таблица 14.15

Антибактериальный спектр основных пенициллинов

Препарат	Чувствительная микрофлора	
	грамотрицательная	грамположительная
Бензилпенициллин	Нечувствительна	За исключением пенициллиназаположительного <i>S. aureus</i> и MRSA
Оксациллин	Нечувствительна	Клиническое значение имеет активность против стафилококков, в том числе пенициллинрезистентных, кроме MRSA
Ампициллин	<i>Salmonella, Shigella, P. mirabilis, E. coli, H. influenzae</i>	То же, что для бензилпенициллина
Пиперациллин	То же, что для ампициллина + синегнойная палочка и большинство видов энтеробактерий	

Таблица 14.16

Спектр действия пенициллинов и способы их введения в организм

Препараты узкого спектра действия	Способ применения	Препараты широкого спектра действия	Способ применения
Природные пенициллины	P/e	Ампициллин	P/o, P/e
Пенициллины, устойчивые к пенициллиназе		Оксациллин	P/o
Метициллин	P/e	Карбенициллин*	P/e
Оксациллин	P/e	Сулбенициллин*	P/e
Клоксациллин	P/e	Тикарциллин*	P/e
Диклоксациллин	P/e	Пиперациллин*	P/e
		Пивампициллин	P/o
		Кариндациллин*	P/o
		Карфециллин*	P/o
		Бакампициллин	P/o

Примечание: P/e — парентерально; P/o — внутрь.

* Препараты активны против *P. aerogmosum*.

Таблица 14.17

Основные свойства пенициллинов

Препарат	Основные свойства
Бензилпенициллин	Кислоточувствительный, разрушается всеми β-лактамазами
Феноксиметилпенициллин	Кислотоустойчивый, разрушается всеми β-лактамазами
Оксациллин	Сравнительно кислотоустойчив, не разрушается стафилококковой β-лактамазой
Клоксациллин	
Диклоксациллин	
Флуклоксациллин	
Ампициллин	Чувствителен к стафилококковой β-лактамазе, кислотоустойчив, более широкий спектр антибактериального действия, чем у предыдущих препаратов, за счет некоторых грамотрицательных возбудителей. Низкая биодоступность при приеме внутрь
Амоксициллин	Те же свойства, что у ампициллина, но биодоступность значительно выше
Карбенициллин	Широкий спектр действия, имеет некоторую активность в отношении синегнойной палочки, бактероидов. Применяется только парентерально
Тикарциллин	То же, что и для карбенициллина, но более высокая активность в отношении синегнойной палочки
Пиперациллин	
Азлоциллин	

этой группы в России применяется фактически только оксациллин;

- б) широкого спектра действия:
- активные в отношении большинства грамотрицательных (кроме синегнойной палочки) и грамположительных (за исключением пеницилиназаобразующих стафилококков) микроорганизмов: ампициллин, амоксициллин, пивампициллин, талампициллин (табл. 14.17); из этой группы в России применяются только ампициллин и амоксициллин;
- в) широкого спектра действия:
- активные в отношении синегнойной палочки и других грамотрицательных бактерий: карбенициллин, тикарциллин, азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин;
 - с преимущественной активностью в отношении большинства других грамотрицательных бактерий: мециллинам, пивмециллинам, бакмециллинам, ацидоциллин (активны в отношении кишечной палочки, протей, клебсиелл, сальмонелл, шигелл и т. д.);
- г) комбинированные антибиотики: ампиокс (ампициллин-оксациллин, 2:1);
- д) ингибиторзащищенные пенициллины, представляющие собой комбинации пенициллинов с ингибиторами β -лактамаз (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат).

Природные пенициллины

Бензилпенициллин представляет собой основную кислоту. В виде свободной кислоты препарат плохо растворим в воде и нестойк, поэтому в медицинской практике применяется в виде хорошо растворимых солей натрия, калия, а также эфиров. Пенициллин действует на микроорганизмы, расположенные как внутри, так и вне клеток. Концентрация пенициллинов в клетке составляет 60% его концентрации в крови, в связи с чем 5–10% микробов, находящихся в клетках, выживают.

Фармакодинамика. Бензилпенициллин действует на грамположительные кокки

и палочки, актиномицеты, грамотрицательные кокки (менингококк и гонококк). Не активен в отношении *H. influenzae*, представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*), неферментирующих грамотрицательных бактерий (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*), *M. tuberculosis*, риккетсий, вирусов, простейших.

Фармакокинетика. Препарат быстро всасывается и быстро выводится из организма при внутримышечном введении. При приеме внутрь он разрушается пенициллиназами кишечной флоры и не устойчив в кислой среде, поэтому может применяться только парентерально. Основные фармакокинетические параметры бензилпенициллина указаны в табл. 14.18. Его средняя терапевтическая концентрация в крови сохраняется 3–4 ч, поэтому препарат необходимо вводить не менее 6 раз в сутки.

Уровень концентрации бензилпенициллина в крови зависит от состояния функции печени и почек. При нарушенной функции почек (например, у больных с анурией) $T_{1/2}$ достигает 4–10 ч, а у больных, одновременно страдающих почечными и печеночными расстройствами, может растягиваться до 16–30 ч.

Бензилпенициллин хорошо проникает во все ткани и жидкости организма (распределяется преимущественно в интерстициальной, внеклеточной жидкости), за исключением головного мозга, тканей глаза, серозных и синовиальных оболочек, но в острый период воспаления проникаемость менингеальных и других оболочек для пенициллина и некоторых других препаратов повышается. Бензилпенициллин проникает через плаценту; в крови плода содержится 10–50% концентрации препарата в крови матери.

Пенициллин выводится в основном с мочой как в биологически активной форме (50–70%), так и в виде метаболитов (6-АПК-активный метаболит и *n*-оксисбензилпенициллин-пенициллин). Причем через почечные каналы выделяется 80%, путем клубочковой фильтрации — 20% препарата. Небольшие количества бензилпенициллина выводятся с молоком, потом, слюной.

Применение. Средняя терапевтическая однократная доза для парентерального введения бензилпенициллина — 1 млн ЕД, суточная — 6 млн ЕД. В тяжелых случаях инфекции

Таблица 14.18

Фармакокинетика пенициллинов

Препарат	Способ введения	Связь с белком крови, %	$T_{1/2}$, мин	C_{\max} , мин	Почечный клиренс, мл/мин	Выделение с мочой за 1 сут, %
Бензилпенициллин	P/e	17–67	34–54	15	286*	58–89
Феноксиметилпенициллин	P/o	55–83	27–46	60	130–140	20–40
Оксациллин	P/o	63–96	18–25	30–60	190–226*	16–45
	P/e	НД	НД	30–60	402	48–60
Клоксациллин	P/o	76–95	25–40	60	162*	15–50
	P/e	95	30	30	288	68
Диклоксациллин	P/o		180	60–120	114*	34–76
	P/e	86–97	42	60	67,4	58–67
Флуклоксациллин	P/o	95	53–78	60	155	37–55
	P/e	88–95	90	30	НД	61–77
Метициллин	P/e	53	30–60	60–90	НД	52–67
Нафциллин	P/o	НД	59–61	НД	410*	11–17
	P/e	НД	НД	НД	145	31–49
Ампициллин	P/o	10–20	50–70	90–120	190–385	20–67
	P/e	10–31	90	15–60	198–341*	40–80
Пивампициллин	P/o	НД	49–74	60	НД	58–82
Гетациллин	P/o	20	55–76	120	287	36–40
	P/e	НД	НД	30	195–337*	84–92
Амоксициллин	P/o	20	51–90	60	278	54–49
	P/e	17–18	НД	НД	148	47–69
Карбенициллин	P/e	26–47	60	30–60 (15 в/в)	134*	62–100
Карфенциллин	P/o	47	45	60	НД	26–42
Тикарциллин	P/e	50	72	30–60	106	60–99 за 6 ч

Примечание: P/o — введение препарата внутрь; P/e — введение препарата парентерально; НД — нет данных.

* Расчет на площадь тела 1,73 м².

(сепсис, инфекционный эндокардит, менингит, тяжелая форма острой пневмонии и другие состояния) суточная доза может быть увеличена до 24 млн ЕД.

Следует избегать смешивания растворов пенициллина с кислотами, щелочами, спиртами, перманганатом калия, перекисью водорода.

При тяжелых септических состояниях пенициллин вводят внутривенно микроструйно или капельно в дистиллированной воде для инъекций или изотоническом растворе натрия хлорида. Добавление к раствору других медикаментов недопустимо. В вену его вводят 1–2 раза в сутки в сочетании с введением в мышцу.

Бензилпенициллин применяют во всех случаях чувствительности к нему выявленного возбудителя. Препарат остается антибиотиком выбора. Подтверждение чувствительности к нему возбудителя считается обязательным при заболеваниях дыхательной системы, урогенитального тракта, менингите, эндокардите и других тяжело протекающих инфекциях.

Противопоказанием служит наличие в анамнезе аллергических реакций на препараты группы пенициллина. К нежелательным реакциям относятся аллергические реакции.

Препарат разрушается в кислой среде, поэтому его не принимают внутрь.

Пенициллинастабильные (антισταфилококковые) пенициллины

Оксациллин (натриевая соль) относится к полусинтетическим пенициллинам изоксазолиловой группы. Не инактивируется пенициллиназой и эффективен в отношении штаммов стафилококков, продуцирующих этот фермент. Препарат относительно стоек в кислой среде, однако его биодоступность не превышает 30 %, поэтому его применение внутрь не оправдано.

Оксациллин хорошо проникает в различные ткани и органы. При парентеральном введении концентрация оксациллина в крови значительно выше, чем при приеме внутрь.

При нарушении выделительной функции почек концентрация изоксазолилпенициллинов в крови возрастает в 3–12 раз. Диклоксациллин и оксациллин метаболизируются в печени, причем диклоксациллин — в меньшей степени.

В целом, показанием для применения антистафилококковых пенициллинов являются стафилококковые инфекции (кроме MRSA) любой локализации.

Пенициллины широкого спектра (аминопенициллины)

Ампициллин относительно кислотоустойчив и имеет более широкий по сравнению с природными пенициллинами спектр действия, главным образом за счет грамотрицательной флоры. Ампициллин разрушается стафилококковой пенициллиназой.

Фармакодинамика. По интенсивности действия на грамположительную флору он менее активен, чем пенициллин. Ампициллин активен в отношении *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, сальмонелл; представителей родов *Shigella*, *Proteus*, *Enterococcus*, а также *E. coli*. Антибактериальный эффект ампициллина усиливается при сочетании с аминогликозидами. К особенностям данного препарата следует отнести, хотя и незначительное (0,5 %), проникновение препарата в норму через ГЭБ. При менингите концентрация ампициллина в цереброспинальной жидкости повышается.

Фармакокинетика. Биодоступность ампициллина при приеме внутрь составляет около 40 %. Он проникает в пазухи носа, перикард, накапливается в половых органах, печени

и желчи, почках и мочевых путях в бактерицидных концентрациях.

Применение. Ампициллин назначают парентерально по 0,5–1 г каждые 4–6 ч. Суточная доза 3–4 г, в тяжелых случаях до 10 г; внутримышечно его вводят по 0,5 г через 4–6 ч, суточная доза при этом составляет 2–3 г. Препарат хорошо переносится больными и обладает низкой токсичностью.

Для лечения инфекции, вызванной негемолитическим стрептококком, пневмококком, менингококком и гемофильной палочкой, высокочувствительными к данному антибиотику, его концентрация в крови может не превышать 1 мкг/мл, что обеспечивается суточной дозой ампициллина 2 г.

Для лечения сальмонеллезной инфекции и заболеваний, обусловленных энтерококками, средний уровень антибиотика в крови должен быть не менее 4 мкг/мл (суточная доза не менее 3–4 г). При лечении брюшного тифа, сальмонеллезного эндокардита и менингита, вызванного *H. influenzae*, антибиотик применяют в суточной дозе до 15 г внутривенно в виде капельных вливаний в течение 3–5 ч.

Продолжительность лечения устанавливают индивидуально в зависимости от формы и тяжести заболевания.

Ввиду того что ампициллин выводится преимущественно с мочой, необходима коррекция дозы при почечной недостаточности. При остаточном азоте 80 мг% дозу антибиотика уменьшают до $\frac{2}{3}$ суточной дозы, при остаточном азоте более 80 мг% дозу уменьшают до $\frac{1}{3}$ суточной дозы.

Ампициллин противопоказан при его непереносимости, гиперчувствительности к пенициллинам.

Пивампициллин (не зарегистрирован в России) — пивалоилоксиметилловый эфир ампициллина — гидролизуеться неспецифическими эстеразами в крови и кишечнике до ампициллина. Пивампициллин лучше всасывается из ЖКТ, чем ампициллин. Разовая доза составляет 0,125–0,5 г.

Амоксициллин — полусинтетический пенициллин, фактически эквивалентный по антибактериальному спектру действия ампицил-

лину. Основным отличием от ампициллина является высокая (95%) биодоступность при приеме внутрь, не зависящая от приема пищи. Концентрации в моче и мокроте в несколько раз выше, чем при применении ампициллина. Он хорошо накапливается в пазухах носа, среднем ухе, обычно доза составляет по 0,5 г 3 раза в день для приема внутрь.

Препарат используют в амбулаторной практике для лечения острого среднего отита и синусита, пневмонии, обострений хронического бронхита.

Ампиокс является фиксированным сочетанием натриевых солей ампициллина и оксациллина в отношении для парентерального введения 2:1 и ампициллина тригидрата и оксациллина натриевой соли в отношении 1:1 в виде капсул. Данный препарат является устаревшим ввиду неадекватности соотношения компонентов, и необходимости в нем на сегодняшний день отсутствует.

Антисинегнойные пенициллины

Карфециллин является фениловым эфиром карбенициллина, предназначенным для приема внутрь.

Карфециллин уступает в активности ампициллину в отношении сальмонеллы и шигеллы, но по основным свойствам соответствует карбенициллину.

Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь и быстро гидролизуетсся с образованием карбенициллина и фенола. После однократного приема 1 г карфециллина его максимальная концентрация в крови достигается через 1 ч. Динамика концентрации препарата в крови и особенности его распределения в тканях и жидкостях организма аналогичны таковым карбенициллина. С мочой выводится 26–42% принятого количества препарата. Разовая доза составляет 0,5 г, суточная — 1,5 г, в тяжелых случаях — 3 г. Длительность курсового лечения — 8–10 дней и более в зависимости от тяжести состояния больного.

Применяется карфециллин в основном для лечения ИМП, вызванных *P. aeruginosa*, другие показания к его назначению те же, что и у карбенициллина.

Тикарциллин применяется только парентерально. Антимикробный спектр тикарциллина

близок к карбенициллину, но обладает большей активностью против синегнойной палочки.

МПК для многих штаммов *Pseudomonas* достаточно высока (> 64 мкг/мл), и для ее достижения необходимо введение больших доз. Однако низкая токсичность тикарциллина допускает использование достаточно высоких доз для достижения уровня ингибирования этих штаммов. Другие близкие микроорганизмы обычно чувствительны к концентрациям в сыворотке в диапазоне 10–25 мкг/мл.

Как и другие пенициллины, тикарциллин выводится почками. Связь с белками сыворотки невысока (около 45%), он экскретируется в неизменном виде и с высокой концентрацией в моче. После внутримышечного введения 1–2 г препарата концентрация его в моче достигает 2000–4000 мкг/мл у лиц с нормальной функцией почек. $T_{1/2}$ препарата составляет 70 мин.

Тикарциллин обнаруживается в тканях, интерстициальной жидкости при парентеральном введении, проникает через ГЭБ в умеренных количествах. Имеется синергизм между тикарциллином и гентамицином, тобрамицином, амикацином против штаммов *P. aeruginosa*. Некоторые штаммы *Acinetobacter* также чувствительны к тикарциллину. Препарат не стабилен в присутствии пенициллиназы. Некоторые штаммы *Pseudomonas* очень быстро становятся резистентными к препарату. Имеется фиксированная комбинация тикарциллина с клавулановой кислотой.

Применяют тикарциллин в зависимости от тяжести инфекции и функции почек внутривенно или внутримышечно до 18–20 г/сут, введения каждые 4–6 ч.

Пиперациллин также относится к пенициллинам с выраженной активностью в отношении синегнойной палочки. Спектр его действия близок к карбенициллину. Однако по *in vitro* активности он превосходит карбенициллин и эквивалентен тикарциллину.

$T_{1/2}$ колеблется от 0,5 до 1 ч. Препарат выводится преимущественно почками: за сутки элиминируется 60–80% препарата; концентрация в моче выше при внутривенном введении, чем при внутримышечном. При умеренной почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается в 2 раза, при тяжелой недостаточности — в 5–6 раз. С бел-

ками сыворотки препарат связывается на 16–20%. Препарат хорошо распределяется в органах и тканях, включая предстательную железу, сердце, в больших концентрациях накапливается в желчи (до 3–41 мкг/мл), проникает через ГЭБ. Пиперацillin назначают по 2–4 г каждые 4–6 ч, максимальная доза 24 г/сут.

Мециллин (не зарегистрирован в России) — производное 6-аминопенициллановой кислоты. Препарат очень хорошо проникает в клетки грамотрицательных бактерий. Среди других производных пенициллина мециллин обладает наибольшей резистентностью к β -лактамазам.

Ингибиторы β -лактамаз. В последние годы из продуктов жизнедеятельности бактерии выделены соединения, блокирующие выработку β -лактамаз как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями. К их числу относится клавулановая кислота.

Клавулановая кислота угнетает β -лактамазы стафилококков и грамотрицательных бактерий (β -лактамазы I класса), а также *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*. Применяется в виде комбинированных препаратов, содержащих клавулановую кислоту и ампициллин, амоксициллин, пиперацillin или тикарциллин.

При внутривенной инфузии клавулановой кислоты $T_{1/2}$ составляет около 1 ч, 35–45% клавулановой кислоты экскретируются в неизменном виде в течение первых 6 ч у лиц с нормальной функцией почек. В крови 9% клавулановой кислоты связываются с белками. Показано проникновение клавулановой кислоты в желчь, плевральную жидкость, ГЭБ.

К ингибиторам β -лактамаз также относятся сульбактам и тазобактам.

Цефалоспорины

Открытие первых цефалоспоринов относится к 1945 г., когда профессор Джузеппе Бротзу (G. Brotzu) из университета Сардинии, работая с пенициллинпродуцирующими штаммами, выделил вещества, обладающие иной антибактериальной активностью. Новый антибиотик имел широкий спектр антибактериальной активности, действуя на грамотрицательные и грамположительные бактерии. Позднее были выделены первые антибио-

тики этой группы, нашедшие клиническое применение в первой половине 1950-х годов. В дальнейшем были установлены точная химическая структура и активное ядро антибиотиков этой группы — 7-аминоцефалоспориновая кислота. На ее основе появилась возможность целенаправленного синтеза новых антибиотиков и получения их полусинтетическим путем. Следующим этапом была работа с β -лактамамным ядром цефалоспоринов с целью поиска соединений, обладающих устойчивостью к действию β -лактамаз, которая успешно завершилась синтезом новой группы соединений — цефемов.

В настоящее время в клинической практике известно около 40 цефалоспоринов. Предложены различные классификации цефалоспоринов (пероральные и парентеральные препараты; цефалоспорины I–IV групп), но наиболее удобной с практической точки зрения оказалась та, которая отражает антибактериальную активность, особенности кинетики, метаболизма и выведения лекарств. По антибактериальной активности выделено четыре группы цефалоспоринов.

К I группе отнесены цефалоспорины, обладающие высокой активностью против грамположительных кокков, включая *S. aureus*, коагулазанегативные стафилококки, β -гемолитический стрептококк, пневмококк и зеленающий стрептококк. Энтерококки и листерии устойчивы к действию цефалоспоринов всех групп. Цефалоспорины I группы стабильны к действию стафилококковой β -лактамазы, но они гидролизуются β -лактамазами грамотрицательных бактерий. Из грамотрицательных бактерий клинически значимая активность у этих препаратов отмечается только для кишечной палочки.

Во II группу входят цефалоспорины, обладающие более высокой антибактериальной активностью против грамотрицательных бактерий группы энтеробактерий (*E. coli*, протей, клебсиелла, энтеробактер и др.), воздействующие также на *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*. Цефалоспорины этой группы резистентны к ряду β -лактамаз грамотрицательных бактерий, но разрушаются ESBL и хромосомными β -лактамазами класса C.

К III группе отнесены антибиотики, обладающие значительно более высокой активностью в отношении грамотрицательных возбудителей,

Классификация цефалоспоринов, применяемых парентерально

Группа	Микробиологическая характеристика	Препараты
I	Высокая активность против грамположительных бактерий. Низкая активность в отношении грамотрицательных	Цефазолин
II	Активность против грамположительных бактерий на уровне I группы, более высокая антиграмотрицательная активность	Цефуроксим
	Также активны в отношении анаэробов	Цефамандол, цефтизоксим
III	Высокая активность против грамотрицательных бактерий, пневмококков и стрептококков. Низкая активность против стафилококков	Цефотаксим, цефтриаксон
	Также активны против синегнойной палочки	Цефтазидим, цефоперазон
IV	Активность против грамотрицательных бактерий на уровне цефтазидима. Более высокая активность против продуцентов хромосомных β -лактамаз класса C. Активность против стафилококков на уровне цефазолина	Цефепим, цефпиром

Таблица 14.20

Основные пероральные цефалоспорины, используемые в клинике

Группа	Сфера применения	Препараты
I	Имеют ограниченную сферу применения: стрептококковый тонзиллофарингит, нетяжелые инфекции кожи и мягких тканей	Цефалексин Цефадроксил
II	Применяются при остром среднем отите, синусите, внебольничной пневмонии, обострении хронического бронхита, ИМП, инфекциях кожи и мягких тканей	Цефуроксим аксетил Цефаклор
III	Применяются при лечении гонореи, шигеллеза, ИМП, обострении хронического бронхита	Цефиксим Цефтибутен
IV	—	—

Таблица 14.21

Фармакокинетика цефалоспоринов

Антибиотик	Связывание с белком, %	$T_{1/2}$, ч	Выведение с мочой, %	Выведение с желчью, %	Общий клиренс, мл/мин	Почечный клиренс, мл/мин
<i>Пероральные препараты</i>						
Цефаклор	25	0,6	50–60 (30 % — неактивный)	0,5	370–455	230
Цефалексин	10	0,8–1	90	0,5	380	210
Цефтибутен	65	3–4	56	39	130	—
Цефуроксим	50	1,2	50			
<i>Парентеральные препараты</i>						
Группа I						
Цефазолин	80	1,8	65	0,2	53–85	49–65
Группа II						
Цефуроксим	35	1,3	95	0,5	130	125
Цефамандол	75	0,8	80	0,08	220–250	190–250
Цефтизоксим	30	1,6	80	0,1	160	110
Группа III						
Цефотаксим	35	1,2	70*	1	250	160
Цефтриаксон	83	9,6	85	65	30–40**	—
Цефоперазон	90	2,0	30	70	80	18
Цефтазидим	17	1,8	80–90	3	100	100
Группа IV						
Цефепим	20	2,0	85	—	120	110

* Имеются активные метаболиты.

** Инактивируется после экскреции с желчью.

ряд препаратов действует на синегнойную палочку. Данные препараты стабильны при действии практически всех β -лактамаз класса А, за исключением ESBL.

В IV группу включены антибиотики, отличающиеся повышенной стабильностью к хромосомным β -лактамазам класса С, за счет чего достигается более высокая активность против *Enterobacter*, *Morganella*, *Serratia*. Также эти препараты сочетают в себе очень высокую активность против грамотрицательной флоры с высокой активностью против грамположительных возбудителей.

В табл. 14.19 представлены препараты, входящие в разные группы.

Пероральные цефалоспорины можно выделить в отдельную группу (табл. 14.20). Некоторые цефалоспорины этой группы устойчивы к β -лактамазам, продуцируемым грамотрицательными бактериями. Их антибактериальная активность в отношении грамположительных бактерий ниже, чем у цефалоспоринов I группы, они также менее эффективны при лечении грамотрицательной инфекции, чем препараты II группы. На синегнойную палочку они не действуют.

В табл. 14.21 представлены фармакокинетические характеристики цефалоспоринов.

Среди цефалоспоринов наибольшей активностью против пенициллинчувствительных и пенициллиназапродуцирующих стафилококков обладают препараты I, II и IV групп. Цефалоспорины III группы проявляют умеренную антистафилококковую активность, причем цефтазидим вообще не имеет клинически значимой активности в отношении грамположительных микроорганизмов. Незначительную активность имеют и пероральные цефалоспорины. Как уже говорилось выше, все в настоящее время клинически применяемые цефалоспорины не активны в отношении MRSA.

Стрептококки и стрептококкоподобные бактерии, за исключением энтерококка, сохраняют высокую чувствительность практически ко всем цефалоспорином, за исключением цефтазида (табл. 14.22). Меньшая антибактериальная активность к стрептококкам наблюдается у цефалоспоринов III и IV групп.

S. agalactiae является одной из причин инфекции в неонатальный период. Этот микроорганизм обычно чувствителен к цефалоспорином, кроме цефтазида; чувствительность к пероральным цефалоспорином умеренная. Примерно 20% штаммов зеленеющих стрептококков резистентны не только к бензилпенициллину, но и к цефалоспорином.

Таблица 14.22

Чувствительность стрептококков к бензилпенициллину и цефалоспорином

Препарат	МПК, мг				
	<i>S. pyogenes</i> , групп С, G	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. viridans</i> , <i>S. bovis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Энтерококки
Бензилпенициллин	0,01	0,03	0,06	0,02	2
Цефазолин	0,25	0,25	1,0	0,12	32
Цефалексин	0,5	2,0	2,0	2,0	128
Цефамандол	0,12	0,1	0,5	0,25	64
Цефуросим	0,03	0,03	0,03	0,03	128
Цефотаксим	0,06	0,12	0,1	0,02	128
Цефтриаксон	0,012	0,025	0,4	0,025	25
Цефгизоксим	0,007	0,12	4,0	0,015	32
Цефепим	0,008	0,03	—	0,03	16
Цефоперазон	0,2	0,4	0,2	0,12	64
Цефотетан	1,0	8,0	4,0	2,0	128
Цефокситин	0,5	2,0	1,0	1,0	128
Моксалактам	1,0	4,0	2,0	0,5	128

Таблица 14.23

Характеристика энтеробактерий

Группа	Проницаемость для β-лактамов	Продукция хромосомных β-лактамаз	Частота плазмидоспецифических β-лактамаз (% штаммов)
I. Кишечная палочка, сальмонелла, шигелла	Высокая проницаемость	Низкий уровень выработки ферментов класса I	До 80
II. Клебсиелла	Обычно высокая	Низкий уровень выработки ферментов класса IV	До 90
III. Цитробактер, энтеробактер, серрация, морганелла	Различная	Индукция выработки хромосомных β-лактамаз класса C	До 50

Энтеробактерии можно условно подразделить на три группы по способности к хромосомной и β-лактамазной продукции и характеристике их проницаемости (табл. 14.23). Эти факторы обуславливают их чувствительность к цефалоспорином и остальным β-лактамам.

МПК цефалоспоринов I группы по отношению к штаммам кишечной палочки близка к ампициллину и составляет 1–16 мг/л. Более высокая чувствительность у энтеробактерий к цефалоспорином II, III и IV групп (табл. 14.24).

Таблица 14.24

Чувствительность энтеробактерий к ампициллину, карбенициллину и цефалоспорином

Препарат	МПК (для 90 % штаммов), мг/л		
	Группа энтеробактерий		
	I	II	III
Ампициллин	1–8	128+	1–256
Карбенициллин	1–8	128	1–256
<i>Цефалоспорины</i>			
Цефазолин	1–8	2–16	128
Цефамандол	0,5–8,0	4–32	128
Цефуроксим	0,5–8,0	2–16	128
Цефотаксим	0,125	0,016–1,0	0,03–2,0
Цефтриаксон	0,125	0,03–0,5	0,03–4,0
Цефтизоксим	0,125	0,03–0,5	0,03–4,0
Цефоперазон	0,06–0,25	0,125–2,0	0,06–16
Цефтазидим	0,125	0,06–1,0	0,03–4,0
Цефметазол	0,5–2,0	0,5–2,0	1–64
Цефотетан	0,06–0,1	0,03–1,0	0,125–64
Цефокситин	1–8	1–8	4–128
Моксалактам	0,125	0,125–1,0	0,03–4,0

Примечание. В таблице приведены данные для штаммов, не продуцирующих плазмидоспецифические β-лактамазы. I группа — кишечной палочки; II группа — клебсиелла; III группа — морганелла, серрация, энтеробактер, индолполитивный протей.

Клебсиелла резистентна к ампициллину, а также к цефалоспорином I группы. В отличие от кишечной палочки, клебсиелла синтезирует β-лактамазы, обладающие более сильной пенициллиназной активностью, чем β-лактамазы, которые вырабатывает кишечная палочка.

Для таких энтеробактерий, как энтеробактер, цитробактер, серрация, морганелла, характерна индуцибельная выработка хромосомных β-лактамаз класса C. Препараты III и IV групп оказывают антимикробное действие против большинства бактерий этой группы *in vitro*.

H. influenzae, чувствительная или резистентная к ампициллину, продуцирующая β-лактамазы, довольно часто устойчива к цефалоспорином I группы. В этих случаях высокая эффективность наблюдается у цефалоспорином II–IV группы (МПК до 0,01 мг/л).

При тяжелых гнойно-септических состояниях в 10–16% случаев выделяют неферментирующие грамотрицательные бактерии, главным образом синегнойную палочку и близкие к ней бактерии (*Acinetobacter* и др.). Особенностью этой группы бактерий является высокая летальность (от пневмонии и септицемии — до 50%), резистентность ко многим антибактериальным средствам, быстрая продукция устойчивых штаммов. *P. aeruginosa* резистентна ко всем цефалоспорином I–II группы, а также III группы, за исключением цефтазидима и цефоперазона (табл. 14.25).

Остальные бактерии группы *Pseudomonas*, но не относящиеся к синегнойной палочке, малочувствительны к большинству цефалоспорином: *P. pseudomallei* умеренно чувствительна к цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму и цефоперазону. Бактерии, относящиеся к *Acinetobacter*,

резистентны почти ко всем цефалоспорином I и II групп, а *Flavobacterium* в большинстве случаев не чувствительны к цефалоспорином.

Таблица 14.25

Активность цефалоспоринов и некоторых других антибиотиков в отношении *P. aeruginosa*

Препарат	МПК (для 90 % штаммов), мг/л
Все цефалоспорины I группы	> 128
Цефотаксим	8–64
Цефтриаксон	4–32
Цефоперазон	1–8
Цефтазидим	0,5–2,0
Цефепим	1–4
Моксалактам	4–64
<i>Другие антибиотики</i>	
Азлоциллин	2–32
Карбенициллин	32–128
Гентамицин	0,5–2,0
Импипенем	0,5–2,0

Большинство штаммов (до 90 %) фузобактерий ингибируется низкими концентрациями пенициллина (МПК < 0,5 мг/л), цефалоспорином I и II групп (МПК 0,06–0,5 мг/мл). Наиболее активен цефотетан.

Клостридии умеренно чувствительны к цефалоспорином. МПК для I, II, III и IV групп, за исключением цефтазидима, цефуросима и цефалоридина, колеблется от 0,5 до 4 мг/мл.

Неспорообразующие грамположительные бактерии и анаэробные кокки сохраняют высокую чувствительность к цефалоспорином (за исключением моксалактама и цефтазидима).

Особенности фармакокинетики цефалоспоринов таковы, что в плазме крови, за исключением пероральных препаратов, они прочно связываются с белками, большинство из них (кроме цефтриаксона, цефотетана и моксалактама) в пределах 1,5–2,5 ч выводится из плазмы крови в виде активного вещества или в виде метаболитов, обладающих антибактериальной активностью. Большинство препаратов выделяется с мочой, и лишь цефоперазон, цефтриаксон, цефотиам и моксалактам — с желчью. Препараты хорошо распределяются в органах и тканях, це-

фалоспорины III и IV групп хорошо проникают через ГЭБ. При менингитах в случае применения цефотаксима его содержание в ликворе достигает 10–50 % концентрации в сыворотке крови, цефтриаксона — 20–30 %, цефтазидима — около 20 %. При выборе антибиотика для лечения менингита, особенно у детей и новорожденных, следует учитывать не только способность препарата проникать через ГЭБ и создавать там определенные концентрации вещества, но и сопоставлять их с МПК для данного вида возбудителя. При почечной недостаточности необходима коррекция дозы.

Большинство цефалоспоринов достаточно хорошо проникает в кости и суставы.

Парентеральные цефалоспорины

Цефазолин. Цефазолин не метаболизируется в организме. $T_{1/2}$ составляет 1,5–2 ч. Наибольшие концентрации препарата при парентеральном введении создаются в тканях печени, почек, легких, в поджелудочной железе, миокарде и других мягких тканях, гное. Концентрация в желчи и желчных путях превышает таковую в крови. Цефазолин проникает через плацентарный барьер и в молоко матери. Не проникает через ГЭБ. Имеются сведения о проникновении цефазолина в костную ткань. Цефазолин выводится почками за 24 ч (около 90 %) путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Нарушение функции почек приводит к замедлению его выведения.

Препарат вводят внутривенно или внутримышечно (внутримышечное введение болезненно). Средняя суточная доза для взрослых при воздействии на грамположительную флору составляет 3–6 г. Препарат вводят 2 раза в сутки. При тяжелых инфекциях суточная доза увеличивается до 6–12 г при кратности введения 3–4 раза в сутки.

Показаниями к применению цефазолина являются инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов, а также периоперационная антибиотикопрофилактика. Поскольку при приеме цефазолина создаются высокие концентрации его в желчи, препарат используют для лечения гнойного холангита и холецистита. Важное место отводят цефазолину в профилактике гнойной хирургической инфекции.

Цефамандол относится к препаратам II группы и обладает выраженной устойчивостью к β -лактамазам. Активен в отношении β -гемолитического стрептококка (энтерококки относительно резистентны), стафилококка (коагулазапозитивного и коагулазанегативного, пенициллиназпродуцирующего и резистентного к метицилину), *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (ампициллинрезистентные формы), *E. coli*, клебсиеллы, *P. mirabilis*, энтеробактера, *Salmonella spp.*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, анаэробных стрептококков, пептококков, бактероидов, клостридий.

Фармакокинетика. Цефамандол практически не всасывается при приеме внутрь. TC_{max} при внутривенном введении в дозе 1 г — в конце инфузии, C_{max} — 140 мкг/мл; при внутримышечном введении в дозе 0,5 г TC_{max} — 30–120 мин, C_{max} — 13 мкг/мл. При парентеральном введении хорошо проникает в ткани и жидкости организма и обнаруживается в терапевтических концентрациях в почках, миокарде, коже, мышцах, печени, легких и костях, в плевральной и суставной жидкости, желчи, моче; плохо проникает через ГЭБ. Объем распределения — 0,16 л/кг. Связь с белками плазмы — 70–80%. Бактерицидная концентрация поддерживается в течение 4–6 ч. $T_{1/2}$ после внутривенного введения — 30–35 мин, после внутримышечного — 60 мин. Выводится почками путем канальцевой секреции, 56% — в неизмененном виде за 8 ч; после внутримышечного введения 0,5 и 1 г концентрация в моче 254 и 1357 мкг/мл соответственно, после внутривенного введения 1 и 2 г — 750 и 1380 мкг/мл соответственно. При почечной недостаточности выведение замедляется, $T_{1/2}$ — 3–11 ч. При гемодиализе $T_{1/2}$ увеличивается до 6 ч. Умеренно выводится в ходе гемодиализа, хорошо — при перитонеальном диализе.

Цефамандол применяется при абдоминальных инфекциях, инфекциях органов малого таза, сепсисе, менингите, инфекциях мочевых и дыхательных путей, костей и суставов, кожи и мягких тканей; для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений.

Особенности дозирования различных цефалоспоринов представлены в табл. 14.26 и 14.27.

Цефуроксим активен против *Staphylococcus spp.* (кроме MRS), *Streptococcus spp.* (включая *S. pneumoniae*), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Pro-*

teus spp., *Klebsiella spp.*, *C. diversus*. Разрушается в ЖКТ, поэтому применяется только парентерально. При парентеральном введении достигаются высокие концентрации во многих органах и тканях. Умеренно проникает через ГЭБ. Выводится почками. $T_{1/2}$ 1,5 ч. Удаляется при гемодиализе.

Показания: острый средний отит, острый синусит, внебольничная пневмония, ИМП, инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов; периоперационная антибиотикопрофилактика.

Цефотаксим проявляет активность в отношении *Streptococcus spp.* (включая *S. pneumoniae*), *Neisseria spp.*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter spp.*

Фармакокинетика. Разрушается в ЖКТ. При парентеральном введении достигаются высокие концентрации во многих органах и тканях. Следует отметить высокую проницаемость его через ГЭБ, что позволяет добиться эффективного лечения менингита. Выводится препарат почками, концентрация антибиотика в моче превышает МПК для чувствительных возбудителей в течение 24 ч, он не нефротоксичен. Цефотаксим ацетилируется в организме и образует два неактивных метаболита — дезацетилцефотаксимлактоны (M2 и M3) и 1 активный — дезацетилцефотаксим. Максимальная концентрация препарата в сыворотке при внутривенном введении наблюдается через 5 мин, при внутримышечном — через 0,5 ч. При нарушении функции почек требуется коррекция дозы. После повторных введений препарата тенденция к его кумуляции обнаруживается только у больных с тяжелым нарушением функции почек. Гемодиализ приводит к сильному уменьшению $T_{1/2}$ цефотаксима (на 35%) и дезацетилцефотаксима (на 53%) в течение 4–6 ч.

Применение. Цефотаксим может применяться у взрослых и детей любого возраста при внебольничной и нозокомиальной пневмонии; тяжелых ИМП; тяжелых грамотрицательных инфекциях кожи, мягких тканей, костей, суставов; гонорее; интраабдоминальных инфекциях; инфекциях органов малого таза; генерализованном сальмонеллезе; менингите; сепсисе.

Обычная дозировка цефотаксима составляет 3–6 г/сут. Для лечения гонореи достаточно однократного приема 1 г препарата.

Таблица 14.26

Дозы и способы введения основных цефалоспоринов

Препарат	Способ введения	Интервал, ч	Разовая доза, мг	Суточная доза, г
Цефазолин	В/в, в/м	8	500 (1000)	1,0–2,0 (до 4)
Цефамандол	В/в, в/м	4–6	1000	2,0–6,0
Цефокситин	В/в, в/м	6–8	1000	3,0 (до 12)
Цефуросим	В/в, в/м	6	500	3,0–6,0
Цефотаксим	В/в, в/м	8–12	500	2,0–4,0 (до 12)
Цефтриаксон	В/в, в/м	24–12	1000	2,0 (до 4)
Цефалексин	Внутри	8	500	1,0–2,0 (до 4)
Цефаклор	Внутри	8	500	1,0–2,0 (до 4)
Цефтизоксим	В/в, в/м	12	1000 (2000)	2,0 (до 4)

Таблица 14.27

Изменения дозирования цефалоспоринов у больных с почечной недостаточностью

Препарат	Клиренс креатинина			Необходимость изменения дозы при печеночной недостаточности
	> 50 мл/мин	10–50 мг/мин	< 10 мл/мин	
Цефадроксил	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12–24 ч	100 % каждые 24–48 ч	—
Цефазолин	100 % каждые 8 ч	50–100 % каждые 8–12 ч	50 % каждые 18–24 ч	—
Цефаклор	100 % каждые 8 ч	50–100 % каждые 8 ч	50 % каждые 8 ч	—
Цефалексин	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	—
Цефепим	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 16–24 ч	100 % каждые 24–48 ч	—
Цефиксим	100 % каждые 12 ч	75 % каждые 12 ч	50 % каждые 12 ч	—
Цефоперазон	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	+
Цефоперазон/сульбактам	100 % каждые 12 ч	50 % каждые 12 ч	25 % каждые 12 ч	+
Цефотаксим	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 8–12 ч	100 % каждые 24 ч	—
Цефтазидим	100 % каждые 8–12 ч	50–75 % каждые 12–24 ч	25–50 % каждые 24–48 ч	—
Цефтибутен	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 48 ч	50–100 % каждые 48–96 ч	—
Цефтриаксон	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	—
Цефуросим	100 % каждые 8 ч	50–100 % каждые 12 ч	50 % каждые 24 ч	—

Побочные действия. При применении цефотаксима в редких случаях появляются флебиты, транзиторная лейкопения, временное увеличение активности в плазме крови аминотрансфераз или щелочной фосфатазы, аллергические реакции, аналогичные наблюдаемым при лечении другими цефалоспоринами.

Цефтриаксон обладает широким спектром активности, сопоставимым с таковым цефотаксима. Основные отличия от цефотаксима: значительно более длительный $T_{1/2}$, позволяющий назначать препарат 1–2 раза в сутки; двойной

путь выведения, позволяющий не корректировать дозу цефтриаксона у пациентов с почечной недостаточностью, а также образование нерастворимых соединений с солями желчных кислот, что может вести к развитию холелитиаза.

Цефтазидим обладает более широким спектром действия в отношении грамотрицательной флоры, чем цефотаксим и цефтриаксон, поскольку этот препарат действует и на синегнойную палочку. В то же время цефтазидим не активен против грамположительных бактерий. Поэтому основная сфера применения этого препарата —

инфекции, ассоциированные с грамотрицательными возбудителями, включая нозокомиальные и вызванные синегнойной палочкой.

Фармакокинетика. C_{\max} после внутримышечного введения цефтазидима в дозе 0,5 и 1 г — 17 и 39 мг/л соответственно, $T_{C_{\max}}$ 1 ч. C_{\max} после внутривенного болюсного введения в дозе 0,5, 1 и 2 г — 42, 69 и 170 мг/л соответственно. Терапевтически эффективные сывороточные концентрации сохраняются через 8–12 ч после внутривенного и внутримышечного введения. Связь с белками плазмы — менее 10%. Концентрации цефтазидима, превышающие МПК для большинства распространенных патогенных микроорганизмов, могут быть достигнуты в костной ткани, тканях сердца, желчи, мокроте, синовиальной, внутриглазной, плевральной и перитонеальной жидкости. Легко проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. При отсутствии воспалительного процесса плохо проникает через ГЭБ. При менингите концентрация в СМЖ достигает терапевтического уровня (4–20 мг/л и более). $T_{1/2}$ 1,9 ч, у новорожденных — в 3–4 раза продолжительнее; при гемодиализе — 3–5 ч. Не метаболизируется в печени. Выводится почками (80–90% в неизменном виде путем клубочковой фильтрации) в течение 24 ч; с желчью — менее 1%.

Цефоперазон, так же как и цефтазидим, обладает антисинегнойной активностью. По *in vitro* активности против грамотрицательной флоры несколько уступает цефтазидиму. В отличие от цефтазидима активен против грамположительных возбудителей на уровне цефотаксима и цефтриаксона.

Фармакокинетика. Связь с белками плазмы — 82–93%. $T_{C_{\max}}$ после внутримышечного введения — 1–2 ч, после внутривенного — в конце инфузии; C_{\max} после внутримышечного введения 1 и 2 г — 65–75 и 97 мкг/мл соответственно, после однократного внутривенного введения 1, 2, 3 и 4 г — 153, 252, 340 и 506 мкг/мл соответственно. C_{\max} в моче после внутримышечного и внутривенного введения 2 г — 1 и более 2,2 мг/мл соответственно. Достигает терапевтических концентраций в таких тканях и жидкостях организма, как перитонеальная, асцитическая жидкость и СМЖ (при менингите), моча,

желчь, стенки желчного пузыря, легкие, мокрота, небные миндалины и слизистая оболочка синусов, предсердия, почки, мочеточники, предстательная железа, тестикулы, матка, фаллопиевы трубы, кости, кровь пуповины и амниотическая жидкость. Vd 0,14–2 л/кг. $T_{1/2}$ 1,6–2,4 ч независимо от способа введения, 2,8–4,2 ч — при гемодиализе, 2,2 ч — у новорожденных и детей от 2 мес. до 11 лет. С желчью выводится 70–80%, почками — 20–30% в неизменном виде. У пациентов с нарушенной функцией печени и обструкцией желчных путей $T_{1/2}$ составляет 3–7 ч, выведение с мочой — 90% и более. Даже при тяжелых поражениях печени в желчи достигаются терапевтические концентрации, а $T_{1/2}$ удлиняется только в 2–4 раза. У пациентов с почечно-печеночной недостаточностью может кумулироваться.

Цефокситин по антибактериальному спектру близок к цефамандолу.

Фармакодинамика. Активен в отношении *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (включая продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу штаммы). Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Eikenella corrodens*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Providencia rettgeri*. Активен в отношении анаэробных организмов: *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, группа *Bacteroides fragilis* (включая *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*). Не активен в отношении различных видов *Pseudomonas spp.*, многих штаммов *Enterobacter cloacae*, MRSA, *Enterococcus spp.* и *Listeria monocytogenes*.

Фармакокинетика. $T_{C_{\max}}$ — в конце инфузии. C_{\max} после внутривенного введения 1 и 2 г — 110 и 244 мкг/мл соответственно. Хорошо проникает в плевральную полость, полость сустава, в антибактериальных концентрациях определяется в желчи. Vd 0,16 л/кг. Связь с белками плазмы — 70–80%. $T_{1/2}$ 0,7–1,1 ч, при почечной недостаточности — 5–6 ч. Выводится преимущественно в неизменном виде (85% за счет гломерулярной фильтрации, 6% — ка-

нальцевой секреции), в виде неактивных метаболитов — лишь 0,2–5%. $T_{1/2}$ у новорожденных до 7 дней составляет 5,6 ч, от 7 дней до 1 мес. — 2,5 ч, 1–3 мес. — 1,7 ч. У здоровых лиц 51–81% препарата экскретируется в неизменном виде почками в течение 24 ч. При внутривенном введении 1–2 г препарата его концентрация в моче составляет 1700–3500 мкг/мл.

Показания: инфекции дыхательных и мочевых путей, органов малого таза, костей и суставов, кожи и мягких тканей, абдоминальные инфекции, сепсис, эндокардит.

Цефепим — единственный зарегистрированный в России цефалоспориин IV поколения, обладает наиболее широким спектром действия среди всех цефалоспоринов. Спектр его активности включает *Staphylococcus spp.* (кроме MRS), *Streptococcus spp.* (включая *S. pneumoniae*), *Neisseria spp.*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, все *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*

Фармакокинетика. Цефепим разрушается в ЖКТ, поэтому применяется только парентерально. При парентеральном введении высокие концентрации достигаются во многих органах и тканях. Хорошо проникает через ГЭБ. Выводится почками. $T_{1/2}$ 2 ч. Удаляется при гемодиализе. При почечной недостаточности необходима коррекция дозы (см. табл. 14.27), печеночная недостаточность не оказывает влияния на фармакокинетику.

Показания: внебольничная и нозокомиальная пневмония; эмпиема плевры, абсцесс легкого; тяжелые ИМП; тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов; интраабдоминальные инфекции; инфекции органов малого

таза; сепсис; инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицита.

Пероральные цефалоспорины. Сравнительная фармакокинетика пероральных цефалоспоринов представлена в табл. 14.28. Цефалоспорины I поколения хорошо всасываются; степень их связывания с белком низкая, благодаря чему концентрации препаратов в плазме достигают высоких цифр. Цефалексин хуже других пероральных цефалоспоринов проникает в бронхи и мокроту, поэтому не должен применяться при лечении пневмонии и обострений хронического бронхита.

Цефалексин относится к пероральным полусинтетическим цефалоспорином I поколения.

Фармакодинамика. *In vitro* цефалексин активен против β -гемолитического стрептококка, стафилококков, включая пенициллиназапродуцирующие штаммы, против кишечной палочки. Менее активен против гемофильной палочки и *Moraxella catarrhalis*. К цефалексину не чувствительны MRS, энтерококки, *H. influenzae*, большинство энтеробактерий, синегнойная палочка, ацинетобактер.

Фармакокинетика. Цефалексин быстро всасывается при приеме внутрь, пероральная абсорбция составляет 90%. После приема внутрь 250 мг концентрация препарата через 1 и 3 ч равна 9 и 11,6 мг/л соответственно, а при применении 500 мг в 2 раза выше; через 6 ч выявляется минимальная концентрация; *Vd* 12 л, тотальный и почечный клиренс 380 и 210 мл/мин соответственно. В мокроте обнаруживается всего 2% препарата, в связи с чем данный препарат не должен применяться для лечения пневмонии и обострений хронического бронхита.

Таблица 14.28

Фармакокинетические параметры пероральных цефалоспоринов

Параметр	Цефалексин	Цефадроксил	Цефаклор	Цефуроксим аксетил	Цефподоксим
Всасывание, %	95	90	95	40–60	50
$T_{1/2}$, мин	50	90	40	80	40
Доза, г	0,25–0,5	1,0	0,25–0,5	0,25–0,5	0,1–0,2
Интервал введения, ч	6	12	8	12	12
Концентрация в сыворотке, мг/л	11,6	16,0	7,0	10	1,4
Концентрация в мокроте, мг/л	0,23	1,6	0,5	3,3	0,7
Концентрация в моче, мг/л	200	1800	600	750	—

Показания: стрептококковый тонзиллит, неосложненные инфекции мочевыводящего тракта, кожи и ее придатков. У взрослых применяют по 250 мг каждые 6 ч.

Побочные действия — характерные для пероральных цефалоспоринов.

Цефуроксим аксетил является стабильным дериватом цефуроксима для внутреннего применения. Биодоступность цефуроксима аксетила улучшается после еды. По микробиологической активности и области применения идентичен цефуроксиму. Он стабилен к действию β -лактамаз, вырабатываемых стафилококками, гемофильной палочкой и другими бактериями.

Фармакокинетика. Биодоступность при приеме внутрь составляет 50–55%, а после еды — 50–60%. После приема 500 мг препарата через 2–3 ч наблюдается пик концентрации 7–10 мг/л, а после употребления 250 мг МПК для *S. aureus*, *H. influenzae* и *B. (Moraxella) catarrhalis* сохраняется в течение 2,5–6,6 ч. $T_{1/2}$ равен 1,8 ч, АУС — 40,8, ренальный клиренс — 69 мл/мин/ч. Концентрация препарата в мокроте через 1 ч после приема — 3,3 мкг/мл, а спустя 2 ч — 2,8 мкг/мл, что превышает МПК для большинства респираторных патогенов (МПК < 0,125 мкг/мл). До 20% концентрации в крови накапливаются в миндалинах (1,5 мг/кг).

Применение. Препарат применяется внутрь по 250–500 мг 2 раза в день после еды. Препарат показан для лечения больных с синуситами, отитами, внебольничной пневмонией, неосложненных ИМП.

Цефаклор хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность — 95%, не зависит от пищи. Высокие концентрации во многих органах и тканях. Не проникает через ГЭБ. Выводится почками. $T_{1/2}$ 0,5–1 ч. Удаляется при гемодиализе. Спектр активности: *Staphylococcus spp.* (кроме MRS), *Streptococcus spp.* (включая *S. pneumoniae*), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*.

Показания: острый синусит, обострение хронического бронхита, нетяжелые инфекции кожи, мягких тканей.

Цефподоксим проксетил, подобно цефуроксиму аксетилу, является пролекарством и превращается в организме в активную форму. Цефподоксим проксетил — хорошо абсорбируемый

при применении внутрь эфир III поколения цефалоспоринов — цефподоксима.

Фармакодинамика. Цефподоксим обладает антибактериальной активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, высокой стабильностью к действию β -лактамаз. К нему высокочувствительны следующие возбудители респираторной инфекции: *M. (B.) catarrhalis* и *H. influenzae*, продуцирующие и не продуцирующие β -лактамазы, *S. pneumoniae*, чувствительный и резистентный к пенициллину, пиогенный стрептококк, золотистый стафилококк менее чувствителен к цефподоксиму. Против клебсиеллы также выявлена хорошая активность (МПК₅₀ 0,12, МПК₉₀ 0,5 мг/л).

Фармакокинетика. Цефподоксим проксетил относится к пролекарствам, которые в организме (в тонкой кишке) деэстерифицируются, превращаясь в активный метаболит цефподоксим. После однократного и многократного приема от 100 до 400 мг препарата через 1,9–3,1 ч достигается терапевтическая концентрация 1,0–4,5 мг/л. $T_{1/2}$ колеблется от 1,9 до 2,8 ч. Абсолютная биодоступность достигает 50% и может снижаться при приеме пищи, антацидов и блокаторов H_2 -рецепторов (циметидин). В плазме крови на 18–23% связан с белком, цефподоксим практически не метаболизируется и экскретируется с фекалиями. Препарат хорошо распределяется в органах и тканях. В легочной ткани в течение 3–6 ч концентрация препарата достигает 0,6–0,9 — 0,5–0,8 мг/кг, что составляет 70–80% концентрации в плазме крови, в слизистой оболочке бронхов — 0,9 мг/кг (50%), в альвеолярных клетках — 0,1–0,2 мг/кг (10%), а в плевральной и воспалительной жидкости накапливается до 70–100% концентрации в плазме крови. Концентрация цефподоксима в легочной ткани через 6–8 ч во много раз выше МПК₉₀ для следующих респираторных возбудителей: *M. (B.) catarrhalis* — в 2 раза, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* — в 20 раз, *S. pyogenes* — примерно в 70 раз. Около 90% цефподоксима после приема экскретируются за 12 ч с мочой. У больных со средне-тяжелой и тяжелой почечной недостаточностью $T_{1/2}$ удлинится соответственно до 5,9 и 9,8 ч, а в терминальной стадии его концентрация в крови и $T_{1/2}$ увеличиваются в 7 раз. У лиц пожило-

го возраста, в том числе с бронхолегочной инфекцией, отмечается небольшое удлинение $T_{1/2}$ и увеличение концентрации в крови, однако не требующее коррекции дозы.

Применение. Применяют при тонзиллитах и синуситах по 100 мг 2 раза в день, а при обострении хронического бронхита и пневмонии по 200 мг 2 раза в сутки. При ХНП и величине клубочковой фильтрации от 10 до 40 мл/мин при тех же дозах препарат принимают 1 раз в сутки, а при клиренсе креатинина менее 10 мг/мл — 1 раз в 48 ч.

Цефтибутен — пероральный цефалоспорин с выраженной устойчивостью к действию β -лактамаз и высокой активностью против грамотрицательных бактерий.

Фармакодинамика. Активен в отношении грамположительных бактерий: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (за исключением пенициллиноустойчивых штаммов); грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, включая штаммы, продуцирующие β -лактамазу. Не активен в отношении *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Listeria spp.*, *Flavobacterium spp.* и *Pseudomonas spp.* Обладает низкой активностью в отношении анаэробов. Разрушается цефалоспоринозами хромосомного происхождения *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides spp.*

Фармакокинетика цефтибутена хорошо изучена как у взрослых, так и у детей. Быстро всасывается из ЖКТ. Пища замедляет всасывание. Все основные параметры фармакокинетики дозозависимые. После однократного приема 400 мг V_d — 0,21 л/кг, C_{max} достигается через 2,6 ч и составляет 15 мкг/мл, АУС — 73,7 мкг/мл/ч, $T_{1/2}$ — 2,4 ч, общий клиренс — 1,3 мл/мин/кг. Практически не кумулируется (после 7-дневного назначения в дозе 400 мг C_{max} — 17,9 мкг/мл). Связь с белками плазмы — 65%, не зависит от концентрации препарата в плазме. Легко проходит гистогематические барьеры и проникает в легочную ткань, бронхи, трахею, внутреннее ухо; 10% введенного количества превращается в транс-изомер, обладающий в 8 раз меньшей противомикробной активностью по сравнению с цис-формой. В плазме и моче преобладает цис-изомер. Выводится в течение 24 ч 95% ве-

денной дозы (в том числе 60–70% в неизменном виде): 56% — почками, 39% — с желчью. У пациентов с нарушением функции почек $T_{1/2}$ увеличивается, общий клиренс уменьшается пропорционально степени тяжести нарушения. У пожилых пациентов средние значения C_{max} , $T_{1/2}$ и АУС выше, а почечный клиренс ниже, чем у молодых.

Применение. Применяют цефтибутен внутрь, независимо от приема пищи. Взрослым — 400 мг/сут. При остром синусите, бронхите, обострении хронического бронхита, ИМП — однократно в суточной дозе. При клиренсе креатинина от 49 до 30 мл/мин — 4,5 мг/кг, или 200 мг/сут, или 400 мг с интервалом 48 ч. При клиренсе креатинина от 29 до 5 мл/мин — 2,25 мг/кг, или 100 мг/сут. Пациентам на гемодиализе (2–3 процедуры в неделю) — 400 мг в конце каждой процедуры. У детей суточная доза составляет 9 мг/кг (максимальная суточная доза — 400 мг). При фарингите, тонзиллите, остром бронхите, остром отите, ИМП суточную дозу назначают однократно. При остром энтерите — по 4,5 мг/кг 2 раза в сутки. У детей старше 12 лет и с массой тела более 45 кг — дозы для взрослых. Курс лечения — до 10 дней.

Монобактамы

Азтреонам (на настоящий момент в России не зарегистрирован) относится к монобактамным антибиотикам, стабильный к действию многих β -лактамаз, применяется только парентерально.

Фармакодинамика. По антимикробному спектру препарат действует практически на все грамотрицательные аэробы, но не активен против грамположительной флоры, т. е. по спектру активности подобен цефтазидиму. Бактерицидные свойства азтреонама, как и других β -лактамов, связаны с блокадой синтеза бактериальной клеточной стенки. Обладает выраженной резистентностью к гидролитическому действию многих β -лактамаз, образующихся грамотрицательными бактериями, в том числе некоторых разрушающих ряд цефалоспоринов.

Фармакокинетика. При внутривенном введении концентрация азтреонама в сыворотке крови прямо связана с дозой препарата. $T_{1/2}$ у здоровых лиц с нормальной функцией почек

колеблется от 1,5 до 2 ч, тотальный клиренс равен 90 мл/мин, а почечный — 56 мл/мин; V_d — 12,6 л. У лиц пожилого возраста $T_{1/2}$ несколько больше, чем у молодых. У больных с почечной недостаточностью наблюдается увеличение $T_{1/2}$, умеренное удлинение $T_{1/2}$ имеет место у больных с паренхиматозным поражением печени. Препарат накапливается в высоких концентрациях в моче: за 8 ч с мочой выделяется 60–70 % препарата, около 12 % экскретируется с фекалиями.

Азтреонам хорошо распределяется в органах и тканях, слабо проникает в молоко и околоплодную жидкость. После внутривенного или внутримышечного введения препарата в дозе 1–2 г накапливается в бактерицидной концентрации в тканях яичников (13 мг/г), миометрии (11 мкг/г), легких (22 мкг/г), печени (47 мкг/г), почках (67 мкг/г), желчном пузыре (23 мкг/г), фаллопиевых трубах (12 мкг/г), коже (25 мкг/г); в жидкостях: в желчи (39 мкг/мл), в перикардальной (33 мкг/мл), плевральной (51 мкг/мл), синовиальной (83 мкг/мл) жидкости.

При сочетанном применении азтреонама с фуросемидом, пробенецидом наблюдается повышение его концентрации в крови.

Применение. Применяется при лечении тяжелых инфекций мочевых путей, кожи и мягких тканей, нозокомиальной пневмонии, сепсисе, перитонитах, вызванных грамотрицательной флорой. Назначается от 0,5 до 2 г каждые 6–8–12 ч в зависимости от тяжести заболевания.

У больных с ХПН и пожилых лиц необходима коррекция дозы или режима введения препарата.

Побочные действия. К локальным нежелательным реакциям относят болезненность по ходу вены при введении препарата и тромбоз флебит. Системные нежелательные реакции не превышают по частоте 1,5 % и сводятся к панцитопении, поносу, связанному с дисбактериозом, к кожным проявлениям, транзиторной гиперферментемии и гипопротромбинемии.

Карбапенемы

Карбапенемы имеют структурное сходство с другими β -лактамами антибиотиками, но в отличие от них характеризуются высокой устойчивостью к действию ESBL и более широким спек-

тром активности, включая *P. aeruginosa* (кроме эртапенема) и неспорообразующие анаэробы.

В группу карбапенемов входят имипенем, меропенем и эртапенем, действующие на многие штаммы грамотрицательных бактерий, устойчивых к цефалоспорином III–IV поколения. Карбапенемы не активны в отношении MRSA и таких грамотрицательных бактерий, как *B. cepacia* и *S. maltophilia*.

Имипенем/циластатин представляет собой комбинацию имипенема с циластатином в соотношении 1:1. Циластатин является ингибитором дегидропептидазы I, образующейся в почках. При применении без циластатина имипенем разрушается этим ферментом, поэтому терапевтические концентрации препарата в моче не создаются.

Фармакодинамика. Спектр действия имипенема включает *Streptococcus spp.* (включая пневмококки), *E. faecalis*, стафилококки (кроме MRS), *Neisseria spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, анаэробы (кроме *C. difficile*).

Фармакокинетика. При парентеральном введении хорошо распределяется в организме, проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга. В печени не метаболизируется. Выводится через почки. $T_{1/2}$ 1 ч.

Показания: тяжелые инфекции, в том числе нозокомиальные, вызванные полирезистентными микроорганизмами, а также смешанной микрофлорой, включая нозокомиальную пневмонию, ИМП, интраабдоминальные и тазовые инфекции, кожи, мягких тканей, костей и суставов, сепсис, нейтропеническую лихорадку.

Применение. Взрослым препарат вводится внутривенно капельно (за 30 мин) по 0,5 г каждые 6 ч или 1 г каждые 8 ч на 100 мл 5 % глюкозы или физиологического раствора натрия хлорида; внутримышечно — по 0,5–0,75 г каждые 12 ч. Детям старше 1 мес. — 15–25 мг/кг/сут внутривенно каждые 6 ч (максимальная суточная доза — 2 г).

Меропенем по многим характеристикам близок к имипенему, включая $T_{1/2}$ (1 ч). Отличия от имипенема: более активен в отношении грамотрицательной флоры (*H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* и др.); менее активен против стафилококков и стрептококков,

не действует на *E. faecalis*; не разрушается почечной дегидропептидазой I, поэтому применяется без ее ингибитора (циластатина); не обладает противосудорожной активностью, ввиду чего используется при менингите; может вводиться как внутривенно капельно, так и струйно, но не внутримышечно.

Показания: те же, что для имипенема, плюс данный препарат может применяться для терапии инфекций ЦНС, поскольку в отличие от имипенема он не провоцирует развитие судорог.

Применение. Препарат вводится внутривенно струйно не менее чем за 5 мин или капельно за 15–30 мин. Взрослым назначают по 0,5 г каждые 6 ч или 1 г каждые 8 ч; при менингите — по 2 г каждые 8 ч. Детям старше 3 мес. назначают по 10–12 мг/кг каждые 8 ч; при менингите — по 40 мг/кг каждые 8 ч (не более 6 г/сут).

Эртапенем в отличие от меропенема и имипенема не активен в отношении синегнойной палочки, его основным преимуществом является возможность применения 1 раз в сутки. $T_{1/2}$ 4 ч. Создает высокие концентрации во многих органах и тканях. Проходит через плаценту, в грудное молоко. Выводится преимущественно через почки. Удаляется при гемодиализе.

Показания: тяжелая внебольничная пневмония, осложненные ИМП, инфекции кожи и мягких тканей; интраабдоминальные инфекции; инфекции органов малого таза.

Применение. Вводится внутривенно капельно или внутримышечно: взрослым — 1 г 1 раз в сутки. У детей не применяется. Коррекция дозы требуется только при тяжелой почечной недостаточности (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин), печеночная недостаточность не оказывает влияния на фармакокинетику.

14.2.2. Макролиды

Антибиотики класса макролидов широко используются в клинической практике более 50 лет. За это время они зарекомендовали себя как высокоэффективные и одни из наиболее безопасных антибиотиков. Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо с 1, 2 или 3 боковыми углеводородными цепями. По происхождению

макролиды подразделяют на природные, полусинтетические, кетолиды и пролекарства (табл. 14.29). В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14- (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин), 15- (азитромицин) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин). Основное клиническое значение имеет активность макролидов в отношении грамположительных кокков и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, кампилобактеры, легионеллы).

Таблица 14.29

Классификация макролидов

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
<i>Природные</i>		
Эритромицин		Спирамицин
		Джозамицин
		Мидекамицин
<i>Полусинтетические</i>		
Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат
Рокситромицин		

Фармакодинамика. Структурно различающиеся макролиды, линкозамиды и стрептограминны объединяются в группу MLS-антибиотиков, имеющих одинаковый механизм действия, заключающийся в обратимом связывании с различными доменами каталитического пептидилтрансферазного центра 50S-субъединицы рибосом. В результате этого нарушаются процессы транслокации/транспептидации и преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка, что приводит к прекращению сборки белковой молекулы. Как правило, макролиды оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать бактерицидно на бета-гемолитические стрептококки, пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии. Макролиды проявляют постантибиотический эффект в отношении грамположительных кокков. Кроме антибактериального действия, макролиды обладают иммуномодулирующей и умеренной противовоспалительной активностью.

Макролиды активны в отношении грамположительных кокков, таких как *S. pyogenes*, *S. pne-*

umoniae, *S. aureus* (кроме MRSA). В последние годы отмечено нарастание резистентности, но при этом 16-членные макролиды в некоторых случаях могут сохранять активность в отношении пневмококков и пиогенных стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным препаратам. Макролиды действуют на возбудителей коклюша и дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, анаэробы (исключая *B. fragilis*). Азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении *H. influenzae*, а кларитромицин — против *H. pylori* и атипичных микобактерий (*M. avium* и др.). Действие кларитромицина на *H. influenzae* и ряд других возбудителей усиливает его активный метаболит — 14-гидроксикларитромицин. Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении некоторых простейших (*T. gondii*, *Cryptosporidium spp.*). Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* обладают природной устойчивостью ко всем макролидам.

Широкое применение макролидов обусловило рост устойчивости к ним среди штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*. Устойчивость к макролидам формируется в основном модификацией мишени их действия вследствие выработки микроорганизмами метилазы эритромицинрезистентности и активного выведения препарата из бактериальной клетки (эффлюкс).

Под действием метилазы 14-, 15- и 16-членные макролиды, линкозамиды и стрептограмин В теряют способность связываться с рибосомами (MLS_B-фенотип), а микроорганизм приобретает высокий уровень устойчивости (более 32–64 мг/л). Данный механизм резистентности характерен для *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*. В случае резистентности, обусловленной активным выведением антибиотика из бактериальной клетки (M-фенотип), штаммы сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам, кетолидам, линкозамидам, стрептограмину В. Этот механизм характерен для *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. aureus*.

Фармакокинетика. Всасывание макролидов в ЖКТ зависит от вида препарата, лекарственной формы и приема пищи. Пища

значительно уменьшает биодоступность эритромицина, в меньшей степени — рокситромицина, азитромицина и мидекамицина, практически не влияет на биодоступность кларитромицина, спирамицина и джозамицина.

Макролиды относятся к тканевым антибиотикам, так как их концентрации в сыворотке крови значительно ниже тканевых и варьируют у различных препаратов. Наиболее высокие сывороточные концентрации отмечаются у рокситромицина, самые низкие — у азитромицина. Макролиды в различной степени связываются с белками плазмы крови. Наибольшее связывание с белками плазмы отмечается у рокситромицина (более 90%), наименьшее — у спирамицина (менее 20%). Они хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных тканях и органах (в том числе в предстательной железе), особенно при воспалении. При этом макролиды проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации. Плохо проходят через ГЭБ и гематофтальмический барьер. Проходят через плацентарный барьер и проникают в грудное молоко. Метаболизируются макролиды в печени при участии микросомной системы цитохрома P450, метаболиты выводятся преимущественно с желчью. Один из метаболитов кларитромицина обладает антимикробной активностью. Метаболиты выводятся преимущественно с желчью, почечная экскреция составляет 5–10%. T_{1/2} препаратов колеблется от 1 (мидекамицин) до 55 ч (азитромицин). При почечной недостаточности у большинства макролидов (кроме кларитромицина и рокситромицина) этот параметр не изменяется. При циррозе печени возможно значительное увеличение T_{1/2} эритромицина и джозамицина.

Побочные действия. Макролиды являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов. Нежелательные реакции в целом встречаются редко. Наиболее часты нежелательные явления со стороны ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея (чаще других их вызывает эритромицин, оказывающий прокинетиическое действие, реже всего — спирамицин и джозамицин). Также отмечается транзиторное повышение активности аминотрансфераз, холестатический гепатит, ко-

торые могут проявляться желтухой, лихорадкой, общим недомоганием, слабостью, болью в животе, тошнотой, рвотой (чаще при применении эритромицина и кларитромицина, очень редко при использовании спирамицина и джозамицина). Из редких нежелательных явлений бывают головная боль, головокружение, нарушения слуха (редко при внутривенном введении больших доз эритромицина или кларитромицина), аллергические реакции, а также удлинение интервала $Q-T$ на ЭКГ. Из местных реакций отмечены флебит и тромбоз флебит при внутривенном введении, вызванные местно-раздражающим действием (макролиды нельзя применять в концентрированном виде и струйно, они вводятся только путем медленной инфузии).

Показания. Макролидные антибиотики показаны при инфекциях верхних дыхательных путей: стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит, острый средний отит у детей (азитромицин); инфекциях нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония (включая атипичную); при коклюше, дифтерии (эритромицин в сочетании с антидифтерийной сывороткой); инфекциях кожи и мягких тканей; инфекциях, передающихся половым путем: хламидиоз, сифилис (кроме нейросифилиса), мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема; инфекциях полости рта: периодонтит, периостит; тяжелой угревой сыпи (эритромицин, азитромицин); кампилобактерном гастроэнтерите (эритромицин); токсоплазмозе (чаще спиромицин); криптоспориidioзе (спирамицин, рокситромицин). Макролиды используют для эрадикации *H. pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (кларитромицин в сочетании с амоксициллином, метронидазолом и антисекреторными препаратами), профилактики и лечения микобактериоза, вызванного *M. avium* у больных СПИДом (кларитромицин, азитромицин).

Также макролиды назначают для профилактики коклюша у лиц, контактировавших с больными (эритромицин); санации носителей менингококка (спирамицин); круглогодичной профилактики ревматизма при аллергии на пенициллин (эритромицин); профилактики эндокардита в стоматологии (азитромицин, кларитромицин);

деконтаминации кишечника перед операцией на толстой кишке (эритромицин в сочетании с канамицином).

Противопоказания. Макролиды противопоказаны при аллергической реакции на них, беременности (кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин), кормлении грудью (джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин).

Имеются данные о нежелательном влиянии кларитромицина на плод. Информация, доказывающая безопасность рокситромицина и мидекамицина для плода, отсутствует, поэтому их также не следует назначать во время беременности. Эритромицин, джозамицин и спирамицин не оказывают отрицательного действия на плод и могут назначаться беременным. Азитромицин применяется при беременности в случае крайней необходимости. Большинство макролидов проникает в грудное молоко (по азитромицину данные отсутствуют). Информация о безопасности для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, имеется только для эритромицина. Применения других макролидов женщинам, кормящим грудью, следует по возможности избегать.

Безопасность кларитромицина у детей до 6 мес. не установлена. $T_{1/2}$ рокситромицина у детей может увеличиваться до 20 ч. Каких-либо ограничений для применения макролидов у лиц пожилого возраста не существует, однако надо учитывать возможные возрастные изменения функции печени, а также повышенный риск нарушений слуха при использовании эритромицина. При понижении клиренса креатинина менее 30 мл/мин $T_{1/2}$ кларитромицина может увеличиваться до 20 ч, а его активного метаболита — до 40 ч. $T_{1/2}$ рокситромицина может возрастать до 15 ч при понижении клиренса креатинина до 10 мл/мин. В таких ситуациях может потребоваться коррекция режима дозирования этих макролидов. При тяжелых заболеваниях печени макролиды следует применять с осторожностью, поскольку может увеличиваться $T_{1/2}$ и возрастать риск их гепатотоксичности, в особенности таких препаратов, как эритромицин и джозамицин. Макролиды необходимо использовать с осторожностью при удлинении интервала $Q-T$ на ЭКГ.

Взаимодействие. Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома P450 в печени. По степени выраженности его ингибирования макролиды можно распределить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > джозамицин = мидекамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин. Макролиды ингибируют метаболизм и повышают концентрацию в крови непрямых антикоагулянтов, теофиллина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, дизопириамида, препаратов спорыньи, циклоспорина, что повышает риск развития нежелательных реакций, свойственных этим препаратам, и может потребовать коррекции режима их дозирования. Не рекомендуется сочетать макролиды (кроме спирамицина) с терфенадином, астемизолом и цизапридом ввиду опасности развития тяжелых нарушений сердечного ритма, обусловленных удлинением интервала Q–T.

Макролиды могут увеличивать биодоступность дигоксина при приеме внутрь за счет ослабления его инактивации кишечной микрофлорой. Антациды уменьшают всасывание макролидов, особенно азитромицина, в ЖКТ. Рифампицин усиливает метаболизм макролидов в печени и понижает их концентрацию в крови. Макролиды не следует сочетать с линкозамидами ввиду сходного механизма действия и возможной конкуренции. Эритромицин, особенно при внутривенном введении, способен усиливать всасывание алкоголя в ЖКТ и повышать его концентрацию в крови. Большинство макролидов следует принимать внутрь за 1 ч до или через 2 ч после еды, и лишь кларитромицин, спирамицин и джозамицин можно принимать независимо от приема пищи.

Основные характеристики макролидов приведены в табл. 14.30.

14.2.3. Линкозамиды

В группу линкозамидов входит линкомицин и клиндамицин. Клиндамицин отличается лучшей переносимостью, большей антимикробной активностью и высоким сродством к тканям. Линкозамиды обладают узким спектром антимикробной активности. Они используются при инфекциях, вызванных грамположительными аэроб-

ными микроорганизмами (стафилококки, стрептококки), неспорообразующими анаэробами.

Фармакодинамика. Линкозамиды оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами. Линкозамиды связываются с пептидилтрансферазным центром субъединицы 50S (23S) рибосом и ингибируют сборку белковой молекулы. Линкозамиды обладают клинически значимым «постантибиотическим» свойством в отношении чувствительных микроорганизмов, что, по-видимому, связано с их фиксацией в течение определенного времени в местах связывания на рибосомах. Фармакодинамический эффект линкозамидов зависит от времени поддержания концентрации выше МПК на протяжении как минимум 40–50 % временного интервала между последовательным приемом доз.

Линкозамиды обладают активностью против *Staphylococcus spp.* (в том числе против некоторых штаммов MRSA), *Streptococcus spp.*, в том числе *S. pneumoniae* и неспорообразующих анаэробов — *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *B. fragilis*. Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших — токсоплазм, пневмоцист, *P. falciparum*.

Фармакокинетика. Линкозамиды устойчивы к действию соляной кислоты желудочного сока. Прием пищи значительно уменьшает всасывание линкомицина (с 30 до 5%), однако не влияет на биодоступность клиндамицина. Более короткий по сравнению с линкомицином $T_{1/2}$ клиндамицина требует более частого его применения. Тем не менее режимы дозирования по 600 мг 3 раза в сутки и по 450 мг 4 раза в сутки являются биоэквивалентными, а следовательно, за счет повышения разовой дозы возможно сокращение кратности применения.

Линкозамиды распределяются в большинстве тканей и сред организма, за исключением СМЖ (плохо проходят через ГЭБ даже в условиях воспаления мозговых оболочек). Высокие концентрации достигаются в бронхолегочном секрете, костной ткани, желчи. Линкозамиды проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизм линкозамидов осуществляется в печени. После исходно высокой скорости

Препараты группы макролидов. Основные характеристики и особенности применения

Препарат	Лекарственная форма	F (внутри), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности
Эритромицин	Таблетки 0,1; 0,2; 0,25 и 0,5 г. Гранулы для суспензии 0,125; 0,2 и 0,4 г/5 мл. Свечи 0,05 и 0,1 г (для детей). Суспензия для приема внутрь 0,125 и 0,25 г/5 мл. Порошок для инъекций 0,05; 0,1 и 0,2 г во флаконе	30–65	1,5–2,5	<i>Внутрь (за 1 ч до еды)</i> Взрослые: по 0,25–0,5 г каждые 6 ч; при стрептококковом тонзиллофарингите — по 0,25 г каждые 8–12 ч; для профилактики ревматизма — по 0,25 г каждые 12 ч. Дети: до 1 мес. — см. разд. «Применение АМП у детей»; старше 1 мес. — 40–50 мг/кг/сут в 3–4 приема (можно применять ректально). <i>В/в</i> Взрослые: по 0,5–1 г каждые 6 ч. Дети: 30 мг/кг/сут в 2–4 введения. Перед в/в введением разовую дозу разводят как минимум в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводят в течение 45–60 мин	Прием пищи значительно уменьшает биодоступность при приеме внутрь. Частое развитие нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Клинически значимое взаимодействие с другими ЛС (теofilлин, карбамазепин, терфенадин, цизаприд, дизопирамид, цитопсорин и др.). Можно использовать при беременности и кормлении грудью
Кларитромицин	Таблетки 0,25 и 0,5 г. Таблетки замедленного высвобождения 0,5 г. Порошок для суспензии 0,125 г/5 мл. Порошок для инъекций 0,5 г во флаконе	50–55	3–7	<i>Внутрь (независимо от приема пищи)</i> Взрослые: по 0,25–0,5 г каждые 12 ч; для профилактики эндокардита — 0,5 г за 1 ч до процедуры. Дети старше 6 мес.: 15 мг/кг/сут в 2 приема; для профилактики эндокардита — 15 мг/кг за 1 ч до процедуры. <i>В/в</i> Взрослые: по 0,5 г каждые 12 ч. Перед в/в введением разовую дозу разводят как минимум в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводят в течение 45–60 мин	<i>Отличия от эритромицина:</i> – более высокая активность в отношении <i>H. pylori</i> и атипичных микобактерий – лучшая биодоступность при приеме внутрь – более высокие концентрации в тканях – наличие активного метаболита – при почечной недостаточности возможно увеличение T _{1/2} – не применяется у детей до 6 мес., при беременности и кормлении грудью
Рокситромицин	Таблетки 0,05; 0,1; 0,15 и 0,3 г	50	10–12	<i>Внутрь (за 1 ч до еды)</i> Взрослые: 0,3 г/сут в 1 или 2 приема. Дети: 5–8 мг/кг/сут в 2 приема	<i>Отличия от эритромицина:</i> – более высокая биодоступность – более высокие концентрации в крови и тканях – прием пищи не влияет на всасывание – при тяжелой почечной недостаточности возможно увеличение T _{1/2} – лучше переносится – менее вероятны лекарственные взаимодействия – не применяется при беременности и кормлении грудью

Препарат	Лекарственная форма	F (внутрь), %	T _{1/2*} , ч*	Режим дозирования	Особенности
Азитромицин	Капсулы 0,25 г. Таблетки 0,125 и 0,5 г. Порошок для суспензии 0,2 г/5 мл во флаконах 15 и 30 мл; 0,1 г/5 мл во флаконе 20 мл. Сироп 100 и 200 мг/5 мл	37	35–55	<i>Внутрь (за 1 ч до еды)</i> Взрослые: 0,5 г/сут в течение 3 дней или в 1-й день 0,5 г, во 2–5-й дни — по 0,25 г в один прием; при остром хламидийном уретрите и цервиците — 1 г однократно. Дети: 10 мг/кг/сут в течение 3 дней или в 1-й день — 10 мг/кг, во 2–5-й дни — по 5 мг/кг в один прием; при остром среднем отите — 30 мг/кг однократно или 10 мг/кг/сут в течение 3 дней	<i>Отличия от эритромицина:</i> – более активен в отношении <i>H. influenzae</i> – действует на некоторые энтеробактерии – биодоступность меньше зависит от приема пищи, но желательнее принимать на тощак – самые высокие среди макролидов концентрации в тканях, но низкие в крови – лучше переносится – прием 1 раз в сутки – возможны короткие курсы (3–5 дней) – при остром урогенитальном хламидиозе и остром среднем отите у детей может применяться однократно
Спирамицин	Таблетки 1,5 и 3 млн МЕ. Гранулы для суспензии 1,5 млн МЕ; 375 и 750 тыс. МЕ в пакетиках. Порошок лиофилизированный для инъекций 1,5 млн МЕ	10–60	6–12	<i>Внутрь (независимо от приема пищи)</i> Взрослые: 6–9 млн МЕ/сут в 2–3 приема. Дети: масса тела до 10 кг — 2–4 пакетика по 375 тыс. МЕ в сутки в 2 приема; 10–20 кг — 2–4 пакетика по 750 тыс. МЕ в сутки в 2 приема; более 20 кг — 1,5 млн МЕ/10 кг/сут в 2 приема. <i>В/в</i> Взрослые: 4,5–9 млн МЕ/сут в 3 введения. Перед в/в введением разовую дозу растворяют в 4 мл воды для инъекций, а затем добавляют 100 мл 5% раствора глюкозы; вводят в течение 1 ч	<i>Отличия от эритромицина:</i> – активен в отношении некоторых стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам – прием пищи не влияет на биодоступность – создает более высокие концентрации в тканях – лучше переносится – не установлены клинически значимые лекарственные взаимодействия – применяется при токсоплазмозе и криптоспоридиозе – детям назначается только внутрь – не применяется при кормлении грудью
Джозамицин	Таблетки 0,5 г. Суспензия 0,15 и 0,3 г/5 мл во флаконе 100 мл	НД	1,5–2,5	<i>Внутрь</i> Взрослые: по 0,5 г каждые 8 ч. При хламидиозе у беременных — по 0,75 мг каждые 8 ч в течение 7 дней. Дети: 30–50 мг/кг/сут в 3 приема	<i>Отличия от эритромицина:</i> – активен в отношении некоторых эритромицинрезистентных штаммов стрептококков и стафилококков – прием пищи не влияет на биодоступность – лучше переносится – менее вероятны лекарственные взаимодействия – не применяется при кормлении грудью

Препарат	Лекарственная форма	F (внутрь), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности
Мидека- мицин	Таблетки 0,4 г	НД	1,0–1,5	<i>Внутрь</i> (за 1 ч до еды) Взрослые и дети старше 12 лет: по 0,4 г каждые 8 ч	<i>Отличия от эритромицина:</i> – биодоступность меньше зависит от приема пищи, но желательнее принимать за 1 ч до еды – более высокие концентрации в тканях – лучше переносится – менее вероятны лекарственные взаимодействия – не применяется при беременности и кормлении грудью
Мидека- мицина ацетат	Порошок для суспензии для приема внутрь 0,175 г/5 мл во флаконе 115 мл	НД	1,0–1,5	<i>Внутрь</i> (за 1 ч до еды) Дети до 12 лет: 30–50 мг/кг/сут в 2–3 приема	<i>Отличия от мидекамицина:</i> – более активен <i>in vitro</i> – лучше всасывается в ЖКТ – создает более высокие концентрации в крови и в тканях

НД — нет данных.

* При нормальной функции почек.

гидролиза активность ферментов падает, что связано с накоплением неорганического фосфата (для клиндамицина). В результате через 4 ч в неизменном виде остается 50% клиндамицина фосфата. Подобный механизм ингибирования предотвращает быстрый гидролиз препарата в гное, где содержание фермента, высвобождаемого нейтрофилами, велико. Некоторые метаболиты линкозамидов обладают антимикробной активностью. Выводятся линкозамиды преимущественно через ЖКТ, почками экскретируется 10–30% принятой дозы. $T_{1/2}$ линкомицина составляет 4–6 ч, клиндамицина — 2,5–3 ч. При тяжелой почечной недостаточности и у пациентов с тяжелой патологией печени $T_{1/2}$ обоих препаратов может значительно увеличиваться.

Побочные действия. При использовании линкозамидов отмечаются нежелательные реакции со стороны ЖКТ: боль в животе, диарея, тошнота, рвота, а также ассоциированная с *C. difficile* диарея (псевдомембранозный колит). Чаще псевдомембранозный колит развивается при использовании клиндамицина в результате подавления неспорообразующей анаэробной микрофлоры кишечника и размножения *C. difficile*, продуцирующей токсины. В толстом кишечнике могут образовываться язвы вплоть до прободения кишечника и развития перитонита. Возможны аллергические реакции в виде сыпи, покраснения кожи, зуда. Со стороны кровеносной системы может быть нейтропения, тромбоцитопения. При быстром внутривенном введении клиндамицина возможно снижение АД вплоть до коллапса. Из местных реакций отмечают болезненность в месте внутримышечной инъекции, при внутривенном введении — тромбофлебит.

Показания. Линкозамиды показаны при инфекциях кожи и мягких тканей, костей и суставов, деструктивных и аспирационных пневмониях, абсцессе легкого, эмпиеме плевры, интраабдоминальных инфекциях, абсцессах брюшной полости, инфекциях органов малого таза, стрептококковом тонзиллофарингите, при наличии у пациента аллергии на β -лактамы антибиотики. Линкозамиды используются для терапии токсоплазмоза (в сочетании с пириметамином), хлорохинрезистентной тропической

малярии (в сочетании с хинидином). Возможно местное использование линкозамидов при бактериальном вагинозе, тяжелой угревой сыпи.

Противопоказания. Линкозамиды противопоказаны при наличии в анамнезе неспецифического язвенного колита, энтерита или колита, связанного с применением антибиотиков.

Не рекомендуется применение линкозамидов при беременности и кормлении грудью. У новорожденных клиндамицин следует применять с осторожностью, так как клиндамицина фосфат для инъекций содержит бензиловый спирт, с которым связывают развитие синдрома фатальной асфиксии у новорожденных.

При жалобах пациентов на жидкий стул с примесью крови необходимо отменить линкозамиды, назначить препараты, активные против *C. difficile* (метронидазол или ванкомицин).

Взаимодействие. Линкозамиды нельзя одновременно использовать с опиоидными анальгетиками, так как повышается риск угнетения дыхания вплоть до апноэ.

Каолин- и аттапульгитсодержащие противодиарейные препараты уменьшают всасывание линкозамидов в ЖКТ, поэтому между приемами этих препаратов необходим интервал 3–4 ч.

При одновременном использовании линкозамидов с ингаляционными наркотическими средствами или миорелаксантами возможно усиление нервно-мышечной блокады, в результате чего может развиваться мышечная слабость, угнетение или остановка дыхания.

Отмечен антагонизм при одновременном использовании линкозамидов с макролидами или хлорамфениколом.

Основные характеристики линкозамидов приведены в табл. 14.31.

14.2.4. Гликопептиды

В настоящее время из гликопептидных антибиотиков клинически применяются два препарата — ванкомицин и тейкопланин, причем последний на территории РФ практически не используется. На различных стадиях разработки находится несколько новых представителей этого класса. Основное значение гликопептиды имеют при лечении инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными микро-

Таблица 14.31

Препараты группы линкозамидов. Основные характеристики и особенности применения

Препарат	Лекарственная форма	F (внутри), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности
Линкомицин	Капсулы 0,25 и 0,5 г. Порошок для инъекций 0,5 г. Раствор для инъекций 30% в ампулах 1 мл	30 (натощак) 5 (после еды)	4–6	<i>Внутрь (за 1 ч до еды)</i> Взрослые: по 0,5 г каждые 6–8 ч. Дети: 30–60 мг/кг/сут в 3–4 приема	Прием пищи значительно уменьшает биодоступность при приеме внутрь
				<i>Парентерально</i> Взрослые: по 0,6–1,2 г каждые 12 ч. Дети: 10–20 мг/кг/сут в 2 введения	
Клиндамицин	Капсулы 0,075; 0,15 и 0,3 г. Гранулы для сиропа 0,075 г/5 мл. Раствор для инъекций 0,15 г/мл в ампулах по 2, 4 и 6 мл. Крем вагинальный 2%. Гель для наружного применения 1%	90	2,5–3	<i>Внутрь (независимо от приема пищи)</i> Взрослые: по 0,15–0,6 г каждые 6 ч. Дети: 10–25 мг/кг/сут (но не более 2 г) в 3–4 приема	<i>Отличия от линкомицина:</i> – более активен <i>in vitro</i> – лучше всасывается в ЖКТ – биодоступность при приеме внутрь не зависит от приема пищи – описаны более частые случаи развития псевдомембранозного колита
				<i>Парентерально</i> Взрослые: по 0,3–0,6 г каждые 6 ч или 0,9 г каждые 8 ч. Дети: старше 1 мес. — 10–40 мг/кг/сут (но не более 3 г) в 3–4 введения	
				<i>Местно</i> Интравагинально на ночь 5 г крема (с помощью аппликатора) в течение 3–7 дней. Гель наносят на пораженные участки кожи 2 раза в сутки	

* При нормальной функции почек и печени.

организмами, такими как MRSA, MRSE, энтерококки, *C. difficile*.

Фармакодинамика. Гликопептиды ингибируют синтез клеточной стенки бактерий за счет связывания D-Ala-D-Ala-мономеров пептидогликана. Оказывают медленное бактерицидное действие, а в отношении энтерококков, некоторых стрептококков действуют бактериостатически.

Гликопептиды активны в отношении практически всех грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов, включая стафилококки (в том числе MRSA, MRSE), стрептококки, пневмококки (в том числе резистентные к пенициллину), энтерококки, листерии, коринебактерии, пептострептококки, пептококки, клостридии (включая *C. difficile*). Грамотрицательные микроорганизмы не чувствительны к гликопептидам.

С 1980-х годов во многих развитых странах отмечено распространение ванкомицинрети-

стентных штаммов энтерококков. С середины 1990-х годов в ряде стран зарегистрировано выделение штаммов *S. aureus* со сниженной чувствительностью к гликопептидам. Применение гликопептидов при глубоких инфекциях, вызванных такими штаммами, может быть неэффективным.

Для энтерококков характерно более быстрое развитие резистентности к ванкомицину: в настоящее время в ОРИТ в США уровень резистентности *E. faecium* к ванкомицину составляет около 10% и более.

Фармакокинетика. Гликопептиды практически не всасываются при приеме внутрь. Биодоступность тейкопланина при внутримышечном введении составляет около 90%.

Гликопептиды не метаболизируются, выводятся почками в неизменном виде, поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция доз. Препараты не удаляются при гемодиализе.

$T_{1/2}$ ванкомицина при нормальной функции почек составляет 6–8 ч, тейкопланина — от 40 до 70 ч. Длительный $T_{1/2}$ тейкопланина дает возможность назначать его 1 раз в сутки.

Показания: инфекции, вызванные MRSA, MRSE; стафилококковые инфекции при аллергии к β -лактамам; тяжелые инфекции, вызванные *Enterococcus spp.*, *C. jeikeium*, *B. cereus*, *F. meningosepticum*; инфекционный эндокардит, вызванный зелеными стрептококками и *S. bovis*, при аллергии к β -лактамам; инфекционный эндокардит, вызванный *E. faecalis* (в комбинации с гентамицином); менингит, вызванный *S. pneumoniae*, резистентным к пенициллинам; эмпирическая терапия угрожающих жизни инфекций при подозрении на стафилококковую этиологию; катетер-ассоциированный сепсис; нейтропеническая лихорадка (при неэффективности стартовой терапии); антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная *C. difficile* (внутрь).

Взаимодействие. При одновременном применении ванкомицина и местных анестетиков увеличивается риск развития гиперемии и других симптомов гистаминовой реакции. Аминогликозиды, амфотерицин В, полимиксин В, циклоспорин, петлевые диуретики увеличивают риск нейротоксических эффектов гликопептидов. Аминогликозиды и этакриновая кислота повышают риск ототоксического действия гликопептидов.

14.2.5. Аминогликозиды

Аминогликозиды являются одним из классов антибиотиков, который давно используется в клинической практике. Первый аминогликозид — стрептомицин — был получен в 1944 г. Все аминогликозиды состоят из двух или более аминсахаров, соединенных гликозидными мостиками с гексозным кольцом, находящимся обычно в центральном положении. Этот гексоз, или аминоциклитол, является стрептидином (у стрептомицина) или 2-дезоксистрептамином (у всех других аминогликозидов). Все эти соединения имеют полное название «аминогликозидные аминоциклитолы», хотя наиболее часто используется термин «аминогликозид». По сути аминоциклитолом является только спектиномицин, так как в его молекуле нет аминсахаров.

В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов (табл. 14.32).

Таблица 14.32

Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
Канамицин	Нетилмицин	

Фармакодинамика. Аминогликозиды являются бактерицидными антибиотиками. Механизм действия аминогликозидов уникален. Эти антибиотики обладают выраженной бактерицидной активностью, т. е. вызывают гибель бактериальной клетки за счет блокирования синтеза белка и снижения точности трансляции матричной РНК на рибосоме. Основное место действия аминогликозидов внутри клетки — 30S-субъединица рибосомы, которая состоит из 21 белка и одной 16S-молекулы РНК. Различные аминогликозиды могут связываться с разными белками рибосомы, что обуславливает их действие. Аминогликозиды нарушают нормальный цикл функционирования рибосом, в частности инициацию синтеза белка, приводя к аккумуляции патологического комплекса инициации или «стрептомициновых моносом». Другой эффект аминогликозидов состоит в их способности индуцировать ошибочное считывание с матричной РНК. И в этом случае другие аминокислоты ошибочно встраиваются в растущую полипептидную цепь. Аминогликозиды отличаются своей способностью обуславливать ошибочное считывание, которая преимущественно зависит от различной аффинности к специфичным рибосомным белкам.

В настоящее время хорошо изучены механизмы, с помощью которых формируется устойчивость к аминогликозидам. Первый — изменение мишени, на которую действуют аминогликозиды. Второй — снижение проницаемости клеточной оболочки, в результате чего резко снижается или полностью нарушается способность аминогликозидов проникать внутрь бактериальной клетки. Третий, наиболее распространенный механизм резистентности к аминогликозидам — модификация этих антибиотиков специфическими фер-

ментами, продуцируемыми микроорганизмами, в результате чего видоизмененные аминогликозиды не могут связаться со своей мишенью. Важно четко представлять, каким образом формируется резистентность к аминогликозидам, так как для одних бактериальных возбудителей характерна перекрестная устойчивость ко всем представителям аминогликозидных антибиотиков, в отношении других бактерий возможно формирование дифференцированной резистентности.

Аминогликозиды обладают потенциальной нефротоксичностью, ототоксичностью и могут вызывать нервно-мышечную блокаду. Наибольшая токсичность у аминогликозидов I поколения. Наименее выраженную ото- и нефротоксичность имеет нетилмицин. Важно, что учет факторов риска, однократное введение всей суточной дозы, короткие курсы терапии и терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) могут уменьшить степень нежелательных реакций.

Несмотря на появление новых антибактериальных препаратов, они незаменимы при лечении ряда инфекций. Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также инфекционного эндокардита. Стрептомицин используют при лечении туберкулеза и особо опасных инфекций. Неомицин как наиболее токсичный среди аминогликозидов применяется только внутрь и местно.

Стрептомицин обладает выраженной активностью против *M. tuberculosis*, в то время как амикацин более активен против *M. avium* и других атипичных микобактерий. Стрептомицин является препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных *Yersinia pestis*, а стрептомицин и гентамицин с успехом применяют для лечения инфекций, вызванных *Francisella tularensis*.

Антибактериальная активность гентамицина, тобрамицина, нетилмицина и амикацина направлена в основном против аэробных грамотрицательных бактерий. Они не активны против *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.* и других анаэробных бактерий, а также факультативных анаэробов, находящихся в анаэробных условиях. Аминогликозиды не активны против таких возбудителей,

как *S. maltophilia*, *B. cepacia*. Хотя аминогликозиды обладают активностью *in vitro* против гемфильной палочки и легионелл, клиническая эффективность при лечении аминогликозидами этих инфекций получена не была. Их активность против грамположительных микроорганизмов ограничена. *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* обладают природной резистентностью к аминогликозидам. Гентамицин, например, добавляют в чашки с кровяным агаром для подавления роста сопутствующей микрофлоры и облегчения выделения этих микроорганизмов из мокроты и фарингеального секрета. Стрептомицин и гентамицин обладают активностью против чувствительных штаммов энтерококков и стрептококков в высоких концентрациях, причем клиническая эффективность достигается при использовании комбинации с пенициллинами. Результат такой комбинации — более быстрый бактерицидный эффект, чем при использовании каждого препарата отдельно. Гентамицин и тобрамицин обладают активностью *in vitro* в отношении более 90% штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*. Однако они не должны использоваться в виде монотерапии для лечения тяжелых стафилококковых инфекций. Это обусловлено рядом причин: 1) быстро развивающейся приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией модифицирующих ферментов, гены которых располагаются на конъюгатных плазмидах; 2) отсутствием доказательных данных о клинической эффективности аминогликозидов в лечении тяжелых инфекций, вызванных стафилококками; 3) особенностями фармакокинетики этой группы препаратов; 4) достаточно высокой токсичностью. Из всех аминогликозидов наибольшей активностью против *S. aureus* обладает арбекацин, к которому чувствительны гентамицин- и метициллинрезистентные штаммы.

Аминогликозиды отличаются по своей активности против аэробных грамотрицательных микроорганизмов. К чувствительным принято относить те микроорганизмы, которые подавляются концентрацией, достижимой в сыворотке крови при использовании терапевтических концентраций. Для гентамицина, тобрамицина и нетилмицина максимальная (пиковая) концентрация должна находиться в диапазоне от

4 до 8 мкг/мл, для амикацина и канамицина — от 8 до 16 мкг/мл. Гентамицин и тобрамицин имеют практически одинаковую активность против грамотрицательных бактерий, однако тобрамицин может проявлять более выраженную активность в отношении «диких» штаммов *P. aeruginosa* и *Proteus spp.* Большинство гентамицинрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий также устойчиво к тобрамицину за счет продукции аминогликозидмодифицирующих ферментов. В российских стационарах резистентность к гентамицину и тобрамицину среди нозокомиальных возбудителей достигает значительных цифр. Уровень резистентности может существенно варьировать в отдельных стационарах и даже в различных отделениях в одном и том же стационаре. Амикацин и, в некоторых случаях, нетилмицин сохраняют свою активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов, устойчивых к гентамицину, что объясняется типами аминогликозидмодифицирующих ферментов, продуцируемых бактериями. Эти аминогликозиды имеют широкий спектр активности и являются ценными препаратами для лечения нозокомиальных инфекций.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. При приеме внутрь аминогликозиды практически не всасываются, поэтому применяются парентерально (кроме неомицина). После внутримышечного введения всасываются быстро и полностью. Максимальные (пиковые) концентрации развиваются через 30 мин после окончания внутривенной инфузии и через 0,5–1,5 ч после внутримышечного введения. Аминогликозиды не метаболизируются. Пиковые концентрации аминогликозидов варьируют у разных пациентов, поскольку зависят от объема распределения. Объем распределения, в свою очередь, зависит от массы тела, объема жидкости и жировой ткани, состояния пациента. Например, у пациентов с обширными ожогами, асцитом объем распределения аминогликозидов повышен. Наоборот, при дегидратации или мышечной дистрофии он уменьшается.

Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкость. Способны

создавать высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: печень, легкие, почки (где они накапливаются в корковом веществе). Низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Аминогликозиды плохо проходят через ГЭБ. При воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. У новорожденных в ликворе достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых.

Выводятся аминогликозиды почками путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче. Скорость экскреции зависит от возраста, функции почек и сопутствующей патологии. У пациентов с лихорадкой она может увеличиваться, при снижении функции почек — значительно замедляется. У пожилых лиц в результате возрастного снижения клубочковой фильтрации экскреция также может замедляться. $T_{1/2}$ всех аминогликозидов у взрослых с нормальной функцией почек составляет 2–4 ч, у новорожденных — 5–8 ч, у детей — 2,5–4 ч. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ может возрастать до 70 ч и более.

Фармакокинетические параметры аминогликозидов приведены в табл. 14.33.

Таблица 14.33

Фармакокинетические параметры аминогликозидов

Препарат	$T_{1/2}$, ч	Связь с белками, %	Время достижения C_{max} , ч	Выведение с мочой, %
Стрептомицин	2,5	30	0,5–2	30–90
Канамицин	3	0	1	85–95
Гентамицин	2–3	< 10	0,5–1	70
Тобрамицин	2–3	< 10	0,5–1,5	70–80
Нетилмицин	2–2,5	< 10	0,5–1	80
Амикацин	2–3	< 10	0,5	85–95

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. Аминогликозиды обладают потенциальной нефротоксичностью, ототоксичностью и могут вызывать нервно-мышечную блокаду. Однако учет факторов риска, однократное введение всей суточной дозы и короткие курсы терапии могут уменьшить степень проявления нежелательных реакций.

Нефротоксический эффект может проявляться значительным увеличением или умень-

шением частоты мочеиспускания или количества мочи, повышенным чувством жажды, снижением клубочковой фильтрации и повышением уровня креатинина в сыворотке крови. Факторы риска: исходные нарушения функции почек, пожилой возраст, высокие дозы, длительные курсы терапии, одновременное применение других нефротоксичных препаратов (амфотерицин В, полимиксин В, ванкомицин, петлевые диуретики, циклоспорин). Меры контроля: повторные клинические анализы мочи, определение креатинина сыворотки крови и расчет клубочковой фильтрации каждые 3 дня (при снижении этого показателя на каждые 50% аминогликозид следует отменить).

Ототоксичность проявляется снижением слуха, шумом, звоном или ощущением заложенности в ушах. Факторы риска: пожилой возраст, исходные нарушения слуха, использование высоких доз, длительные курсы лечения, одновременное назначение других ототоксичных препаратов. Меры профилактики: контроль слуховой функции, включая проведение аудиометрии.

Вестибулотоксичность проявляется нарушением координации движений, головокружением. Факторы риска: пожилой возраст, исходные вестибулярные расстройства, использование высоких доз, длительные курсы терапии. Меры профилактики: контроль функции вестибулярного аппарата, включая проведение специальных проб.

Нервно-мышечная блокада проявляется угнетением дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц. Факторы риска: исходные неврологические заболевания (паркинсонизм, миастения), ботулизм, одновременное применение миорелаксантов, нарушение функции почек. Меры помощи: внутривенное введение кальция хлорида или антихолинэстеразных препаратов.

Со стороны нервной системы возможны головная боль, общая слабость, сонливость, подергивание мышц, парестезии, судороги; при использовании стрептомицина возможно появление ощущения жжения, онемения или парестезий в области лица и полости рта.

Редко отмечаются аллергические реакции и флебит при внутривенном введении.

Показания. Аминогликозиды показаны для терапии специфических инфекций: чумы

(стрептомицин), туляремии (стрептомицин, гентамицин), бруцеллеза (стрептомицин), туберкулеза (стрептомицин, канамицин).

Эмпирическая терапия аминогликозидами проводится (как правило, в сочетании с β -лактамами, гликопептидами или антианаэробными препаратами, в зависимости от предполагаемых возбудителей) при сепсисе неясной этиологии, инфекционном эндокардите, посттравматических или послеоперационных менингитах, лихорадке у пациентов с нейтропенией, нозокомиальной пневмонии (включая вентилятор-ассоциированную), пиелонефрите, интраабдоминальных инфекциях, инфекциях органов малого таза, послеоперационных или посттравматических остеомиелитах, септическом артрите. Выбор аминогликозида для эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций должен осуществляться с учетом локальных данных о резистентности возбудителей в стационаре.

Антибиотикопрофилактика. Канамицин применяют для деконтаминации кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке в сочетании с эритромицином.

Аминогликозиды нельзя использовать для терапии внебольничной пневмонии как в амбулаторных, так и стационарных условиях. Это связано с отсутствием активности данной группы антибиотиков в отношении основного возбудителя — пневмококка. При терапии нозокомиальной пневмонии аминогликозиды назначают парентерально. Эндотрахеальное введение аминогликозидов ввиду непредсказуемой фармакокинетики не приводит к повышению клинической эффективности. Используется такой путь введения при инфекции легких у пациентов с муковисцидозом.

Ошибочным является назначение аминогликозидов для терапии шигеллезов и сальмонеллезов (как внутрь, так и парентерально), поскольку они клинически неэффективны при внутриклеточной локализации возбудителей.

Аминогликозиды не рекомендуется использовать для монотерапии стафилококковых инфекций, так как существуют другие эффективные, но менее токсичные антистафилококковые препараты.

Аминогликозиды не следует применять для терапии неосложненных ИМП, за исключением случаев, когда возбудитель устойчив к другим, менее токсичным антибиотикам.

Аминогликозиды не следует использовать для местного применения при лечении инфекций кожи ввиду быстрого формирования резистентности у микроорганизмов.

Необходимо избегать использования аминогликозидов для проточного дренирования и ирригации брюшной полости из-за их выраженной токсичности.

Режим дозирования. У взрослых пациентов могут применяться два режима парентерального применения аминогликозидов: традиционный, когда их вводят 2–3 раза в сутки (например, стрептомицин, канамицин и амикацин — 2 раза, гентамицин, тобрамицин и нетилмицин — 2–3 раза), и однократное введение всей суточной дозы.

Однократное введение всей суточной дозы аминогликозида позволяет оптимизировать терапию препаратами данной группы. Многочисленные клинические испытания показали, что эффективность лечения при однократном режиме назначения аминогликозидов такая же, как при традиционном, а нефротоксичность выражена в меньшей степени. К тому же при однократном введении суточной дозы снижаются экономические затраты. Однако такой режим назначения аминогликозидов не должен использоваться при лечении инфекционного эндокардита. На выбор дозы аминогликозидов оказывают влияние такие факторы, как масса тела пациента, локализация и тяжесть инфекции, функция почек.

При парентеральном введении дозы всех аминогликозидов должны рассчитываться на килограмм массы тела. Учитывая, что аминогликозиды плохо распределяются в жировой ткани, у пациентов с массой тела, превышающей идеальную более чем на 25%, должна быть проведена коррекция дозы. При этом рассчитанную на фактическую массу тела суточную дозу следует эмпирически снизить на 25%. В то же время у истощенных пациентов дозу увеличивают на 25%.

При менингите, сепсисе, пневмонии и других тяжелых инфекциях назначают максимальные

дозы аминогликозидов, при ИМП — минимальные или средние дозы. Максимальные дозы не следует назначать пожилым лицам. У пациентов с почечной недостаточностью дозы аминогликозидов обязательно должны снижаться. Это достигается либо уменьшением разовой дозы, либо увеличением интервала между введениями.

Поскольку фармакокинетика аминогликозидов нестабильна и зависит от целого ряда причин, для достижения максимального клинического эффекта при одновременном снижении риска нежелательных реакций проводят терапевтический лекарственный мониторинг. При этом определяют пиковые и остаточные концентрации аминогликозидов в сыворотке крови. Пиковые концентрации (через 60 мин после внутримышечного или через 15–30 мин после окончания внутривенного введения), от которых зависит эффективность терапии, при обычном режиме дозирования должны составлять для гентамицина, тобрамицина и нетилмицина не менее 6–10 мкг/мл, для канамицина и амикацина — не менее 20–30 мкг/мл. Остаточные концентрации (перед очередным введением), которые свидетельствуют о степени кумуляции аминогликозидов и позволяют контролировать безопасность терапии, для гентамицина, тобрамицина и нетилмицина должны быть менее 2 мкг/мл, для канамицина и амикацина — менее 10 мкг/мл. Терапевтический лекарственный мониторинг прежде всего необходим у пациентов с тяжелыми инфекциями и при наличии других факторов риска токсического действия аминогликозидов. При назначении суточной дозы в виде однократного введения обычно контролируют остаточную концентрацию аминогликозидов.

Основные характеристики аминогликозидов приведены в табл. 14.34.

Аминогликозиды проходят через плаценту и могут оказывать нефротоксическое действие на плод. Имеются сообщения о развитии необратимой двусторонней врожденной глухоты у детей, матери которых получали аминогликозиды (стрептомицин, тобрамицин) во время беременности. Применение у беременных возможно только по жизненным показаниям. В грудное молоко аминогликозиды проникают в низких концентрациях. Неомицин противопоказан жен-

Препараты группы аминогликозидов. Основные характеристики и особенности применения

Препарат	Лекарственная форма	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности
Стрептомицин	Порошок для инъекций 0,25; 0,5; 1 и 2 г. Раствор для инъекций 0,1, 0,2 и 0,5 г	Для всех препаратов: взрослые — 2–4 ч, дети — 2,5–4 ч, новорожденные — 5–8 ч	<i>Парентерально</i> Взрослые и дети: 15 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в 1–2 введения. При туберкулезе: взрослые — 1 г/сут в/м (пациентам старше 40 лет — 0,75 г/сут) в 1 введение, 2 раза в неделю; дети — 20 мг/кг/сут в 1 введение, 2 раза в неделю	Более выражена ото- и вестибулотоксичность. Показания: туберкулез (препарат первого ряда), инфекционный эндокардит, бруцеллез, туляремия, чума, раневая инфекция после укуса крысы
Канамидин	Таблетки 0,125 и 0,25 г. Порошок для инъекций 0,5 и 1 г. Раствор для инъекций 5% во флаконах 10 и 5 мл		<i>Внутрь</i> Взрослые: 8–12 г/сут в 4 приема. <i>Парентерально</i> Взрослые и дети: 15 мг/кг/сут в 1–2 введения	Устаревший аминогликозид. Высокая ото- и нефротоксичность. Сохраняет свое значение как противотуберкулезный препарат второго ряда. Применяется для деконтаминации кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (в сочетании с эритромицином)
Гентамицин	Раствор для инъекций 0,01; 0,02; 0,04 и 0,06 г/мл в ампулах. Глазные капли 0,3% во флаконе по 10 мл		<i>Парентерально</i> Взрослые и дети старше 1 мес.: 3–5 мг/кг/сут в 1–2 введения. Новорожденные: см. разд. «Применение АМП у детей». <i>Местно</i> Закапывают по 1–2 капли в пораженный глаз 3–4 раза в сутки	Основной аминогликозид II поколения. <i>Отличия от аминогликозидов I поколения:</i> – активен в отношении <i>P. aeruginosa</i> (но в настоящее время многие штаммы резистентны) – не действует на <i>M. tuberculosis</i> – по сравнению со стрептомицином более нефротоксичен, но менее ото- и вестибулотоксичен При эмпирическом лечении нозокомиальных инфекций следует учитывать региональные данные о резистентности микрофлоры
Тобрамицин	Раствор для инъекций 0,01 и 0,04 г/мл в ампулах. Порошок для инъекций 0,08 г. Глазные капли 0,3% во флаконе 5 мл. Глазная мазь 0,3% в тубе 3,5 г		<i>Парентерально</i> Взрослые и дети: 3–5 мг/кг/сут в 1–2 введения. Новорожденные: см. разд. «Применение АМП у детей». <i>Местно</i> Закапывают по 1–2 капли в пораженный глаз 3–4 раза в сутки. Глазную мазь закладывают в пораженный глаз 3–4 раза в сутки	<i>Отличия от гентамицина:</i> – более активен в отношении <i>P. aeruginosa</i> , не имеющих механизмов резистентности – не действует на энтерококки – несколько менее нефротоксичен
Нетилмицин	Раствор для инъекций 0,01 и 0,025 г/мл во флаконе		<i>Парентерально</i> Взрослые, дети и новорожденные: 4–7,5 мг/кг/сут в 1–2 введения	<i>Отличия от гентамицина:</i> – активен в отношении некоторых нозокомиальных гентамицинрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий – не действует на энтерококки – обладает меньшей ото- и нефротоксичностью

Препарат	Лекарственная форма	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности
Амикацин	Раствор для инъекций 0,1, 0,25 и 0,5 г в ампулах 2 мл. Порошок для инъекций 0,1, 0,25 и 0,5 г. Раствор для инъекций 1 г во флаконе 4 мл		<i>Парентерально</i> Взрослые и дети: 15–20 мг/кг/сут в 1–2 введения	Аминогликозид III поколения. Активен в отношении многих нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий (включая <i>P. aeruginosa</i>), резистентных к гентамицину и нетипилмицину, поэтому из аминогликозидов наиболее предпочтительны для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций. Существуют штаммы грамотрицательных бактерий, резистентные к амикацину при сохранении чувствительности к гентамицину. При выборе аминогликозида для эмпирической антибактериальной терапии следует учитывать региональные данные о резистентности. Активен в отношении <i>M. tuberculosis</i> (является противотуберкулезным препаратом второго ряда) и некоторых атипичных микобактерий. Не действует на энтерококки. По сравнению с гентамицином менее нефротоксичен, но несколько более ототоксичен
<i>Комбинированные препараты</i>				
Гентамицин/бетагемезон	Глазные/ушные капли 5 мг + 1 мг в 1 мл во флаконе 5 мл. Глазная мазь 5 мг + 1 мг в 1 г в тубе 5 г	НД	<i>Местно</i> Глазные/ушные капли закапывают по 1–2 капли в пораженный глаз 3–4 раза в сутки, в пораженное ухо — по 3–4 капли 2–4 раза в сутки. Глазную мазь закладывают в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 3–4 раза в сутки	<i>Показания:</i> бактериальные инфекции глаз и наружного слухового прохода с выраженным воспалительным компонентом
Гентамицин/дексаметазон	Глазные капли 5 мг + 1 мг в 1 мл во флаконе 5 мл. Глазная мазь 5 мг + 1 мг в 1 г в тубе 2,5 г	НД	<i>Местно</i> Глазные капли закапывают по 1–2 капли в пораженный глаз 3–4 раза в сутки. Глазную мазь закладывают в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 3–4 раза в сутки	<i>Показания:</i> бактериальные инфекции глаз с выраженным воспалительным компонентом
Тобрамицин/дексаметазон	Глазная мазь 3 мг + 1 мг в 1 г в тубе 3,5 г	НД	<i>Местно</i> Закладывают в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 3–4 раза в сутки	То же
Неомицин/полимиксин В/дексаметазон	Глазные/ушные капли 3,5 мг + 6 тыс. ЕД/1 мг в 1 мл во флаконе 5 мл. Глазная мазь 3,5 мг + 6 тыс. ЕД + 1 мг в 1 г в тубе 3,5 г	—	<i>Местно</i> Глазную мазь закладывают за веко 3–4 раза в сутки. Глазные капли закапывают по 1–2 капли 4–6 раз в сутки, в острой стадии — по 2 капли каждые 1–2 ч; ушные капли закладывают по 1–5 капель взрослым, по 1–2 капли детям 2 раза в сутки	<i>Показания:</i> – в офтальмологии — бактериальные инфекции глаз с выраженным воспалительным или аллергическим компонентом – в оториноларингологии — наружный отит

* При нормальной функции почек.

щинам, кормящим грудью, так как отсутствуют данные о безопасности его использования в этот период. Другие аминогликозиды следует применять с осторожностью.

При использовании повышенных доз у грудных детей отмечалось угнетение ЦНС, проявлявшееся ступором, вялостью, глубоким угнетением дыхания или комой. Следует соблюдать осторожность при использовании аминогликозидов у недоношенных и новорожденных. В результате пониженной функции почек у них отмечается более длительный $T_{1/2}$, что может привести к накоплению и токсическому действию аминогликозидов.

У пожилых пациентов аминогликозиды следует использовать только при невозможности применения менее токсичных антибиотиков. Аминогликозиды необходимо дозировать в соответствии с возрастом, массой тела и функцией почек. Не следует назначать максимальные дозы. У лиц пожилого возраста даже при нормальной функции почек возможно нарушение слуха, поэтому необходим соответствующий контроль, включая проведение аудиометрии.

Поскольку аминогликозиды выводятся из организма почками в неизменном виде, при почечной недостаточности наблюдается значительное увеличение их $T_{1/2}$. Необходимо рассчитывать дозы с учетом снижения клиренса креатинина и по возможности проводить ТЛМ.

При паркинсонизме, миастении и ботулизме возрастает риск развития тяжелой нервно-мышечной блокады (для купирования применяют кальция хлорид внутривенно или антихолинэстеразные препараты). При поражении VIII пары черепно-мозговых нервов могут развиваться слуховые и вестибулярные расстройства. Необходим соответствующий контроль.

14.2.6. Тетрациклины и некоторые другие антибиотики

Антибиотики тетрациклиновой группы имеют общий механизм действия, антимикробный широкий спектр активности, полную перекрестную устойчивость. Тетрациклины активны в отношении всей грамположительной флоры, грамотрицательных кокков, кишечной палочки и ряда других энтеробактерий. К ним высокочувстви-

тельны возбудители трахомы, пситтакоза, венерической гранулемы: спирохеты, лептоспирсы, актиномицеты. Приобретенная устойчивость часто отмечается практически у всех природно-чувствительных микроорганизмов. Синегнойная палочка, *S. marcescens*, большинство грибов и бактериоидов устойчивы. Для данной группы препаратов характерно действие на внутриклеточно расположенные микроорганизмы.

Тетрациклин и *окситетрациклин* обладают сходством в фармакокинетике (табл. 14.35). В присутствии одновалентных катионов их активность повышается, но двух- и трехвалентные металлы (железо, алюминий, медь, магний, никель, кальций и т. д.), а также некоторые компоненты молочных и других продуктов образуют с этими антибиотиками нерастворимые или плохо растворимые в воде комплексы, которые снижают активность препаратов, поэтому многие тетрациклины не рекомендуют принимать с пищей. Препараты принимают внутрь натощак в дозе 0,25–0,5 г.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Тетрациклины хорошо проникают в ткани и жидкости организма. В плевральной жидкости выявляется 25–75%, в асцитической — 50–100% антибиотика от его уровня в крови; в печени, почках, селезенке, легких содержание тетрациклинов (до 20 мкг/мл) выше, чем в крови (1,5 мкг/мл): они накапливаются в воспаленной и опухолевой тканях. В виде комплекса с кальцием тетрациклины могут откладываться в костной ткани, особенно молодой профилирующей, дентине, эмали молочных зубов. Эти препараты концентрируются в желчи, где их в 5–10 раз больше, чем в крови, в слизистой оболочке ЖКТ. При нарушении функции печени их концентрация в печени и желчи снижается, а в крови повышается (в таких случаях суточная доза не должна быть больше 1 г). Тетрациклины плохо проникают через ГЭБ, выводятся почками путем клубочковой фильтрации: после приема внутрь — в количестве 10–25%, после внутривенного введения — 20–70%. С калом выводится в неизменном виде 20–50% принятого количества. При почечной недостаточности и другой патологии применение их ограничено из-за опасности кумуляции и развития побочных эффектов (доза должна составлять 25–30% от разовой).

Таблица 14.35

Фармакокинетика тетрациклинов

Препарат	T _{1/2} , ч	Vd, л/кг	Всасывание, %	Связывание с белками крови, %	Почечный клиренс, мл/мин	Выведение с мочой, %	Способ введения
Тетрациклин	6–10	1,3–1,6	77–80	50–60	50–100	37	Внутрь
Морфоциклин	6–10	0,8	–	30–45	49–70	90	Внутривенно
Ролитетрациклин	?	?	?	?	?	48 (40–60)	Внутривенно
Хлортетрациклин	?	0,9–1,5	25–30	60–70	32–42	60–70	Внутрь
Окситетрациклин	9–10	0,9–1,9	58	58	86–99	10–35	Внутрь
Метациклин	7–14	1,0	88	80–90	29	30	Внутрь
Доксициклин	16–24	17 (55)*	95	60–80	13–33	22–42	Внутрь
Миноциклин	12–16	9,5 (115)*	95	75	1,5–9	3–11	Внутрь

Примечание: «–» — не всасывается; ? — данные отсутствуют.

* Данные из различных источников.

Показания. Тетрациклины могут применяться при хламидийных, микоплазменных инфекциях, болезни Лайма, возвратном тифе, риккетсиозах, бруцеллезе, лептоспирозе, сибирской язве, чуме, туляремии, холере, иерсиниозах, раневой инфекции после укусов животных, сифилисе (при аллергии к пенициллину), паховой гранулеме, венерической лимфогранулеме, актиномикозе, бациллярном ангиоматозе; тропической малярии. В большинстве клинических ситуаций тетрациклины не являются препаратами первого выбора.

Фузидовая кислота (ФК) по химической структуре является тетрациклическим тритерпеноидом. Она продуцируется грибами *Fusidium coccineum* и является единственным используемым в клинической практике представителем класса фузиданов.

ФК была впервые выделена в 1960 г. специалистами компании Leo Laboratories (Дания). С 1962 г. она применяется в лечении как системных, так и поверхностных стафилококковых инфекций.

Широкое распространение MRS в последние годы вновь привлекло внимание клиницистов к данному препарату. Предприняты также попытки создания новых структурных аналогов ФК, однако ни один из них клинически не применяется.

Основным производным ФК, используемым в клинической практике, является ее натриевая соль — C₃₁H₄₇NaO₆ (молекулярная масса —

538,7 Да), которая отличается от ФК хорошей растворимостью в воде, что позволяет использовать ее для внутривенного введения.

Фармакодинамика. Антибактериальный эффект ФК основан на ингибировании синтеза бактериальных белков посредством взаимодействия с фактором элонгации G-белком, жизненно важным для бактериальной клетки, участвующим в процессе транслокации на рибосоме при образовании пептидной связи.

Кроме того, показано, что в высоких концентрациях ФК способна ингибировать связывание аминоксил-тРНК с донорским участком рибосом.

ФК обладает бактериостатической, а в очень высоких дозах и бактерицидной активностью преимущественно против грамположительных бактерий; для стафилококков, например, минимальная бактерицидная концентрация (МБК) в 8–32 раза превышает МПК.

Спектр антимикробной активности ФК уникален, так как в пределах одного рода различные виды микроорганизмов могут обладать различной чувствительностью к препарату.

Наибольшей активностью ФК обладает против *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, включая MRS. На большинство других видов стафилококков и на стрептококки она действует умеренно, высокоактивна против коринебактерий, менингококков и нейссерий. Грамотрицательные аэробные палочки в подавляющем большинстве резистентны к ней.

ФК высокоактивна против грамположительных анаэробов, включая клостридии, пептококки, пептострептококки, значительно менее активна против грамположительных анаэробов, таких как бактероиды и фузобактерии, и обладает некоторой активностью против ряда простейших, включая *Giardia lamblia* и *Plasmodium falciparum*.

Фармакокинетика. Натриевая соль ФК хорошо всасывается из ЖКТ. Ее биодоступность достигает 91 %, для суспензии, содержащей гемигидрат ФК, этот показатель несколько ниже. Отмечено более быстрое всасывание препаратов у детей, чем у взрослых. При приеме препаратов одновременно с пищей скорость абсорбции снижается, тогда как на объем всасывания одновременность приема с пищей не оказывает выраженного влияния.

При внутривенном введении 500 мг ФК пиковая концентрация в плазме составляла 23–52,4 мг/л (в среднем 35,8 мг/л). При приеме внутрь аналогичной дозы препарата пиковая концентрация в плазме достигалась через 2–3,2 ч и была несколько ниже — от 14,5 до 33,3 мг/л (в среднем 26,2 мг/л).

ФК при системном применении хорошо проникает во многие ткани и биологические жидкости организма. Очень высокая концентрация препарата (в 1,7–6,4 раза превышающая концентрацию в сыворотке крови) создается на ожоговых поверхностях, что объясняют большим содержанием там белков. Хорошо проникает в гнойное отделяемое, достигая концентрации, близкой к таковой в сыворотке, в синовиальную жидкость (28–78 % сывороточной концентрации), костную ткань (16–24 %), подкожную жировую клетчатку (17 %) и миокард (33 %).

ФК плохо проникает в невоспаленную мозговую ткань, несколько выше ее проницаемость в абсцессы мозговой ткани. В СМЖ проникает в незначительных количествах. В мокроте ФК определяется в низких концентрациях (6–8 % сывороточной концентрации). Проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком.

ФК обладает высокой протеинсвязывающей способностью: более 95 % препарата циркулирует в крови в связанном с белками состоянии.

Для препаратов ФК характерен эффект кумуляции, который проявляется при введении

с интервалом 8 ч и практически не наблюдается при введении с интервалом 12 ч. При применении в дозе 500 мг натриевой соли ФК 3 раза в сутки уже через 4 дня концентрация в плазме достигает 100 мг/мл или более.

Большая часть введенной дозы подвергается метаболизму в печени. Метаболиты также обладают антибактериальной активностью.

Показания: альтернативный препарат для терапии инфекций, вызванных *S. aureus* (в том числе MRS): инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов, эндокардит, сепсис, инфекции глаз, стафилококковая пневмония, в том числе у пациентов с муковисцидозом, ассоциированная с *C. difficile* диарея и псевдомембранозный колит.

Рифамицины. К рифамицинам относятся рифампицин и рифабутин, обладающие широким спектром антибактериальной активности. Рифампицин относится к противотуберкулезным препаратам первого ряда; рифабутин, введенный в клиническую практику сравнительно недавно, входит в группу противотуберкулезных препаратов второго ряда.

Рифампицин — полусинтетическое производное природного рифамицина SV. Применяется с начала 1970-х годов. Обладает широким спектром активности и хорошими фармакокинетическими свойствами. Однако быстрое развитие устойчивости ограничивает показания к применению рифампицина. Преимущественно он должен использоваться при туберкулезе, атипичном микобактериозе и, в редких случаях, при тяжелых формах некоторых других инфекций, при которых неэффективно лечение альтернативными антимикробными препаратами.

Фармакодинамика. Обладает бактерицидным свойством, является специфическим ингибитором синтеза РНК.

Рифампицин — антибиотик широкого спектра действия с наиболее выраженной активностью в отношении микобактерий туберкулеза, атипичных микобактерий различных видов (за исключением *M. fortuitum*), грамположительных кокков.

Действует на грамположительные микроорганизмы. Грамотрицательные кокки — *N. meningitidis* и *N. gonorrhoeae* (в том числе β -лактамазо-

образующие) — чувствительны, однако быстро приобретают устойчивость в процессе лечения. Рифампицин активен в отношении *H. influenzae* (в том числе устойчивых к ампициллину и хлорамфениколу), *H. ducreyi*, *B. pertussis*, *B. anthracis*, *L. monocytogenes*, *F. tularensis*, легионелл, риккетсий.

Представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenothrophomonas spp.* и т. д.) нечувствительны. Рифампицин активен в отношении грамположительных анаэробов (включая *C. difficile*).

Фармакокинетика. Хорошо всасывается при приеме внутрь. Прием пищи понижает биодоступность. Пик концентрации в плазме крови отмечается через 2 ч. Фармакокинетические показатели более стабильны при однократном приеме суточной дозы и длительности лечения более 10–14 дней. Создает эффективные концентрации в мокроте, слюне, назальном секрете, легких, плевральном и перитонеальном экссудатах, почках, печени. Хорошо проникает внутрь клеток. При туберкулезном менингите обнаруживается в СМЖ в эффективных концентрациях. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко.

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. Выводится из организма с желчью и с мочой, причем с увеличением дозы доля почечной экскреции возрастает. $T_{1/2}$ 1–4 ч.

Побочные действия. ЖКТ — понижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (как правило, временные); печень — повышение активности аминотрансфераз и уровня билирубина в крови; редко — лекарственный гепатит; аллергические реакции — сыпь, эозинофилия, отек Квинке; кожный синдром (в начале лечения), проявляющийся покраснением, зудом кожи лица и головы, слезотечением; гриппоподобный синдром — головная боль, лихорадка, боль в костях; гематологические реакции — тромбоцитопеническая пурпура (иногда с кровотечением при интермиттирующей терапии), нейтропения (чаще у пациентов, получающих рифампицин в комбинации с пиперазидом и изониазидом); почки — обратимая почечная недостаточность.

Показания: лечение туберкулеза (основной препарат, применять только в сочетании с другими противотуберкулезными средствами в связи с быстрым развитием устойчивости); профилактика и лечение атипичных микобактериозов у ВИЧ-инфицированных пациентов (в сочетании с азитромицином, ципрофлоксацином и др.); лепра (в сочетании с клофазимином, дапсоном, этионамидом и др.); тяжелые формы стафилококковой инфекции, вызванные MRSA (в сочетании с ФК, ванкомицином и др.); профилактика менингита у носителей менингококка, а также профилактика инфекций, вызванных *H. influenzae* типа В.

Несмотря на широкие терапевтические возможности рифампицина, в каждом случае следует оценивать потенциальную пользу его назначения конкретному пациенту и риск распространения устойчивости и потери значения рифампицина в качестве основного противотуберкулезного препарата, которому в настоящее время нет альтернативы.

Рифабутин — производное природного рифамицина S. По многим свойствам сходен с рифампицином. В отличие от рифампицина может действовать на некоторые штаммы (25–40%) *M. tuberculosis*, устойчивые к рифампицину; более активен в отношении атипичных микобактерий (комплекс *M. avium-intracellulare*, *M. fortuitum*); биодоступность при приеме внутрь не зависит от приема пищи; более длительный $T_{1/2}$ — 16–45 ч; может вызывать увеит (особенно при сочетании с кларитромицином); являясь более слабым, чем рифампицин, индуктором цитохрома P450, при одновременном применении ускоряет метаболизм и понижает концентрацию в крови зидовудина, циклоспорина, оральных контрацептивов, пероральных противодиабетических средств. Взаимодействие рифабутин с этамбутолом, пиперазидом и теофиллином маловероятно; флуконазол и кларитромицин, ингибируя метаболизм рифабутин, повышают его концентрацию в крови; не применяется у детей до 14 лет, при беременности и кормлении грудью.

Показания: туберкулез различной локализации, вызванный рифампицинрезистентными, но чувствительными к рифабутину штаммами *M. tuberculosis* (в сочетании с другими

противотуберкулезными препаратами); лечение инфекций, вызванных комплексом *M. avium-intracellulare* и другими атипичными микобактериями; профилактика атипичных микобактериозов у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Хлорамфеникол обладает активностью в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Наибольшую активность хлорамфеникол проявляет в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae*, таких как *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Y. pestis*, *Y. enterocolitica*, а также *Vibrio cholerae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*. Особое значение имеет активность хлорамфеникола против анаэробных микроорганизмов — большинства штаммов *B. fragilis*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.* Также хлорамфеникол действует на возбудителей дифтерии, сибирской язвы, бруцеллеза и чумы. К хлорамфениколу чувствительны лептоспиры, *T. pallidum*, риккетсии, актиномицеты.

Фармакодинамика. Механизм действия хлорамфеникола связан с ингибированием синтеза белка бактерий на уровне рибосомы 70S. Рибосома состоит из двух субъединиц, с одной из которых (50S-субъединица) и связывается хлорамфеникол, нарушая процесс синтеза белка на стадии переноса аминокислот на рибосомы. РНК клеток бактерий под действием хлорамфеникола изменяется, и происходит процесс подавления синтеза белка. В отношении большинства бактерий хлорамфеникол оказывает бактериостатическое действие, однако в ряде случаев при высоких концентрациях хлорамфеникола может наблюдаться бактерицидный эффект.

В настоящее время клиническое применение хлорамфеникола ограничено двумя факторами: токсическим влиянием на костный мозг и возрастающей резистентностью к нему ряда возбудителей, например стафилококков, шигелл. Резистентность может быть обусловлена различными механизмами, наиболее распространенным из которых является инактивация антибиотика хлорамфениколаацетилтрансферазой, продуцируемой микроорганизмами. Реже резистентность обусловлена изменением мишени действия антибиотика, нарушением транспортных систем или

активацией системы активного выведения антибиотика из бактериальной клетки.

Фармакокинетика. Хлорамфеникол обладает высокой биодоступностью (от 80% и выше), не зависящей от приема пищи. Максимальная концентрация при приеме внутрь достигается через 1–3 ч и составляет у взрослых 12–18 мг/л, эффективные терапевтические концентрации поддерживаются в течение 6–8 ч. Превышение концентрации хлорамфеникола в крови более 25 мкг/мл опасно для жизни. При внутривенном введении максимальная концентрация создается через 1–1,5 ч. $T_{1/2}$ равен 3,5 ч. У недоношенных и новорожденных в первые дни после рождения достигает 24 ч и более, в возрасте от 10 дней до 4 нед. — 10 ч, в более старшем возрасте — 3–6,6 ч. Хлорамфеникол связывается с белками сыворотки на 45–50%, у недоношенных и новорожденных — в пределах 30%. Наиболее высокие концентрации хлорамфеникола определяются в ткани почек, печени, бронхиальном секрете, плевральной и синовиальной жидкости. Хлорамфеникол хорошо проникает через ГЭБ и плаценту, проникает в грудное молоко. Хлорамфеникол интенсивно биотрансформируется в печени с образованием неактивных метаболитов — глюкуронида и ариламина. У плода и новорожденных в результате недостаточной функции печени биотрансформация несовершенна, что может привести к повышению концентрации в крови выше допустимой и проявлению токсического действия препарата, в том числе к развитию «серого синдрома».

Хлорамфеникола стеарат/пальмират не обладает антимикробной активностью, применяется внутрь, подвергается гидролизу в кишечнике с высвобождением активного хлорамфеникола, который затем полностью всасывается и биотрансформируется в печени. Для парентерального введения используется хлорамфеникола сукцинат, также не обладающей антимикробной активностью. Гидролиз сукцината с высвобождением активного хлорамфеникола происходит в плазме крови, печени, почках и в ткани легкого с последующей биотрансформацией в печени. Скорость гидролиза индивидуальна, возможно выведение с почками неактивного хлорамфеникола, поэтому концентрации в крови хлорам-

феникола при парентеральном введении могут быть ниже, чем при приеме внутрь.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. Хлорамфеникол характеризуется серьезными нежелательными явлениями. Со стороны крови отмечаются обратимые (ретикулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения) и необратимые (апластическая анемия) нежелательные явления. Апластическая анемия отмечается у лиц с генетической предрасположенностью, не зависит от дозы, может развиваться после отмены препарата, однократного и местного применения.

«Серый синдром» новорожденных характеризуется рвотой, вздутием живота, дыхательными расстройствами, цианозом. В дальнейшем присоединяется вазомоторный коллапс, гипотермия, ацидоз. Летальность при «сером синдроме» достигает 40%.

Могут отмечаться нейротоксичность, реакции со стороны ЖКТ, из редких — реакция Яриша—Герксгеймера (описана при использовании хлорамфеникола у больных сифилисом, бруцеллезом и брюшным тифом).

П о к а з а н и я. Хлорамфеникол показан при бактериальном менингите (вызванном *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*), абсцессе мозга (особенно вызванном *B. fragilis*), брюшном тифе, паратифах, дизентерии, бруцеллезе, туляремии, чуме, интраабдоминальных инфекциях и инфекциях органов малого таза, газовой гангрене, ку-лихорадке (вызванной *C. burnetii*), пятнистой лихорадке Скалистых гор (вызванной *R. rickettsii*), сыпном тифе (вызванном *R. typhi*). При большинстве перечисленных инфекций хлорамфеникол рассматривается как препарат второго ряда.

Хлорамфеникол в высоких суточных дозах (4 г/сут и более) и при длительных курсах лечения может вызывать обратимые эритро-, лейко-, тромбоцитопению, снижение количества ретикулоцитов, угнетение функции костного мозга.

Применение хлорамфеникола во время беременности и кормления грудью не рекомендуется (в том числе использование глазных лекарственных форм) ввиду опасности токсического действия на плод и новорожденного. Пациентам с нарушенной функцией печени необходимо при назначении хлорамфеникола проводить

терапевтический лекарственный мониторинг. Применение хлорамфеникола после окончания курсов противоопухолевой терапии повышает риск токсических реакций на хлорамфеникол со стороны печени и кроветворной системы (угнетение функции костного мозга).

14.2.7. Сульфаниламиды

По активности сульфаниламиды существенно уступают современным антибиотикам, и в последние годы значение их для клиники снижается.

Ф а р м а к о д и н а м и к а. Сульфаниламиды активны в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, кишечной палочки, шигеллы, холерного вибриона, клостридий, простейших (малярийный плазмодий и токсоплазмы), хламидий; возбудителей сибирской язвы, дифтерии, чумы, а также клебсиеллы, актиномицетов.

В зависимости от всасываемости из ЖКТ и длительности выведения из организма выделяют следующие группы сульфаниламидов.

А. Сульфаниламиды с хорошей всасываемостью:

- кратковременного действия ($T_{1/2}$ 8 ч): стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин, уросульфат, этазол, сульфацил натрия;
- средней длительности действия ($T_{1/2}$ 8–20 ч): сульфазин и другие препараты (эти средства не нашли широкого применения);
- длительного действия ($T_{1/2}$ 24–48 ч): сульфацил натрия, сульфадиметоксин (сульфаметоксазол), сульфамонетоксин и другие препараты;
- сверхдлительного действия ($T_{1/2}$ 65 ч): сульфален.

Б. Сульфаниламиды, плохо всасывающиеся из ЖКТ и медленно выделяющиеся из организма: сульгин, фталазол, фтазин, салазопиридазин и другие препараты.

Длительность действия сульфаниламидов зависит от возникновения лабильных связей с альбумином. Связь с белком обратима. Степень связывания у различных препаратов неодинакова. Соединяясь с белками, сульфаниламиды могут вытеснять из белкового комплекса другие лекарства и эндогенные вещества, в частности билиру-

бин, что представляет большую опасность для новорожденных и детей первых месяцев жизни. В свою очередь, из комплексов с белками сульфаниламиды могут быть вытеснены салицилатами и другими жаропонижающими и противовоспалительными средствами.

Фармакокинетика. Из крови сульфаниламиды достаточно хорошо проникают в различные ткани и жидкости организма. Наибольшей проникающей способностью обладает сульфапиридазин. Этот и другие препараты длительного действия могут накапливаться в больших количествах в тканях, плохо снабжаемых кровью, в очагах некроза, асцитической жидкости и т. д. Сульфадиметоксин в значительных количествах накапливается в желчи. Все сульфаниламиды хорошо проникают через плаценту. Прием препаратов может вызвать метгемоглобинемию и гипербилирубинемия, в первую очередь у новорожденных, поэтому не рекомендуют назначать данные препараты, особенно длительного действия, беременным незадолго до родов и новорожденным.

Сульфаниламиды метаболизируются (ацетируются) в печени. При этом теряется их активность и нарастает токсичность, у некоторых из них резко снижается растворимость в нейтральной и, особенно, кислой среде, что может способствовать выпадению их в осадок в мочевых путях (кристаллурия). Степень и скорость ацетилирования различных сульфаниламидов неодинаковы. Те препараты, которые ацетируются в незначительной степени, выводятся из организма в активной форме, и это определяет их большую противомикробную активность в мочевых путях (этазол, уросульфамин). Сульфаниламиды могут инактивироваться в организме путем образования неактивных глюкуроноидов. Этот путь инактивации особенно характерен для сульфадиметоксина. Глюкуроноиды сульфаниламидов хорошо растворимы в воде и не выпадают в осадок.

Выделяются сульфаниламиды и их метаболиты почками, главным образом путем фильтрации. Обнаружена высокая способность хорошо растворимых в липидах сульфаниламидов реабсорбироваться в почечных канальцах после фильтрации клубочками, что вместе с их способ-

ностью связываться с белками плазмы определяет большую продолжительность действия этих препаратов. Подщелачивание мочи увеличивает ионизацию и уменьшает реабсорбцию сульфаниламидов. Ацетилированные соединения не реабсорбируются почками.

Взаимодействие. Чувствительность микробов к сульфаниламидам резко снижается в тех средах, где имеется высокая концентрация парааминобензойной кислоты, например в гнойном очаге. Однако этот механизм снижения их чувствительности не единственный. Активность препаратов длительного действия уменьшается в присутствии фолиевой кислоты, метионина, пуриновых и пиримидиновых оснований. Конкурентный механизм действия этих препаратов требует создания в крови больного высокой концентрации сульфаниламидов для успешного лечения инфекций. Для этого начинают с первой ударной дозы, в 2–3 раза превышающей среднюю терапевтическую, и через определенные интервалы времени (в зависимости от $T_{1/2}$ препарата) назначают поддерживающие дозы.

Применение. Для предупреждения осложнений необходимо строго придерживаться возрастных дозировок и интервала между введениями. Следует помнить, что использование препаратов с длительным действием позволяет поддерживать их стабильную концентрацию в крови и тканях. Однако при возникновении побочных явлений продолжительный эффект может играть и отрицательную роль, так как при отмене препарата его действие заканчивается не скоро. Концентрация сульфапиридазина и сульфадиметоксина в СМЖ невелика — 5–10% концентрации в сыворотке в отличие от сульфаниламидов с коротким действием.

Побочные действия. Наблюдаемые нежелательные реакции при лечении сульфамидами общие для всей группы: влияние на кровь и ЦНС; дисбактериозы и т. д.

Норсульфазол обладает широким спектром действия в отношении кокков и бацилл. Препарат легко всасывается из ЖКТ и быстро выводится из организма. В свободном неацетилированном виде с мочой выделяется 75–80% принятой дозы. В связи с выпадением норсульфазола в осадок возможно нарушение диуреза. Поэтому

вместе с приемом препарата рекомендуют назначать обильное щелочное питье: до 2–3 л жидкости в день для предупреждения данного осложнения.

На первый прием дают 2 г норсульфазола, а затем по 1 г каждые 4–6 ч до снижения температуры тела.

Сульфадимезин и *этазол* равны по противомикробной активности в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, несколько активнее они против анаэробов. Спектр действия этих препаратов аналогичен спектру действия норсульфазола. Оба препарата не нарушают мочеотделения, поскольку этазол почти не ацетируется, а ацетильное производное сульфадимезина растворяется в воде. Препараты менее токсичны, чем норсульфазол. Натриевую соль этазола применяют для парентерального введения. Дозы сульфадимезина соответствуют дозам норсульфазола. Этазол назначают по 1 г 4–6 раз в сутки. Этазол нередко применяют в хирургической практике в виде пудры в дозе 0,5 г для обработки полости раны, брюшной полости.

Уросульфан в большей степени активен в отношении стафилококков и кишечной палочки, чем норсульфазол. Хорошо и быстро всасывается из ЖКТ, в больших концентрациях накапливается в моче, поэтому проявляет высокую активность в отношении ИМП. Назначают препарат внутрь в порошке и таблетках по 0,5–1 г 3–5 раз в сутки, высшая суточная доза — 7 г.

Сульфатиридазин. После приема внутрь 1 г препарата (максимум 2 г) терапевтическая концентрация в крови создается уже через 1 ч и сохраняется в течение суток. Максимальная концентрация препарата наблюдается через 3–6 ч. Он проникает в плевральную, асцитическую, спинномозговую жидкость, проходит через плаценту. Связывается с белками сыворотки на 73–90%. Длительное нахождение препарата в организме в активной форме позволяет принимать его 1 раз в сутки в малых дозах, что объясняет его сравнительно небольшую токсичность. За 6–9 сут с мочой экскретируется 75–90% принятого количества препарата, из них 65% — в ацетилированной форме. Высокие концентрации сульфатиридазина определяются в желчи. Поддерживающая доза составляет 0,5–1 г.

Сульфамонотоксин относится к группе препаратов пролонгированного действия, длительно выделяется с мочой (до 96–114 ч), ацетируется. Из ЖКТ всасывается быстро. По фармакодинамике и фармакокинетики аналогичен сульфатиридазину. Показания к применению этого препарата соответствуют другим сульфаниламидам длительного действия.

Сульфадиметоксин — длительно действующий сульфаниламид. По антимикробной активности близок к сульфатиридазину. Хорошо проникает в плевральную жидкость, содержание в которой достигает 60–90% концентрации препарата в крови; через ГЭБ проходит хуже, чем другие препараты этой группы. После приема внутрь препарат обнаруживается в крови через 30 мин, однако максимальная концентрация его в крови определяется через 8–12 ч (табл. 14.36). В больших количествах накапливается в желчи (в 1,5–4 раза больше, чем в крови), мало ацетируется (частично соединяется с глюкуроновой кислотой) и в активной форме проходит по мочевым путям. Реабсорбция препарата высокая — 93–97,5%.

Сульфален относят к препаратам сверхдлительного действия. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ. Всасывание зависит от генетических факторов и замедляется, если препарат принимают после еды. После приема внутрь 1 г максимальная концентрация препарата в крови обнаруживается через 4–6 ч. Сульфален длительно циркулирует в крови. В течение 9 дней с мочой выводится 60% принятой дозы, что связано с высокой степенью его реабсорбции в почечных канальцах. Препарат в меньшей степени связывается с белками плазмы, чем другие длительно действующие препараты (на 68%), что обеспечивает его высокую концентрацию в свободной активной форме в крови. Сульфален хорошо проникает в жидкости и ткани, выводится также с желчью, не нарушает функции почек.

Фталазол относится к медленно всасываемым препаратам и поэтому также широко применяется для лечения кишечных инфекций. Относительно менее токсичен, чем сульгин, побочных эффектов практически не вызывает.

Салазосульфатиридин — азотсоединение сульфатиридина с салициловой кислотой. Опре-

Таблица 14.36

Фармакокинетика ряда сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия

Препарат	Связывание белками крови, %	Реабсорбция, %	Ацетилирование, %		Выведение с мочой		T _{1/2} , ч
			кровь	моча	ч	%	
Сульфамонетоксин	65–92	–	5	50	48–72	50 30	
Сульфадиметоксин	90–99	80–97	5–15	10–25	48	50	25–67
Сульфапиридазин	73–90	80–90	2–25	21–74	47	43–50	19–55
Сульфален	33–48	Высокая степень	1	45–77	24	12,7	51–77
Фаназил	90	91–88	5–10	30–60	192	33	78–200

Примечание: «–» — не реабсорбируется.

деляющую роль играет способность препарата накапливаться в соединительной ткани (в том числе кишечника) и постепенно распадаться на 5-аминосалициловую кислоту (которая выводится с фекалиями) и сульфапиридин, оказывающие противовоспалительное и антибактериальное действие в кишечнике. Этот механизм лежит в основе терапевтической эффективности салазопиридазина и салазодиметоксина при неспецифическом язвенном колите, что и определяет показания этих препаратов.

Препарат плохо всасывается из ЖКТ. У людей экскретируются с мочой небольшие количества салазосульфапиридина, в фекалиях он обнаруживается в неизменном виде. За сутки с мочой выводится 1,7–10% дозы препарата в неизменном виде. С фекалиями выделяется 5% принятого препарата в виде метаболитов.

Месалазин является активным метаболитом сульфасалазина, не содержит сульфапиридина в отличие от второго метаболита сульфасалазина, на долю которого приходится большая часть его побочных эффектов. Препарат выпускается в таблетках, покрытых оболочкой (салозинал), в виде свечей (5-АСА).

Эффект месалазина после перорального приема проявляется уже в тонкой кишке. Это обстоятельство объясняет воздействие препарата и при болезни Крона с локализацией в тонкой кишке. В илеусе из таблеток выделяется 15–30% воздействующего месалазина, в толстой кишке — 60–75%, а в кровь попадает лишь 10%. Многочисленные клинические исследования и практический опыт доказали практическую эффективность месалазина для лечения и профилактики язвенного колита и болезни Крона.

Противопоказаниями к назначению препарата являются тяжелые нарушения функции печени и почек, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Осторожность необходимо соблюдать у больных с геморрагическим диатезом и у женщин в период беременности и кормления.

Ко-тримоксазол (бактрим) — комбинированный препарат, состоящий из сульфаметоксазола и триметоприма (5:1). Эта комбинация лекарственных веществ обеспечивает двойную блокаду в синтезе фолиевой кислоты и обеспечивает синергический эффект. Комбинация этих препаратов дает бактерицидный эффект, хотя отдельно каждый препарат относят к бактериостатикам. Препарат активен против *Pneumocystis carinii* и является препаратом выбора при пневмоцистной пневмонии.

Фармакокинетика. Ко-тримоксазол быстро всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация его в крови достигается через 1–3 ч и сохраняется в течение 7 ч. Сульфаметоксазол связан с белком сыворотки на 60%, а триметоприм — на 50%. T_{1/2} сульфаметоксазола равен 12,5 ч, а триметоприма — 11,5 ч. В легких и почках определяется более высокая концентрация препарата, чем в других тканях. Отношение уровней свободного сульфаметоксазола и триметоприма в крови равно 10:1–50:1. В организме бактрим подвергается ацетилированию; 40–50% триметоприма и около 60% сульфаметоксазола выделяются с мочой. Элиминация препарата из крови происходит длительно (более 36 ч). В течение 48 ч экскретируется 60% триметоприма, 80,2% общего и 37,4% свободного сульфаниламида. Максимальный уровень

концентрации препаратов в моче наблюдается от 2 до 8 ч.

Показания: стафилококковые инфекции; инфекции, вызванные *B. serapia* и *S. maltophilia*; шигеллез; сальмонеллез; «диарея путешественников»; ИМП; нокардиоз; бруцеллез; пневмоцистная пневмония.

Пириметамин — производное диаминопиримидина, относится к группе триметоприма. Очень активен в отношении *T. gondii* и малярийного плазмодия. Средство пириметамина к дигидрофолатредуктазе микробов в 2000 раз выше, чем к таковой млекопитающих. Однако у больных при лечении этим препаратом, так же как при введении сульфаниламидов и триметоприма, может возникнуть дефицит фолата, но такое осложнение встречается очень редко.

14.2.8. Производные 4- и 8-оксихинолина

Препараты этой группы являются галоидо- и нитропроизводными оксихинолина. Они действуют главным образом на грамотрицательную флору, а также оказывают антипротозойное действие (дизентерийная амеба, лямблии, трихомонады, балантидии).

По фармакокинетическим свойствам производные оксихинолина делят на две группы: плохо всасывающиеся (энтеросептол) и хорошо всасывающиеся из ЖКТ (нитроксолин).

Выделяются оксихинолины почками, преимущественно в активном состоянии, что используется при лечении заболеваний мочевыделительной системы.

Энтеросептол активен в отношении кишечной палочки, гнилостных бактерий, возбудителей амебной и бациллярной дизентерии. Практически не всасывается из ЖКТ, поэтому создается его высокая концентрация в просвете кишечника, что используют также в хирургической практике для стерилизации кишечника перед операциями на этом органе. Энтеросептол малотоксичен, но при его приеме возможны диспептические явления, чаще на 2-й или 3-й день приема, а также симптомы йодизма: насморк, кашель, боль в суставах, кожная сыпь.

В составе энтеросептола имеется йод, поэтому препарат противопоказан при гипертиреозе.

Энтеросептол входит в состав ряда комплексных препаратов.

Нитроксолин обладает относительно широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных возбудителей инфекций, а также грибов (*C. albicans*). Нитроксолин хорошо растворяется в воде и хорошо всасывается. Практически все количество препарата выделяется в неизменном виде почками, в результате чего достигается его высокая концентрация не только в крови, но и в почках.

Несмотря на то что указанные препараты ранее широко использовались для лечения инфекций ЖКТ и ИМП, в настоящее время их применять нецелесообразно ввиду наличия более эффективных и, главное, более безопасных препаратов.

14.2.9. Фторхинолоны

В 1962 г. был синтезирован первый представитель класса — налидиксовая кислота, которая имеет ограниченный спектр антибактериальной активности, к ней быстро развивается резистентность, а показания к ее применению ограничены ИМП и кишечными инфекциями. Только при введении молекулы фтора в производные хинолина удалось получить соединение с очень высокой антибактериальной активностью, широким спектром действия и очень хорошими фармакокинетическими характеристиками. Различают монофторированные соединения (ципрофлоксацин, офлоксацин, эноксацин, пefлоксацин, амифлоксацин, руфлоксацин), ди- (дифлоксацин, амефлоксацин) и трифторированные соединения (флероксацин, темафлоксацин). В клинической практике наиболее изучены и широко применяются монофторированные соединения. В настоящее время фторхинолоны наряду с цефалоспоридами занимают ведущее место в лечении бактериальных инфекций.

Хинолоны делятся на четыре поколения (табл. 14.37). Наиболее частое применение в клинической практике получили хинолоны II поколения (ципрофлоксацин, норфлоксацин и др.), в связи с этим потеряли свое значение такие нефторированные хинолоны, как оксолиновая и пипемидовая кислоты.

Таблица 14.37

Классификация хинолонов

I поколение — нефторированные	II поколение — «грамотрицательные»	III поколение — «респираторные»	IV поколение — «респираторные» + «антианаэробные»
Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота	Ципрофлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ломефлоксацин	Спарфлоксацин Левефлоксацин	Моксифлоксацин Гемифлоксацин Ратифлоксацин

Таблица 14.38

Чувствительность бактерий к фторхинолонам (МПК₉₀)

	Ципрофлоксацин	Эноксацин	Норфлоксацин	Офлоксацин	Пефлоксацин	Ломефлоксацин
<i>Грамотрицательные бактерии</i>						
<i>E. coli</i>	0,06–0,25	0,1–2	0,05–1	0,12–1	0,25–2	< 0,12–2
<i>K. pneumoniae</i>	0,05	0,2–0,5	0,2	0,25	0,25–1	0,2–2
<i>E. aerogenes</i>	0,05	0,25	0,4	0,25	0,25–1	< 0,12–1
<i>E. cloacae</i>	0,12	0,2	0,1	1	1–2	0,25–2
<i>C. freundii</i>	0,03	0,2	0,2	0,5	0,25	< 0,25–3,13
<i>S. marcescens</i>	0,12–0,4	0,5	0,2–0,5	0,5	1–4	0,5–12,5
<i>M. avium-intracellulare</i>	1–12,5 и более	> 16	> 16	8–16	> 5	> 8
<i>Анаэробы</i>						
<i>B. fragilis</i>	4–16	32	32	8	32	8–64
<i>B. melaninogenicus</i>	4	16	32	2	16	8
<i>B. urealiticus</i>	0,06	0,25	0,25	0,12	0,5	0,5
<i>Fusobacterium spp.</i>	4	32	16	4	32	8–16
<i>Clostridium spp.</i>	< 0,25–32	32	64	2–32	64	8–64
<i>Peptococcus spp.</i>	2	8	8	4	8	8
<i>Peptostreptococcus</i>	8	8	8	2	8	4–8

Фторхинолоны имеют ряд значительных преимуществ перед хинолонами I поколения: более широкий спектр активности; создают высокие концентрации в крови и тканях при приеме внутрь, причем биодоступность не зависит от времени приема пищи; хорошо проникают в различные органы и ткани: легкие, почки, предстательную железу; имеют длительный $T_{1/2}$, назначаются 1–2 раза в день; более высокая переносимость.

Микробиологические особенности хинолонов:

- II поколение: малочувствительны большинство стрептококков (в том числе пневмококк), энтерококки, хламидии, микоплазмы; не действуют на спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

- III поколение: обладают более высокой активностью в отношении пневмококков (включая пенициллинрезистентные) и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы).

Микробиологические особенности хинолонов IV поколения: по антипневмококковой активности и действию на атипичных возбудителей превосходят хинолоны предшествующих поколений; обладают высокой активностью против неспорообразующих анаэробов (*B. fragilis* и др.), что дает потенциальную возможность применять их при интраабдоминальных и тазовых инфекциях в виде монотерапии.

Фармакодинамика. Механизм действия фторхинолонов связан с воздействием на ДНК-топоизомеразы II (ДНК-гираза) и IV. Данные ферменты участвуют в процессах репли-

Таблица 14.39

Фармакокинетика некоторых хинолонов

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белком, %	T_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч	C_{max} , мг/л	СI, г/л/ч	Экскреция с мочой за сутки, %
Ципрофлоксацин	55–70	20–40	1–1,5	3–5	2–2,9	7–10	30
Норфлоксацин	35–50	15	1–3	3–6	1,4–1,8	4–6,3	30
Офлоксацин	95	10	1,1–1,4	6–8	3,5–5,3	28–35	70
Пефлоксацин	90–100	20–30	1,5	8–14	3,8–4,1	49–87	5
Эноксацин	40	40	1,9	5–7	2,1–3,7	16–29	72
Амифлоксацин	40	50	НД	2,5	6–7	НД	80–90
Налидиксовая кислота	60	85–90	НД	1,5–2	20–35	НД	90–100
Пипемидиновая кислота	60	15	НД	3	2–3	НД	50–70

Примечание: НД — нет данных; C_{max} — концентрация; СI — клиренс.

кации, генетической рекомбинации и репарации ДНК. ДНК-гираза вызывает негативную суперспирализацию, превращая ДНК в ковалентно закрытую циркулярную структуру, а также ведет к обратимому связыванию витков ДНК. Связывание фторхинолонов с ДНК-гиразой ингибирует реакции вторичного связывания после разрыва связей, что приводит к гибели бактерий. Фторхинолоны имеют преимущество перед многими другими антибиотиками: они хорошо проникают в ткани, клетки (гранулоциты, макрофаги), обладают малым размером молекулы, различие между МПК и МБК (табл. 14.38).

Фармакокинетика. Все фторхинолоны хорошо всасываются при приеме внутрь, достигая максимальной концентрации через 1–3 ч, прием пищи несколько удлиняет всасывание, хотя не меняет $T_{1/2}$ и АУС. Антациды нарушают всасывание фторхинолонов. Препараты хорошо проникают во многие органы и ткани, а также клетки, причем концентрации равны сывороточным или превышают их. Объем распределения колеблется от 90 до 300 л, а связывание с белками низкое (не более 30%). Фторхинолоны с разной эффективностью метаболизируются в организме: биотрансформация пефлоксацина составляет 50–80%, ципрофлоксацина и эноксацина — 15–30%, норфлоксацина и офлоксацина — 10–15%. Ряд метаболитов активен в отношении некоторых микроорганизмов. Фторхинолоны медленно элиминируются из организма, и $T_{1/2}$ наиболее высокий у пефлоксацина и офлоксацина (табл. 14.39). Выводятся фторхинолоны путем клубочковой фильтрации и канальцевой секре-

ции. При почечной недостаточности кинетика препаратов в значительной степени меняется (табл. 14.40), при циррозе печени — при применении пефлоксацина.

Таблица 14.40

Изменение $T_{1/2}$ (ч) при хронической почечной недостаточности

Препарат	Здоровые лица	ХПН
Пефлоксацин	6–14	10–15
Офлоксацин	3–7	40–50
Ципрофлоксацин	3–4,5	5–10
Норфлоксацин	3–4	7–8

Побочные действия. Общие для всех хинолонов нежелательные реакции включают: со стороны ЖКТ — изжога, боль в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея; ЦНС — ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги; аллергические реакции — сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация (наиболее характерна для ломефлоксацина и спарфлоксацина).

Концентрация фторхинолонов, зависящая от степени накопления в легочной ткани, в альвеолярных макрофагах, эпителиальной жидкости, в большинстве случаев превышает концентрацию β -лактамов. Отношение бронхиальный секрет/сыворотка для всех фторхинолонов более 50%. Для сравнения этот показатель для пенициллинов колеблется от 5 до 20%, 15–25% — для цефалоспоринов и 20% — для аминогликозидов.

Другой показатель, определяющий внутриклеточное распределение фторхинолонов, отношение концентрации в биоптате легкого к сыворотке, превышает 1,7, а для всех β -лактамов он колеблется от 0,35 до 0,55. Концентрация фторхинолонов в альвеолярных макрофагах более 40 мг/л, что значительно выше, чем при применении амоксициллина и других β -лактамов (2 мг/л).

Взаимодействие. На всасывание фторхинолонов в ЖКТ значительно влияет пища, прием антацидов, содержащих алюминий и магний, и сукральфат. Так, при одновременном назначении цiproфлоксацина через 2 ч после приема сукральфата биодоступность составляет 51%. Прием цiproфлоксацина за 2 ч до сукральфата не влияет на биодоступность.

Цiproфлоксацин является одним из наиболее активных и широко используемых препаратов этой группы.

Фармакокинетика. Биодоступность — 70–80%. Прием пищи не влияет на всасывание. $T_{1/2}$ 4–6 ч. Наибольшие концентрации создаются в тканях дыхательной системы, печени, желчном пузыре, кишечнике, матке, мочевых путей, предстательной железы, костной ткани, мышцах, коже и др. Проникает через ГЭБ (больше при воспалении), плаценту и грудное молоко. Метаболизируется в печени, выводится через почки и с калом. Не удаляется при гемо- и перитонеальном диализе.

Показания: инфекции нижних дыхательных путей (нозокомиальная пневмония, муковисцидоз); ИМП; простатит; интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза (в сочетании с антианаэробными препаратами); кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез); инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов; сепсис; гонорея; туберкулез; сибирская язва; местно — инфекции глаз и наружного уха.

Режим дозирования. Взрослые: внутрь по 0,25–0,75 г 2 раза в сутки, 0,5–1 г (продолжительная форма) 1 раз в сутки; при остром цистите у женщин — по 0,25 г 2 раза в сутки или 0,5 г (продолжительная форма) 1 раз в сутки 3 дня; при острой гонорее — 0,5 г однократно; внутривенно (капельно не менее 60 мин) по 0,4–0,8 г 2 раза в сутки; местно по 1–2 капли в пораженный глаз каждые 1–4 ч; по 2–3 капли

в пораженное ухо 4–8 раз в сутки; глазную мазь закладывают за нижнее веко 3–5 раз в сутки. При тяжелой почечной недостаточности требуется коррекция дозы (см. табл. 14.40), печеночная недостаточность не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику.

Пефлоксацин по сути является пролекарством и в организме превращается в норфлоксацин. Пефлоксацин хорошо всасывается при приеме внутрь, и его максимальная концентрация прямо пропорциональна дозе принятого внутрь или введенного внутривенно препарата.

Фармакокинетика. Пефлоксацин очень хорошо распределяется в органах и тканях, в том числе костях. В бронхиальном секрете его содержание составляет 72–120%. Он хорошо накапливается в коже, мышцах, фасциях, перитонеальной жидкости, в органах брюшной полости, предстательной железе, проникает через ГЭБ. Пефлоксацин активно метаболизируется в печени с появлением активных соединений: N-деметилпефлоксацин (норфлоксацин), N-оксидпефлоксацин, оксодеметилпефлоксацин и др. Препарат элиминируется почками и частично выделяется с желчью, вследствие чего у больных с нетяжелой и среднетяжелой ХПН не требуется коррекции дозы препарата. У больных с циррозом печени кинетика препарата меняется с увеличением $T_{1/2}$ примерно в 2,3–3 раза и снижением объема распределения.

Показания: ИМП; простатит; интраабдоминальные (панкреатит, перитонит) и инфекции органов малого таза (в сочетании с антианаэробными препаратами); кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез); инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов; гонорея.

Режим дозирования. Взрослые: внутрь 0,8 г на первый прием, далее по 0,4 г 2 раза в сутки; при остром цистите у женщин и при острой гонорее — 0,8 г однократно; внутривенно (капельно не менее 60 мин) 0,8 г на первое введение, далее по 0,4 г 2 раза в сутки. При почечной недостаточности коррекции дозы не требуется, при печеночной недостаточности необходимо уменьшение дозы.

Офлоксацин относится к монофторированным хинолонам. Его антимикробная активность близка к цiproфлоксацину, однако отмечается

более высокая активность против грамположительных микроорганизмов. В то же время офлоксацин имеет более длительный $T_{1/2}$ и несколько более высокие концентрации в сыворотке и тканях, чем ципрофлоксацин.

Фармакокинетика. Биодоступность 95–100%. Прием пищи не влияет на всасывание. $T_{1/2}$ 4,5–7 ч. Наибольшие концентрации создаются в тканях дыхательной системы, печени, желчном пузыре, кишечнике, матке, мочевых путей, предстательной железы, костной ткани, мышцах, коже и др. Проникает через ГЭБ (больше при воспалении), плаценту, грудное молоко. Частично метаболизируется в печени, выводится в основном через почки. Не удаляется при гемодиализе и перитонеальном диализе.

Показания: инфекции нижних дыхательных путей (нозокомиальная пневмония); ИМП; простатит; интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза (в сочетании с антианаэробными препаратами); кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез); инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов; гонорея; туберкулез.

Режим дозирования. Взрослые: внутрь по 0,2–0,4 г 2 раза в сутки, 0,4–0,8 г (продолжительная форма) 1 раз в сутки; при остром цистите у женщин — по 0,2 г 2 раза в сутки, 0,4 г (продолжительная форма) 1 раз в сутки 3 дня; при острой гонорее — 0,4 г однократно; внутривенно (капельно не менее 60 мин) по 0,2–0,4 г 2 раза в сутки; местно по 1–3 капли в пораженный глаз каждые 3–4 ч; по 2–3 капли в пораженное ухо 4–8 раз в сутки; глазную мазь закладывают за нижнее веко 3–5 раз в сутки.

При почечной недостаточности требуется коррекция дозы (см. табл. 14.40), печеночная недостаточность не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику.

Ломефлоксацин активен против *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *Neisseria spp.*, *M. catarrhalis*, *Legionella spp.*, *Mycobacterium spp.* В нашей стране этот препарат традиционно применялся для терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза, но более высокой противотуберкулезной активностью обладают новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), в связи с чем применение ломефлоксацина по этому

показанию на настоящий момент является неоптимальным.

Фармакокинетика. Биодоступность — 95–100%. Прием пищи не влияет на всасывание. $T_{1/2}$ 7–8 ч. Наибольшие концентрации создаются в тканях дыхательной системы, мочевых путей, костной ткани, мышцах, коже и др. Проникает через ГЭБ, плаценту и грудное молоко. Незначительно метаболизируется в печени, выводится в основном через почки. Не удаляется при гемодиализе и перитонеальном диализе.

Показания: ИМП; туберкулез; местно — инфекции глаз.

Режим дозирования. Взрослые: внутрь 0,4–0,8 г/сут в 1–2 приема; местно по 1–2 капли в пораженный глаз каждые 2–4 ч. При почечной недостаточности требуется коррекция дозы (см. табл. 14.40), печеночная недостаточность не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику.

Гемифлоксацин активен против *S. aureus*, *Streptococcus spp.* (в том числе полирезистентные *S. pneumoniae*), *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma spp.*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*

Фармакокинетика. Биодоступность гемифлоксацина — 70%. Прием пищи не влияет на всасывание. $T_{1/2}$ 7–8 ч. Наибольшие концентрации создаются в альвеолярных макрофагах, жидкости, выстилающей альвеолы, слизистой оболочке синусов. Незначительно метаболизируется в печени. Выводится с калом (60%) и мочой. При гемодиализе удаляется на 20–30%.

Показания: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония.

Побочные действия. Особенностью нежелательных реакций является макулопапулезная сыпь (чаще у женщин до 40 лет и женщин в постменопаузе, получающих гормональную заместительную терапию).

Режим дозирования. Взрослые: внутрь 0,32 г 1 раз в сутки в течение 5–7 дней. При тяжелой почечной недостаточности требуется коррекция дозы, печеночная недостаточность не оказывает влияния на фармакокинетику.

Левофлоксацин активен против *S. aureus*, *Streptococcus spp.* (в том числе полирезистентные *S. pneumoniae*), *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*,

Acinetobacter spp., *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma spp.*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*, микобактерии.

Фармакокинетика. Биодоступность — около 99%. Прием пищи не влияет на всасывание. $T_{1/2}$ 6–8 ч. Наибольшие концентрации создаются в альвеолярных макрофагах, жидкости, выстилающей альвеолы, слизистой оболочке синусов, коже, паренхиме почек и предстательной железы. Выводится через почки в практически неизменном виде. Не удаляется при гемо- и перитонеальном диализе.

Показания: острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония, ИМП (в том числе острый цистит, острый пиелонефрит, острый и хронический бактериальный простатит), инфекции кожи и мягких тканей, туберкулез.

Режим дозирования. Взрослые: внутрь/внутривенно 0,25–0,5 г 1 раз в сутки в течение 3–14 дней. При почечной недостаточности требуется коррекция дозы (см. табл. 14.40), печеночная недостаточность не оказывает влияния на фармакокинетику.

Спарфлоксацин по спектру активности идентичен левофлоксацину.

Фармакокинетика. Биодоступность — около 60%. Прием пищи не влияет на всасывание. $T_{1/2}$ 18–20 ч. Наибольшие концентрации создаются в альвеолярных макрофагах, жидкости, выстилающей альвеолы, слизистой оболочке синусов, коже, паренхиме почек и предстательной железы. Метаболизируется в печени, выводится через ЖКТ (50%) и почки. Не удаляется при гемо- и перитонеальном диализе.

Показания: острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, ИМП (в том числе острый цистит, острый пиелонефрит), инфекции кожи и мягких тканей.

Режим дозирования. Взрослые: внутрь/внутривенно 0,25–0,5 г 1 раз в сутки в течение 3–14 дней. При почечной недостаточности требуется коррекция дозы, печеночная недостаточность не оказывает влияния на фармакокинетику.

Моксифлоксацин активен в отношении *S. aureus*, *Streptococcus spp.* (в том числе полирезистент-

ные *S. pneumoniae*), *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma spp.*, *C. pneumoniae*, анаэробы (*B. fragilis*, *Fusobacterium spp.*, *C. perfringens*), микобактерии.

Фармакокинетика. Биодоступность — 86–92%. Прием пищи не влияет на всасывание. $T_{1/2}$ 10–13 ч. Наибольшие концентрации создаются в альвеолярных макрофагах, жидкости, выстилающей альвеолы, слизистой оболочке синусов. Выводится через ЖКТ и почки в виде двух метаболитов. Нет данных о влиянии гемо- и перитонеального диализа на фармакокинетику.

Показания: острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей.

Режим дозирования. Взрослые: внутрь/внутривенно 0,4 г 1 раз в сутки в течение 5–10 дней. При почечной недостаточности коррекции дозы не требуется, печеночная недостаточность легкой и среднетяжелой степени не оказывает влияния на фармакокинетику.

14.2.10. Нитрофураны

Нитрофураны уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков и имеют значение главным образом при лечении острых неосложненных форм ИМП (нитрофурантоин, фуразидин), кишечных инфекций (нифуросазид) и некоторых протозойных инфекций — трихомониаза и лямблиоза (фуразолидон, нифурател).

Фармакодинамика. Являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие. К нитрофуранам редко развивается лекарственная резистентность микроорганизмов.

Нитрофураны характеризуются достаточно широким спектром действия и в высоких концентрациях *in vitro* активны в отношении многих грамотрицательных (*E. coli*, *K. pneumoniae* и др.) и грамположительных бактерий, некоторых анаэробов, грибов рода *Candida*. Малочувствительны энтерококки. Устойчивы *P. aeruginosa*, большинство штаммов протей, серрации, провиденции, ацинетобактера. Кроме того, фуразолидон

и нифурател активны в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады).

Фармакокинетика. Среди нитрофуранов лучше изучена фармакокинетика нитрофурантоина. При приеме внутрь нитрофураны хорошо и быстро всасываются. Не создают высоких концентраций в крови и тканях (включая почки), так как быстро выводятся из организма ($T_{1/2}$ в пределах 1 ч). Нитрофурантоин и фуразидин накапливаются в моче в высоких концентрациях, фуразолидон — только в количестве 5% принятой дозы (поскольку в значительной степени метаболизируется). Частично экскретируются с желчью и создают высокие концентрации в просвете кишечника. При почечной недостаточности выведение нитрофуранов значительно замедляется.

Взаимодействие. Активность нитрофурантоина и фуразидина уменьшается под влиянием хинолонов. При сочетании с хлорамфениколом увеличивается риск угнетения кроветворения. При совместном применении с алкоголем фуразолидон может вызывать дисульфирамоподобную реакцию. При одновременном применении фуразолидона, являющегося ингибитором MAO, с другими ингибиторами MAO, симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами или пищевыми продуктами, содержащими тирамин, возникает риск развития гипертонического криза.

Побочные действия: ЖКТ — тошнота, рвота, диарея; печень — транзиторное повышение активности аминотрансфераз, холестаза, гепатит; аллергические реакции — сыпь, эозинофилия, лихорадка, артралгия, миалгия, волчаночноподобный синдром, редко — анафилактический шок; легкие — пневмонит (при приеме нитрофурантоина), бронхоспазм, кашель, боль в грудной клетке; нервная система — головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полинейропатии; гематологические реакции — лейкопения, мегалобластная или гемолитическая анемия.

Показания: инфекции нижних отделов мочевых путей — острый цистит, супрессивная терапия хронических инфекций (нитрофурантоин, фуразидин); профилактика инфекционных осложнений при урологических операциях,

цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря (нитрофурантоин, фуразидин); кишечные инфекции — острая инфекционная диарея, энтероколит (нифуроксазид, нифурател); лямблиоз (фуразолидон, нифурател); трихомоноз (нифурател, фуразолидон); промывание ран и полостей (фуразидин).

14.2.11. Полимиксины

К данной группе препаратов относятся антибиотики, продуцируемые спорообразующей палочкой *B. polymyxa*, близкие по химической структуре, биологическому действию и различающиеся по степени токсичности и фармакокинетическим свойствам.

Практическое применение нашли полимиксин В, полимиксин М и полимиксин Е (колистин).

Полимиксины обладают активностью преимущественно в отношении грамотрицательных микроорганизмов, особенно синегнойной палочки.

Фармакокинетика. Полимиксины не всасываются в ЖКТ и при местном применении. При парентеральном введении плохо проникают через тканевые барьеры, не проходят через ГЭБ, создают низкие концентрации в плевральной и синовиальной жидкости. Быстро инактивируются в гное. Метаболизируются в печени, выводятся почками.

Побочные действия. Полимиксины являются высокотоксичными препаратами, которые могут приводить к развитию выраженной нефротоксичности (необходимо контролировать клубочковую фильтрацию каждые 3 дня), нейротоксичности (проявляется поражением центральной и периферической нервной системы), нервно-мышечной блокаде, гематотоксичности (чаще тромбоцитопения), гипокальциемии, гипокалиемии.

Полимиксины противопоказаны при почечной недостаточности, миастении, ботулизме.

Показания. Полимиксин В является антибиотиком резерва и применяется при инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами *P. aeruginosa* или других грамотрицательных бактерий, за исключением *Proteus spp.* Полимиксин М применяется для местного лечения синег-

нойной инфекции: инфицированные раны, ожоги, наружный отит, язвы роговицы.

14.2.12. Антифунгальные препараты

К числу препаратов, подавляющих рост грибов, относятся соединения различной химической структуры. В эту группу входят как полиеновые антибиотики, так и некоторые производные пиримидина и имидазола, в связи с чем для клинической практики более удобным считается деление антифунгальных препаратов на средства, действующие при локальных и системных микозах (табл. 14.41).

Полиены. К полиенам, которые являются природными антимикотиками, относятся нистатин, леворин и натамицин, применяющиеся местно и внутрь, а также амфотерицин В, используемый преимущественно для лечения тяжелых системных микозов. Липосомный амфотерицин В представляет собой одну из современных лекарственных форм этого полиена с улучшенной переносимостью. Его получают путем инкапсулирования амфотерицина В в липосомы (пузырьки жира, образуемые при диспергировании в воде фосфолипидов), что обеспечивает высвобождение активного вещества только при соприкосновении с клетками гриба и интактность по отношению к нормальным тканям. Полиеновые антибиотики необратимо связываются со стеролами клеточных мембран грибов и резко увеличивают их проницаемость для низкомолекулярных соединений с выходом из клетки составных элементов цитоплазмы. В низких концентрациях они оказывают фунгистатическое, а в высоких — фунгицидное действие. Амфотерицин В действует неспецифически на гранулоциты.

Фармакодинамика. Полиены обладают самым широким среди противогрибковых препаратов спектром активности *in vitro*. При системном применении (амфотерицин В) чувствительны *Candida spp.* (среди *C. lusitaniae* встречаются устойчивые штаммы), *Aspergillus spp.* (*A. terreus* может быть устойчивым), *C. neoformans*, возбудители мукомикоза (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.* и др.), *S. schenckii*, возбудители эндемичных микозов (*B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *C. immitis*, *P. brasiliensis*) и некоторые другие грибы. Однако при местном применении (нистатин, леворин,

натамицин) они действуют преимущественно на *Candida spp.* Полиены активны также в отношении некоторых простейших — трихомонад (натамицин), лейшманий и амёб (амфотерицин В). К полиенам устойчивы грибы-дерматомицеты и псевдоаллешерия (*P. boydii*).

Фармакокинетика. Все полиены практически не всасываются в ЖКТ и при местном применении. Амфотерицин В при внутривенном введении распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкость. Плохо проходит через ГЭБ. Медленно экскретируется почками, 40% введенной дозы выводятся в течение 7 дней. $T_{1/2}$ 24–48 ч, но при длительном применении может увеличиваться до 2 нед. за счет кумуляции в тканях. Фармакокинетика липосомного амфотерицина В в целом менее изучена. Имеются данные, что он создает более высокие пиковые концентрации в крови, чем стандартный. Он практически не проникает в ткань почек (поэтому менее нефротоксичен). Обладает более выраженными кумулятивными свойствами. $T_{1/2}$ в среднем составляет 4–6 дней, при длительном использовании возможно увеличение до 49 дней.

Нистатин является амфотерным тетраеном, содержащим микозамин. Антибиотик подавляет рост грибов рода *Candida*, его максимальное действие проявляется при pH 4,5–6,5 и температуре 25 °С, активность препарата снижается в присутствии двухвалентных ионов, жирных кислот, цистеина, различных сахаров.

Нистатин плохо растворим в воде и при приеме внутрь в терапевтических концентрациях почти целиком выводится с калом в неизменном виде, лишь при очень высоких концентрациях (до 10 млн ЕД) обнаруживается в крови. Местно нистатин применяют в виде мази, глобул и свечей (250–500 тыс. ЕД 2 раза в сутки).

Леворин активен в отношении грибов рода *Candida*. Применяют в виде таблеток, капсул, мази и водной суспензии. Внутрь принимают по 500 тыс. ЕД 2–3 раза в сутки. Препарат практически не всасывается из ЖКТ и полностью выводится с калом. Если антибиотик применяют заочно, то таблетки рассасываются через

Таблица 14.41

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики основных антифунгальных препаратов

Группа препаратов	Препарат	Антигрибковый спектр действия	Всасывание из ЖКТ при приеме внутрь	Способ введения	Однократная доза и режим введения	Проникновение в ткани
<i>Поверхностные (локализованные) микозы</i>						
Полиены	Нистатин	<i>Candida</i>	Плохо	Местно Внутрь	— По 0,5–1 млн ЕД 3 раза в сутки	Плохо проникает в ткани, но может появиться в крови при приеме очень высоких доз (не менее 10 млн ЕД)
	Леворин	<i>Candida Trichomonas</i>	Плохо	Местно Внутрь	— По 500 тыс. ЕД 3 раза в сутки	
Имидазолы	Кетоконазол	<i>Onichomyces Histoplasma</i>	Хорошо	Внутрь	400 мг 1 раз в сутки	Применяется при поверхностных дерматозах и системных микозах
Триазолы	Флуконазол		Хорошо	Внутрь и местно	50–100 мг 1 раз в сутки	
<i>Глубокие (системные микозы)</i>						
Полиены	Амфотерицин В	<i>Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Blastomyces, Sporotrichum, Mucoromyces, Coccidiomyces, Histoplasma</i>	Плохо	Внутривенно	0,5–1 мг/кг или от 5 до 70–100 мг через день (и другие схемы)	Проникает в перитонеальную, плевральную, синовиальную жидкость
Производные пириимидина	Флуцитозин	<i>Candida, Cryptococcus, Cladosporium</i>	Хорошо	Внутрь, внутривенно и внутриперитонеально	По 0,5–1,0 г 4 раза в сутки	Проникает в спинномозговую, перитонеальную, синовиальную жидкость, соединительную ткань, ткани глаза, в бронхиальное дерево
Имидазолы	Миконазол	<i>Candida</i>	Плохо	Внутрь, внутривенно	По 250 мг 3 раза в сутки, по 200–1200 мг 3 раза в сутки	Проникает в соединительную ткань и в синовиальную жидкость
	Кетоконазол		Хорошо	Внутрь	По 200 мг 1–2 раза (глубокие микозы), 400 мг 1 раз в сутки (поверхностные микозы)	
Триазолы	Итраконазол	<i>Candida, Cryptococcus, Blastomyces, Aspergillus</i>	Хорошо	Внутрь, внутривенно	200–400 мг 1 раз в сутки	Проникает в СМЖ, соединительную ткань

10–15 мин. Вагинальные суппозитории содержат 250 тыс. ЕД.

Показания. Леворин показан при местных микозах — кандидамикозах слизистой обо-

лочка рта и ЖКТ, гениталий, трихомонадном кольпите и противопоказан при заболеваниях печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Амфотерицин В относится к амфотерным гептаенам. Для парентерального введения выпускают комплекс амфотерицина В с натриевой солью дезоксихолевой кислоты, обладающей значительной растворимостью в воде.

Фармакодинамика. Антибиотик активен против многочисленных патогенных грибов — криптококков, бластомицетов, гистоплазм, на которые другие противогрибковые антибиотики не действуют даже в больших концентрациях. К препарату устойчивы актиномицеты, нокардии, бактерии, вирусы, простейшие. Активность антибиотика снижается в присутствии двухвалентных ионов цистеина.

Фармакокинетика. При введении внутрь амфотерицин В плохо всасывается из ЖКТ, для создания в крови тех же концентраций препарата, что и при внутривенном введении, внутрь приходится принимать в 100 раз большую дозу. Терапевтическая концентрация сохраняется в крови в течение 6–8 ч. $T_{1/2}$ равен 20 ч. При медленном капельном введении препарата $T_{1/2}$ составляет 24–48 ч, при резко замедленном выведении из тканей (почечная недостаточность) $T_{1/2}$ может достигать 15 сут. После введения препарата концентрация в перитонеальной, плевральной и синовиальной жидкости наполовину меньше, чем концентрация в сыворотке крови. Антибиотик плохо проникает в бронхиальное дерево, СМЖ, с мочой выводится за сутки 5% от полученной дозы. Это необходимо учитывать при хронических почечных заболеваниях (нефротоксичность). В крови антибиотик находится в связи с β -липопротеидами (90–95%). За 7 дней из организма выделяется 20–40% препарата. Предполагают, что амфотерицин метаболизируется в тканях, но метаболиты его до сих пор не обнаружены.

Показания. Амфотерицин В является фунгистатиком, эффективным при генерализованных микозах, он применяется для лечения некоторых грибковых заболеваний (гистоплазмоз, бластомикоз, криптококкоз, кандидасепсис и т. п.).

Режим дозирования. Препарат вводят капельно в вену в течение 4–6 ч, сначала в дозе 0,1 мг/кг массы тела, а затем при переносимости антибиотика и отсутствии побочных яв-

ний дозу увеличивают до 1 мг/кг массы тела. Препарат вводят через день или 2 раза в неделю (опасность кумуляции), обычно лечение продолжают 4–8 нед., за курс лечения больной получает 1,5–2 млн ЕД. Для ингаляций (легочные микозы вводят 50 тыс. ЕД) препарат растворяют в 10 мл воды для инъекций, применяют 1–2 раза в день, продолжительность ингаляции 15–20 мин, курс лечения 1–14 дней. Мазь (в 1 г ее содержится 30 тыс. ЕД) наносят на кожу 1–2 раза в день.

Натамицин. Клиническое значение имеет активность в отношении грибов рода *Candida*. Действует на *Trichomonas vaginalis*. Плохо абсорбируется из ЖКТ. При местном применении не абсорбируется с поверхности кожи и слизистых оболочек. При нанесении на глазное яблоко создает хорошие концентрации в строме радужки. При приеме больших доз внутрь возможны диспептические явления. Раздражение, аллергические реакции при местном применении. Основными показаниями являются кандидоз кожи и слизистых оболочек, грибковый кератит.

Режим дозирования. Взрослые: внутрь по 0,1 г 4 раза в сутки; местно крем наносят на пораженную поверхность кожи 1–3 раза в сутки; интравагинально 0,1 г (1 супп.) 1 раз в сутки. Дети: внутрь по 0,1 г 2 раза в сутки. Не требует коррекции дозы при почечной и печеночной недостаточности.

Азолы являются наиболее представительной группой синтетических антимикотиков, включающей средства для системного (кетоконазол, флуконазол, итраконазол) и местного (бифоназол, изоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол) применения. Следует отметить, что первый из предложенных системных азолов — кетоконазол — после введения в клиническую практику итраконазола свое значение практически утратил ввиду высокой токсичности и в последнее время чаще используется местно.

Фармакодинамика. Азолы обладают преимущественно фунгистатическим свойством, которое связано с ингибированием цитохром Р450-зависимой 14α -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны. Местные препараты при создании

высоких локальных концентраций в отношении ряда грибов могут действовать фунгицидно.

Азолы обладают широким спектром противогрибковой активности. К итраконазолу чувствительны основные возбудители кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и др.), *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *C. neoformans*, дерматомицеты (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*), *S. schenckii*, *P. boydii*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *P. brasiliensis* и некоторые другие грибы. Резистентность часто встречается у *C. glabrata* и *C. krusei*.

Кетоконазол по спектру близок к итраконазолу, но не действует на *Aspergillus spp.*

Флуконазол наиболее активен в отношении большинства возбудителей кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и др.), криптококка и кокцидиоиды, а также дерматомицетов. К нему несколько менее чувствительны бластомицеты, гистоплазмы, паракокцидиоид и споротрикс. Не действует на аспергиллы.

Азолы, используемые местно, активны преимущественно в отношении *Candida spp.*, дерматомицетов, *M. furfur*. Действуют на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы. К ним чувствительны также некоторые грамположительные кокки и коринебактерии. Клотримазол умеренно активен в отношении некоторых анаэробов (бактероиды, *G. vaginalis*) и трихомонад.

Фармакокинетика. Кетоконазол, флуконазол и итраконазол хорошо всасываются в ЖКТ. При этом для всасывания кетоконазола и итраконазола необходим достаточный уровень кислотности в желудке, поскольку, реагируя с соляной кислотой, они превращаются в хорошо растворимые гидрохлориды. Биодоступность итраконазола, назначаемого в виде капсул, выше при приеме с пищей, а в виде раствора — натошак. Пиковые концентрации в крови флуконазола достигаются через 1–2 ч, кетоконазола и итраконазола — через 2–4 ч.

Для флуконазола характерна низкая степень связывания с белками плазмы (11%), в то время как кетоконазол и итраконазол связываются с белками почти на 99%.

Флуконазол и кетоконазол относительно равномерно распределяются в организме, создавая

высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах. Флуконазол проникает через ГЭБ и гематофтальмический барьер. Уровень флуконазола в СМЖ у пациентов с грибковым менингитом составляет 52–85% концентрации в плазме крови. Кетоконазол плохо проходит через ГЭБ и создает очень низкие концентрации в СМЖ.

Итраконазол, будучи высоко липофильным, распределяется преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник. Способен накапливаться в тканях, которые особо предрасположены к грибковому поражению, таких как кожа (включая эпидермис), ногтевые пластинки, легочная ткань, гениталии, где его концентрация почти в 7 раз выше, чем в плазме. В воспалительных экссудатах уровень итраконазола в 3,5 раза превышает плазменный. В то же время в водные среды — слюну, внутриглазную жидкость, СМЖ — итраконазол практически не проникает.

Кетоконазол и итраконазол метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно ЖКТ. Итраконазол частично выделяется с секретом сальных и потовых желез кожи. Флуконазол лишь частично метаболизируется, выводится почками преимущественно в неизменном виде. $T_{1/2}$ кетоконазола равен 6–10 ч, итраконазола — 20–45 ч, при почечной недостаточности не изменяется. $T_{1/2}$ флуконазола — 30 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 3–4 сут.

Итраконазол не удаляется из организма при гемодиализе, концентрация флуконазола в плазме при проведении этой процедуры уменьшается в 2 раза.

Азолы для местного применения создают высокие и достаточно стабильные концентрации в эпидермисе и нижележащих пораженных слоях кожи, причем создаваемые концентрации превосходят МПК для основных грибов, вызывающих микозы кожи. Наиболее длительно сохраняющиеся концентрации характерны для бифоназола, $T_{1/2}$ которого из кожи составляет 19–32 ч (в зависимости от ее плотности). Системная абсорбция через кожу минимальна и не имеет клинического значения. При интравагинальном применении абсорбция может составлять 3–10%.

Побочные действия. Нежелательные реакции, общие для всех системных азолов: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги, аллергические реакции, гематологические реакции (тромбоцитопения, агранулоцитоз), повышение активности аминотрансфераз, холестатическая желтуха. Кроме того, для отдельных представителей характерны некоторые специфические нежелательные реакции. Так, для итраконазола это возможность развития застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, гипокалиемии, отеков, нарушения выработки кортикостероидов; для кетоконазола — тяжелые гепатотоксические реакции, вплоть до развития гепатита, нарушение выработки тестостерона и кортикостероидов, сопровождающееся у мужчин гинекомастией, олигоспермией, импотенцией, у женщин — нарушением менструального цикла; для местных азолов при интравагинальном применении: зуд, жжение, гиперемия и отек слизистой оболочки, выделения из влагалища, учащение мочеиспускания, боль во время полового акта, ощущение жжения в пенисе.

Показания к применению могут различаться у различных представителей группы.

Итраконазол

- Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория.
- Отрубевидный лишай.
- Кандидоз пищевода, кожи и слизистых оболочек, ногтей, кандидозная паронихия, вульвовагинит.
- Криптококкоз.
- Аспергиллез (при резистентности или плохой переносимости амфотерицина В).
- Псевдоаллергический.
- Феогифомикоз.
- Хромомикоз.
- Споротрихоз.
- Эндемичные микозы.
- Профилактика микозов при СПИДе.

Флуконазол

- Инвазивный кандидоз.
- Кандидоз кожи, слизистых оболочек, пищевода, кандидозная паронихия, онихомироз, вульвовагинит.

- Криптококкоз.
- Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория.
- Отрубевидный лишай.
- Споротрихоз.
- Псевдоаллергический.
- Трихоспороз.

Кетоконазол

- Кандидоз кожи, пищевода, кандидозная паронихия, вульвовагинит.
- Отрубевидный лишай (системно и местно).
- Дерматомикоз (местно).
- Себорейная экзема (местно).
- Паракокцидиоидоз.

Азолы для местного применения

- Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кандидозный вульвовагинит.
- Дерматомикозы (трихофития и эпидермофития гладкой кожи, кистей и стоп при ограниченных поражениях). При онихомикозе малоэффективны.
- Отрубевидный лишай.
- Эритразма.

Противопоказания: аллергическая реакция на препараты группы азолов, беременность (системно), кормление грудью (системно), тяжелые нарушения функции печени (кетоконазол, итраконазол), возраст до 16 лет (итраконазол).

Эхинокандины. *Каспофунгин* является представителем нового класса противогрибковых препаратов — эхинокандинов. Особенности каспофунгина являются уникальным механизмом действия, обусловленный блокадой синтеза 1,3-β-глюкана клеточной стенки грибов; высокая фунгицидная активность в отношении большинства кандид, включая резистентные к азолам, и фунгистатическая активность в отношении аспергилл; низкая токсичность; длительный $T_{1/2}$, позволяющий вводить препарат 1 раз в сутки.

Фармакодинамика. Каспофунгин обладает фунгицидной активностью по отношению к *Candida spp.*, в том числе штаммов, резистентных к азолам (флуконазолу, итраконазолу) и амфотерицину В. Наибольшая активность отмечается в отношении *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. glabrata*. Менее чувствительны *C. parapsilosis*, *C. krusei* и *C. lusitaniae*.

Фунгистатически действует на *Aspergillus spp.*, *Sporothrix schenckii* и *Pneumocystis jirovecii* (ранее *P. carinii*). Активность против *Trichosporon spp.*, *Fusarium spp.*, *Paecilomyces spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* и *Rhizopus arrhizus* ограничена. Не активен в отношении *Cryptococcus neoformans*, что объясняется сниженным количеством 1,3- β -глюкана в стенке данного микроорганизма.

Фармакокинетика. Каспофунгин может применяться только парентерально, так как биодоступность при пероральном приеме не превышает 1%. Высокие концентрации каспофунгина отмечаются в плазме крови, ткани легких, печени, селезенке, кишечнике. Концентрации в моче, СМЖ и стекловидном теле очень низкие. На 97% связывается с альбуминами плазмы. Не удаляется при гемодиализе, поэтому не следует повышать дозу препарата у этой категории пациентов. $T_{1/2}$ составляет 9–13 ч, что позволяет применять препарат 1 раз в сутки. Выводится в виде активного вещества и метаболитов через ЖКТ (35%) и почки (41%).

Показания: эмпирическая терапия нейтропенической лихорадки; кандидоз пищевода; инвазивный кандидоз (интраабдоминальная инфекция, перитонит, инфекция плевры) и кандидемия; инвазивный аспергиллез при неэффективности или непереносимости других препаратов.

Режим дозирования. Каспофунгин применяется только внутривенно. Стандартный режим дозирования у взрослых — 70 мг препарата в первый день с последующей поддерживающей дозой по 50 мг ежедневно. Инфузия должна продолжаться не менее 1 ч. При начальной стадии почечной недостаточности (клиренс креатинина более 50 мл/мин) фармакокинетика каспофунгина не изменяется. При умеренной и тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина 31–49 и 5–30 мл/мин соответственно) плазменные концентрации каспофунгина возрастают в среднем на 30–49%. У пациентов с умеренно нарушенной функцией печени начальная доза препарата также составляет 70 мг, но последующие не должны превышать 35 мг. Незначительные изменения функции печени не влияют на дозировки каспофунгина. Опыта

использования каспофунгина при тяжелых поражениях печени нет. Дозы для детей окончательно не установлены.

Препараты других групп. Флуцитозин является фторированным производным пириимидина (5-фторцитозин), применяемым в химиотерапии опухолей. Флуцитозин подавляет рост *Candida*, *C. neoformans*, *Cladosporium spp.* Механизм действия антибиотика сводится к проникновению его внутрь грибковой клетки и замещению урацила при синтезе нормальной РНК фторированным производным пириимидина.

Фармакокинетика. Флуцитозин быстро и полностью всасывается при приеме внутрь (его биодоступность составляет 80%, у больных с почечной недостаточностью она значительно меньше). Концентрация в крови после приема 1,5 г флуцитозина (45 мкг/мл) достигает максимума через 2 ч у больных криптококковым менингитом с нормальной функцией почек. $T_{1/2}$ у здоровых лиц составляет 3–4 ч и находится в прямой зависимости от функции почек (табл. 14.42).

При введении флуцитозина в крови с белком связывается 4% принятой дозы, 75% концентрации в крови можно определить в СМЖ. Препарат проникает в перитонеальную и синовиальную жидкость, переднюю камеру глаза, соединительную ткань и бронхиальное дерево.

Показания. Препарат показан при тяжелых системных микозах, менингите и грибковом сепсисе.

Побочные действия. Среди побочных явлений отмечают насморк, понос, кожную сыпь, тромбоцитопению и лейкопению.

Взаимодействие. При применении флуцитозина с амфотерицином В повышается нефротоксичность обоих лекарств. Неомидин, антациды уменьшают абсорбцию флуцитозина в ЖКТ.

Режим дозирования. Флуцитозин назначают внутрь в суточной дозе 2–4 г, в вену и интраперитонеально — от 50 до 150 мг/кг массы тела. При почечной недостаточности дозу уменьшают.

К аллиламинам, являющимися синтетическими антимикотиками, относятся тербинафин, применяемый внутрь и местно, и нафтифин,

Таблица 14.42

Фармакокинетика противогрибковых средств

Препарат	$T_{1/2}$, ч	Биодоступность, %	Vd , л	Проникновение в СМЖ, %	СI, мл/кг/мин	Экскреция с мочой в сутки, % дозы
Амфотерицин В	24–48	Неизвестна	4	2–5	20–25	2–10
Флуцитозин	3–4	> 80	0,6–0,9	75	1,5–2,0	75–95
Миконазол	24	< 50	2–3	2–5	Высокий	Низкая
Кетоконазол	8	75	0,3–0,4	2–7	2,0	5
Флуконазол	30	> 90	5,6–6,4	70	Высокий	90

предназначенный для местного использования. Основными показаниями к применению аллиламинов являются дерматомикозы.

Аллиламины обладают преимущественно фунгицидным свойством, связанным с нарушением синтеза эргостерола. В отличие от азолов аллиламины блокируют более ранние стадии биосинтеза, ингибируя скваленэпоксидазу.

Аллиламины обладают широким спектром противогрибковой активности. К ним чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*), *M. furfur*, кандиды, аспергиллы, гистоплазмы, бластомицеты, криптококк, споротрикс, возбудители хромомикоза. Тербинафин активен *in vitro* также против ряда простейших (некоторые разновидности лейшманий и трипаносом). Несмотря на широкий спектр активности аллиламинов, клиническое значение имеет только их действие на возбудителей дерматомикозов.

Тербинафин хорошо всасывается в ЖКТ, причем биодоступность практически не зависит от приема пищи. Практически полностью (на 99 %) связывается с белками плазмы. Обладая высокой липофильностью, тербинафин распределяется во многие ткани. Диффундируя через кожу, а также выделяясь с секретами сальных и потовых желез, создает высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, ногтевых пластинках, волосяных фолликулах, волосах. Метаболизируется в печени, выводится почками. $T_{1/2}$ 11–17 ч, возрастает при почечной и печеночной недостаточности.

При местном применении системная абсорбция тербинафина менее 5 %, нафтифина — 4–6 %. Препараты создают высокие концентрации в различных слоях кожи, превышающие МПК

для основных возбудителей дерматомикозов. Всасываясь порция нафтифина частично метаболизируется в печени, выводится с мочой и с калом. $T_{1/2}$ 2–3 дня.

Показаниями к применению аллиламинов являются дерматомикозы (эпидермофития, трихофития, микроспория), при ограниченном поражении — местно, при распространенном — внутрь; микоз волосистой части головы (внутри); онихомироз (внутри); хромомикоз (внутри); кандидоз кожи (местно); отрубевидный лишай (местно).

Гризеофульвин — один из ранних природных антимикотиков, обладающий узким спектром активности. Продуцируется грибом рода *Penicillium*. Применяется только при дерматомикозах, вызванных грибами-дерматомицетами.

Ф а р м а к о д и н а м и к а. Гризеофульвин обладает фунгистатическим свойством, которое обусловлено ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК. Избирательно накапливаясь в прокератиновых клетках кожи, волос, ногтей, гризеофульвин придает вновь образуемому кератину устойчивость к грибковому поражению. Излечение наступает после полной замены инфицированного кератина, поэтому клинический эффект развивается медленно. К гризеофульвину чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*). Другие грибы устойчивы.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Гризеофульвин хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность увеличивается при приеме с жирной пищей. Максимальная концентрация в крови отмечается через 4 ч. Высокие концентрации создаются в кератиновых слоях кожи, волос, ногтей. Только незна-

чительная часть гризеофульвина распределяется в другие ткани и секреты. Метаболизируется в печени. Выводится с калом (36% в активной форме) и с мочой (менее 1%). $T_{1/2}$ 15–20 ч, при почечной недостаточности не изменяется.

Взаимодействие. Индукторы микросомных ферментов печени (барбитураты, рифампицин и др.) могут усиливать метаболизм гризеофульвина и ослаблять его эффект. Гризеофульвин индуцирует цитохром P450, поэтому может усиливать метаболизм в печени и, следовательно, ослаблять действие непрямых антикоагулянтов группы кумарина, пероральных противодиабетических препаратов, теофиллина, эстрогенсодержащих оральных контрацептивов. Гризеофульвин усиливает действие алкоголя.

Показания: дерматомикозы (эпидермофития, трихофития, микроспория), микоз волосяной части головы, онихомикоз.

14.3. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОТОЗОЙНЫХ ИНФЕКЦИЙ

К данной группе относятся противомаларийные и противоамебные препараты, а также препараты для лечения лямблиоза, балантидиоза, токсоплазмоза, лейшманиоза и трихомоноза.

Привлекает к себе внимание один из препаратов этой группы — метронидазол.

Метронидазол (трихопол, орвагил, клион, эфлоран, тинидазол, триканикс, флагил) является гетероциклическим соединением — дериватом нитроимидазола. Этот препарат чрезвычайно эффективен при лечении анаэробных инфекций, в частности, вызванных негазообразующими анаэробными (анаэробные пептострептококки, бактериоиды, пептококки). К нему чувствительны трихомонады, лямблии, амёбы, фузиформные бактерии, спирохеты.

Фармакокинетика. Метронидазол хорошо всасывается из ЖКТ при применении внутрь. Прием препарата с пищей не влияет на его фармакокинетику. После введения 750 мг его максимальная концентрация в крови определяется через 30–60 мин. $T_{1/2}$ в плазме составляет 8 ч, объем распределения равен 83% массы тела. При сравнении всасывания метронидазола при приеме его в таблетках и введении в суппозито-

риях установлено, что биодоступность препарата в суппозиториях составляет примерно 90% от биодоступности после приема внутрь.

После внутривенного введения или приема внутрь 500 мг препарата в плазме здоровых лиц определяется метронидазол и его метаболит — 1-(2-оксиэтил)-2-оксиметил-5-нитроимидазол. Другой метаболит метронидазола — 2-метил-5-нитроимидазол-1-уксусная кислота — в крови не обнаруживается. Нарастание содержания первого метаболита в плазме происходит постепенно и достигает максимальных величин к 6 ч. Если $T_{1/2}$ метронидазола в крови после внутривенного введения составляет 7,3 ч, после приема внутрь — 8 ч, то у первого метаболита — 9,8, а второго — 9,5 ч. При внутривенном введении 500 мг препарата его наивысшая концентрация создается через 1 ч после окончания инфузии, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 6–8 ч в сыворотке. Данная концентрация в 2 раза превышает максимальную для подавления 100% возбудителей.

Метронидазол слабо связывается белками крови (от 4 до 20%). Из крови препарат поступает в печень и в высоких концентрациях накапливается в желчи. Из тонкой кишки вновь всасывается и поступает в кровь. Метронидазол хорошо проникает в ткани и через ГЭБ (где содержится в терапевтической концентрации), в абсцессы. Степень распределения метронидазола зависит от массы тела пациента. Метронидазол и подобные ему препараты хорошо проникают через плацентарный барьер и в молоко матери, поэтому их нельзя назначать во время беременности и кормления. С мочой выделяется от 17 до 20% метронидазола, с калом выводится 14% препарата. Максимальная суточная доза метронидазола для приема внутрь и для введения в вену не должна превышать 3 г, в свечах — 4 г.

Режим дозирования. Метронидазол показан для лечения трихомоноза. При этом используется обычная схема: назначают по 250 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней для мужчины и женщины одновременно. Существуют и другие, более короткие схемы, по которым больные получают в 1-й день по 500 мг препарата 2 раза, затем по 250 мг 3 раза, в последующие дни по 250 мг 2 раза и т. д. Принимать внутрь препарат

следует во время или после еды. Параллельно с приемом внутрь назначают вечером по 1 свече или вагинальной таблетке, содержащей 500 мг метронидазола.

Для лечения кожного лейшманиоза, амебиоза, лямблиоза также существует несколько схем лечения. Продолжительность курса лечения в среднем составляет 10 дней. Дозы определяют исходя из фармакокинетики препарата.

В последнее время показана эффективность метронидазола для лечения розацеа и околоротового дерматита (по 250 мг 3 раза в сутки в течение 2–3 нед. и более). Препарат эффективен при анаэробных инфекциях, применяют его при эндокардите, абдоминальной, гинекологической и хирургической инфекциях, инфекциях ЦНС, абсцессах легких, инфекциях кожи, костей, соединительной ткани, раневой инфекции. Заболевание, вызванное анаэробами, обычно начинают лечить с введения препарата в вену. Парентеральное введение препарата следует как можно быстрее заменять пероральным. Метронидазол используют для профилактики анаэробной инфекции перед операциями на органах малого таза и ЖКТ.

Метронидазол вызывает сенсбилизацию к алкоголю при совместном применении, поэтому его используют для лечения алкоголизма.

Побочные действия. Среди побочных эффектов необходимо назвать следующие. При совместном применении метронидазола с алкоголем возможны боль в животе, покраснение лица, рвота. Нельзя вводить препарат одновременно с дисульфирамом. Метронидазол, так же как и другие препараты этой группы, может вызывать нарушение кроветворения, поражения ЦНС, аллергические реакции, что проявляется в виде крапивницы, тошноты, рвоты, поноса, боли в ЖКТ, отмечается металлический и горький вкус во рту. Длительное введение препарата может осложниться цитопенией, периферической нейропатией, головной болью, сонливостью, головокружением, атаксией, парестезией; возможно также незначительное и обратимое увеличение активности печеночных ферментов и уровня билирубина в крови. У 10% больных моча окрашивается в темно-красный цвет, по видимому, в результате увеличения выделения

метаболитов. При лечении метронидазолом возможно развитие кандидамикозов. Следует отметить, что при очень высоких концентрациях метронидазола в крови у него обнаруживаются канцерогенные свойства.

Противопоказания. Метронидазол противопоказан при нарушении кроветворения, аллергии, беременности, органических поражениях ЦНС (эпилепсии, невриты), в период кормления ребенка грудью. Запрещается назначать препарат детям до 5 лет. Одновременное введение метронидазола с алкоголем и дисульфирамом может вызвать антабусоподобный синдром или психическое расстройство. В случае возникновения побочных явлений со стороны ЦНС лечение прекращают.

Для лечения трихомоноза и других заболеваний, вызванных простейшими, используют нитазол, трихомонацид, октилин, соли сурьмин, аминохинол, гидрохлорид эметина и другие средства. Эти препараты отличаются от метронидазола химической структурой, обладают более узким спектром действия и представляют меньший практический интерес.

14.4. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В настоящее время используется более 40 лекарственных средств, обладающих противовирусной активностью. Противовирусные препараты принято подразделять по их основной активности в отношении вирусов и по химическому строению/механизму действия (табл. 14.43). Противовирусные препараты расширенного спектра активны против нескольких вирусов, например рибавирин эффективен при терапии HCV-инфекции и при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.

Особенности противовирусной терапии. В отличие от антибактериальных препаратов спектр активности противовирусных препаратов относительно узкий в связи с различиями строения вирусов (наличие сложных оболочек, различные нуклеиновые кислоты). Для повышения специфичности и селективности действия химиопрепаратов на вирусы и уменьшения цитотоксичности спектр их противовирусной активности еще более суживается. Эти особенности

Таблица 14.43

Классификация противовирусных средств

По спектру действия	По строению/механизму действия	Примеры
Противогриппозные	Ингибиторы нейраминидазы	Осельтамивир, занамивир
	Адамантаны (блокаторы M ₂ -каналов)	Амантадин
Противогерпетические	Атипичные нуклеозиды	Ацикловир
Противоцитомегаловирусные	Атипичные нуклеозиды	Ганцикловир
Антиретровирусные препараты	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	Ставудин
	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Невирапин
	Ингибиторы протеазы	Атазанавир
	Ингибиторы слияния	Энфувертид
	Ингибиторы интегразы	Ралтегравир*
Активные против вируса гепатита В	Атипичные нуклеозиды	Энтекавир
Расширенного спектра	Короткодействующие ИФН- α 2	ИФН- α 2а
	Пегилированные ИФН- α 2	Пегилированный ИФН- α 2а
	Индукторы ИФН**	Циклоферон
	Моноклональные антитела	Паливизумаб
	Иммуномодуляторы**	Тимозин α 1*
	Рибавирин	

* На разных стадиях клинических исследований.

** Эффективность в контролируемых исследованиях окончательно не установлена.

противовирусных препаратов требуют *строгого этиотропного подхода к терапии*.

Так же как при терапии большинством антимикробных препаратов, при применении противовирусных препаратов характерно развитие *резистентности*, которая нередко является причиной клинической неэффективности терапии. В случае развития у вируса устойчивости к противовирусному препарату возможна перекрестная устойчивость и к другим препаратам из этой группы. Наибольшее клиническое значение имеет развитие резистентности у ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРВП), у вируса гриппа — к адамантанам и ингибиторам нейраминидазы, у HBV — к ламивудину.

Почти все противовирусные препараты, за исключением моноклональных антител и (в некоторой степени) интерферонов, являются *вирустатическими препаратами*, которые блокируют репликацию вируса только на период приема препарата, т. е. элиминация вируса либо не происходит (хронические инфекции, такие как ВИЧ, HCV-инфекция), либо происходит за счет

функционирования иммунной системы (грипп, ОРВИ). В связи с этим для медленных вирусных инфекций практически отсутствует понятие курс терапии, а при инфекциях, вызванных ВИЧ, HBV, терапия аналогами нуклеотидов продолжается пожизненно.

Противовирусные химиопрепараты в отличие от других противомикробных средств обладают более высокой токсичностью, что объясняется отличиями в механизме их действия. Большинство противовирусных препаратов действует путем подавления синтеза вирусной ДНК и/или РНК. Одновременно в той или иной мере может нарушаться синтез ДНК/РНК в клетках хозяина. Чем меньше препарат влияет на репликацию ДНК/РНК хозяина, тем он менее токсичен, чем больше препарат влияет на репликацию вируса, тем он более активен. Разные противовирусные препараты обладают различной специфичностью в отношении ДНК/РНК хозяина и вируса. Как правило, наиболее чувствительными к токсическому действию противовирусных препаратов являются интенсивно делящиеся клетки, преж-

де всего клетки кроветворной системы, что обуславливает развитие таких нежелательных реакций, как нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения, анемия. Еще одной причиной развития специфичных нежелательных реакций, типичных для противовирусных препаратов, прежде всего для нуклеотидов, является ингибирование митохондриальной ДНК-полимеразы гамма, что приводит к подавлению синтеза митохондриальных ферментов, отвечающих за генерацию АТФ. К проявлениям митохондриальной цитотоксичности относят миопатию (зидовудин), нейропатию (ставудин, диданозин, зальцитабин), стеатоз печени и лактат-ацидоз (диданозин, ставудин, зидовудин), а также, вероятно, периферическую липодистрофию (могут вызывать все нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, в большей степени — ставудин) и панкреатит (диданозин).

Поэтому одно из основных требований при проведении противовирусной терапии — выбор препарата с *высокой селективностью действия* по отношению к вирусной ДНК/РНК или процессам синтеза вирусных белков. С повышением селективности действия противовирусного пре-

парата и уменьшением токсичности по отношению к организму человека уменьшается спектр противовирусной активности противовирусных препаратов, т. е. они проявляют специфичность только в отношении конкретного рода вирусов. Расширение спектра действия влечет за собой изменение внутриклеточных механизмов действия препарата, при этом препарат утрачивает селективность действия и становится токсичным.

Механизм действия противовирусных препаратов. На сегодняшний день разработаны противовирусные препараты, активные практически на всех этапах жизненного цикла вируса. Для препаратов с узким спектром активности характерен механизм действия с вовлечением 1–2 этапов жизненного цикла вируса (ингибитор слияния ВИЧ), противовирусные препараты расширенного спектра (интерферон), как правило, воздействуют на нескольких этапах (рис. 14.1).

Наиболее типичным механизмом действия обладают аналоги нуклеозидов, например ацикловир. Для реализации противовирусного действия препарат подвергается внутриклеточному метаболизму, фосфорилируясь сначала в моно-

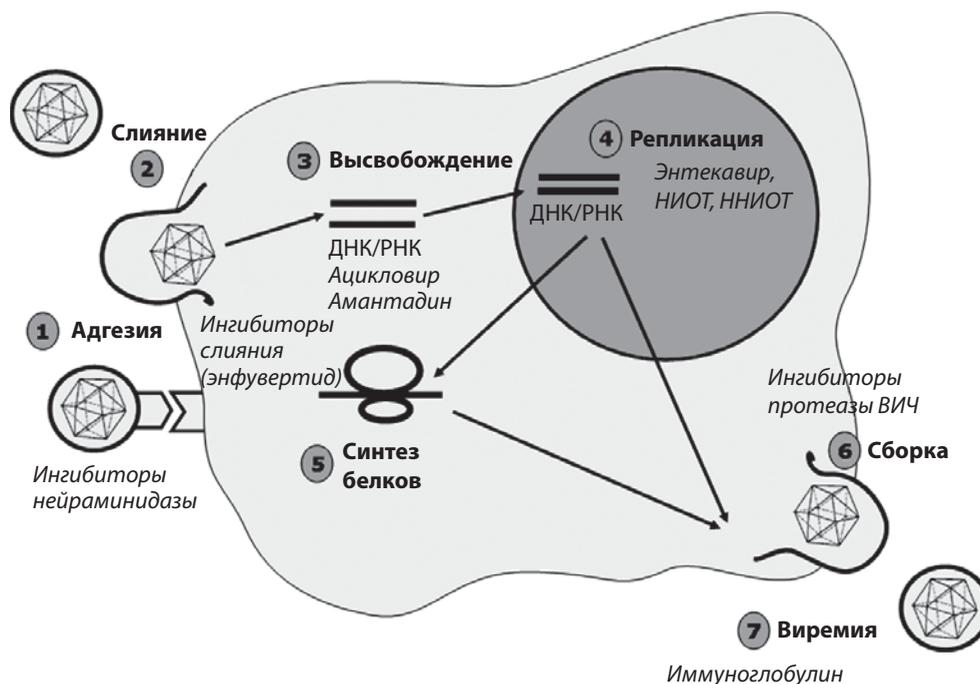


Рис. 14.1. Точки приложения противовирусных препаратов

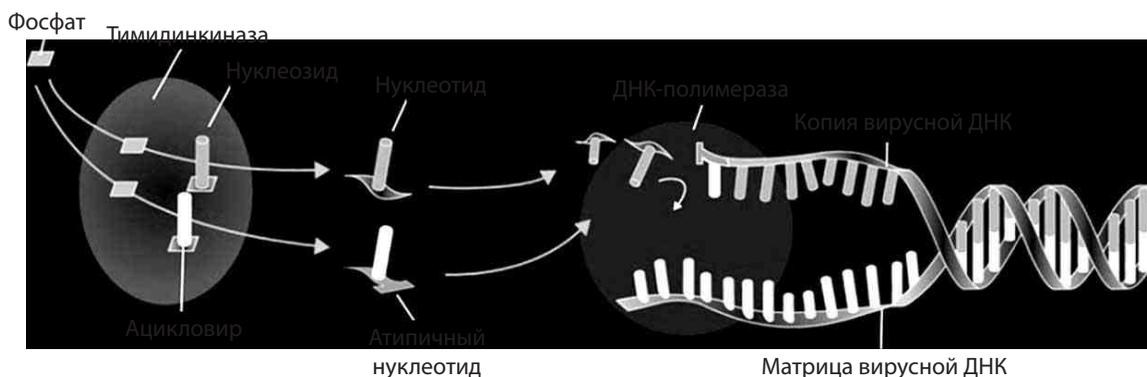


Рис. 14.2. Механизм противовирусного действия атипичных нуклеозидов (на примере ацикловира)

фосфат, дифосфат и затем трифосфат препарата (рис. 14.2).

Трифосфат препарата конкурентно с эндогенными нуклеозидами ингибирует вирусную и клеточную ДНК-полимеразу, нарушая синтез белка вируса. Процесс внутриклеточного фосфорилирования препарата может осуществляться с участием ферментов клетки-хозяина, и тогда препарат проявляет токсические свойства (подавляя синтез белка в клетках человека), или с участием специфических внутриклеточных ферментов, которые кодируются вирусом и образуются только в инфицированной клетке-хозяине, что обеспечивает селективность действия препарата и повышает его безопасность; так происходит при использовании ацикловира.

14.4.1. Противогерпетические препараты

К основным противогерпетическим ЛС с доказанной эффективностью относятся четыре близких по структуре препарата из группы аналогов нуклеозидов: ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир. Причем валацикловир и фамцикловир представляют собой исходно неактивные соединения (пролекарства), которые в организме человека превращаются в ацикловир и пенцикловир соответственно. Все эти ЛС блокируют синтез ДНК у размножающихся вирусов герпеса, но не действуют на вирусы, находящиеся в латентном состоянии. В целом все три препарата (ацикловир, валацикловир и фамцикловир) при приеме внутрь имеют сравнимую клиническую эффективность. Для перорального применения используют ацикловир, валацикло-

вир и фамцикловир, а внутривенно вводится только ацикловир.

Для местного применения используются ацикловир, пенцикловир, идоксуридин, фоскарнет и тромантадин.

Ацикловир (зовиракс) — родоначальник противогерпетических препаратов — блокаторов синтеза вирусной ДНК. Является препаратом первого выбора при герпетической инфекции, это «золотой стандарт» среди противогерпетических препаратов. Наибольшую активность он проявляет в отношении вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вируса varicella-zoster, обладает умеренной активностью в отношении цитомегаловируса (ЦМВ) (табл. 14.44). Вирус varicella-zoster более чем в 20 раз, а ЦМВ в 470 раз менее чувствительны к ацикловиру, чем ВПГ-1. Благодаря высокой селективности действия к вирусам имеет уникальный широкий терапевтический индекс.

Таблица 14.44

Спектр противовирусной активности ацикловира и пенцикловира

Группы вирусов	МПК, мкг/мл	
	Ацикловир	Пенцикловир
ВПГ-1	1,4	0,5
ВПГ-2	0,6	0,7
Вирус герпеса zoster	3,8	3,1
Вирус Эпштейн—Барр	10	10
ЦМВ	25	52
Вирус гепатита В	10	0,5

Фармакодинамика. Противовирусное действие оказывает активный метаболит ацикловира — ацикловира трифосфат, который образуется в клетках, пораженных ВПГ. Ацикловир селективно фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом, с помощью кодируемой вирусом тимидинкиназы, которая в 106 раз сильнее фосфорилирует его, чем клеточная. Ацикловир плохо захватывается неинфицированными клетками, они не метаболизируют препарат, так как не содержат специфический фермент тимидинкиназу. Концентрация, необходимая для подавления клеточной ДНК-полимеразы, требуется в 30–50 раз более высокая, чем для подавления вирусной ДНК-полимеразы. ЦМВ, который не кодирует специфическую тимидинкиназу, менее чувствителен к ацикловиру, потому что ацикловир плохо метаболизируется в клетках, пораженных ЦМВ, и не создает достаточные МПК.

Резистентность к противогерпетическим препаратам является редким явлением, особенно у пациентов с нормальным иммунитетом. Ацикловиррезистентные штаммы при умеренном иммунодефиците могут встречаться у 6–8% пациентов, а у пациентов, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, и при СПИДе резистентность возрастает до 17%. Возможными механизмами ее являются: 1) дефекты тимидинкиназы, которая перестает фосфорилировать препарат; 2) нарушение функции ДНК-полимеразы вируса. Следует учитывать, что ацикловиррезистентные штаммы также устойчивы к валацикловиру и фамцикловиру. В этом случае препаратом выбора является фоскарнет.

Ацикловир имеет доказанную эффективность в лечении инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2, опоясывающего лишая.

Фармакокинетика. При приеме внутрь ацикловир отличается относительно низкой биодоступностью — от 15 до 30%, при этом C_{\max} через 1,5–2,5 ч составляет около 3–8 мкмоль/л в зависимости от используемых доз (от 200 до 800 мг). Прием пищи не влияет на абсорбцию ацикловира в ЖКТ. При внутривенной инфузии создает C_{\max} в плазме от 3 до 43 мкмоль/л в дозе 5 мг/кг массы тела и до 90 мкмоль/л в дозе 10 мг/кг. При местном применении незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки.

Ацикловир хорошо пенетрирует в ткани. Проникает в слюну, внутриглазную жидкость, вагинальный секрет, жидкость герпетических пузырьков. Проходит через ГЭБ. Проникает в грудное молоко, через плаценту и накапливается в амниотической жидкости в концентрации в 3–6 раз выше плазменной; накапливается в организме плода вследствие замедленной элиминации. Концентрации в почках, легких, печени, сердце равны плазменной. В ЦНС проникает менее 50% и создает там C_{\max} 0,5–1,26 мкмоль/л. Комбинация ацикловира с пробенецидом ввиду замедления его почечной экскреции увеличивает пенетрацию в ЦНС до 82%. Ацикловир имеет низкую связь с белками — 9–22%.

Ацикловир экскретируется преимущественно почками, на 60–90% в неизменном виде. Ацикловир выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, $T_{1/2}$ 2–3 ч, у детей младшего возраста — до 4 ч. При почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) $T_{1/2}$ значительно возрастает, что требует коррекции доз и режимов введения.

Режим дозирования. *Внутрь.* Взрослые и дети старше 12 лет: по 0,2 г 5 раз в сутки или по 0,4 г каждые 8 ч в течение 5 дней. Пациенты с иммунодефицитом: по 0,4 г 5 раз в сутки в течение 5–10 дней. Для супрессивной терапии генитального герпеса — по 0,2–0,4 г каждые 8–12 ч в течение 1 года и более. Терапия инфекции, вызванной varicella-zoster, — по 0,8 г 5 раз в сутки в течение 7–10 дней; профилактика инфекции, вызванной varicella-zoster, у пациентов с иммунодефицитом после трансплантации — по 0,4–0,8 г каждые 6 ч до 3–6 мес.

Внутривенная инфузия. Взрослые и дети старше 12 лет: по 5 мг/кг каждые 8 ч в течение 7 дней. Дети до 12 лет — 0,25 г/м². Герпес у пациентов с иммунодефицитом — по 5 мг/кг каждые 8 ч в течение 7 дней. Инфекция, вызванная вирусом varicella-zoster у пациентов с иммунодефицитом, — по 10 мг/кг каждые 8 ч в течение 7–10 дней. Герпетический энцефалит — по 10–15 мг/кг каждые 8 ч в течение 2–3 нед. При неонатальном герпесе — 1,5–3 г/м²/сут в 3 введения в течение 3 нед.

Местно. Крем или мазь 5% наносят на пораженные участки кожи. Глазную мазь 3% за-

кладывают в нижний конъюнктивальный мешок 5–6 раз в сутки в течение 5–10 дней.

Побочные действия. Ацикловир, как правило, хорошо переносится пациентами. Местно — жжение при нанесении на слизистые оболочки, особенно при вагинальном применении; флебит при внутривенном введении. Системные реакции. ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея. ЦНС: у 1–4% пациентов при внутривенном введении ацикловира отмечаются заторможенность, тремор, судороги, галлюцинации, бред, экстрапирамидные расстройства. Симптомы обычно появляются в первые 3 сут лечения, связаны с высоким уровнем ацикловира в сыворотке крови (более 25 мкг/мл) и постепенно исчезают по мере его понижения. Факторы риска: почечная недостаточность, сопутствующее применение других нейротоксичных препаратов, интерферона, метотрексата. Почки: вследствие кристаллизации препарата в почечных канальцах у 5% пациентов при внутривенном введении развивается обструктивная нефропатия, проявляющаяся тошнотой, рвотой, болью в пояснице, азотемией. Факторы риска: детский возраст, быстрое внутривенное введение, большие дозы, высокие концентрации ацикловира в плазме, обезвоживание, заболевания почек, сопутствующее применение других нефротоксичных препаратов (например, циклоспорина). Меры профилактики: обильное питье. Меры помощи: отмена препарата, инфузионная терапия. Другие: головная боль, головокружение (чаще у пожилых лиц).

Валацикловир (валтрекс) — пролекарство ацикловира, созданное для улучшения биодоступности; после пристеночного кишечного и печеночного метаболизма превращается в ацикловир. Применяется только внутрь, биодоступность валацикловира — более 50%, обладает более длительным $T_{1/2}$. Валацикловир имеет доказанную эффективность для лечения инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2 и вирусом varicella-zoster, а также для профилактики ЦМВ-инфекции. Валацикловир не используется у детей.

Валацикловир по переносимости близок к ацикловиру для перорального приема. Особенностью являются редкие случаи развития тромботической микроангиопатии у пациентов с иммуносупрессией (больные СПИДом, онкологи-

ческие пациенты), получающих множественную фармакотерапию.

Режим дозирования. Внутрь, взрослые и дети старше 12 лет: при слезисто-кожном герпесе — по 0,5 г каждые 12 ч в течение 5 дней; при слезисто-кожном герпесе у пациентов с иммунодефицитом — по 1 г каждые 12 ч в течение 5–10 дней; при опоясывающем лишае — по 1 г каждые 8 ч в течение 7–10 дней. При первичном эпизоде генитального герпеса — по 0,5 г каждые 12 ч в течение 5 дней. При рецидивах генитального герпеса — по 0,5 г каждые 12 ч в течение 3–5 дней. При длительной супрессивной терапии рецидивирующего генитального герпеса — по 0,5 г каждые 24 ч или по 0,25–0,5 г каждые 12 ч. Для профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации — по 2 г каждые 6 ч в течение 3 мес.

Другими производными ацикловира с измененной химической структурой являются фамцикловир и пенцикловир.

Пенцикловир в пораженных вирусом клетках человека активируется, превращаясь в пенцикловира трифосфат, который нарушает синтез вирусной ДНК. Пенцикловир обладает сходным с ацикловиrom механизмом действия. У пенцикловира — более длительный (до 12 ч) интервал внутриклеточного нахождения препарата, что позволяет назначать его 1–2 раза в сутки. Обладает меньшим сродством к вирусной ДНК-полимеразе, чем фосфорилированный ацикловир. Пенцикловир очень близок к ацикловиру по активности в отношении к ВПГ-1 и ВПГ-2 и вируса varicella-zoster. Препарат применяют только наружно, так как при приеме внутрь он имеет очень низкую биодоступность (5%).

Фамцикловир — пролекарство, после метаболизма превращается в пенцикловир с близкой противовирусной активностью к ацикловиру (см. табл. 14.44). Биодоступность фамцикловира при приеме внутрь натошак — 70–80%. В ЖКТ превращается в пенцикловир, который затем фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом. Фармакокинетика фоскарнета при местном применении не исследована. По профилю безопасности у взрослых фамцикловир близок к ацикловиру. Наиболее частыми НРЛ являются головная боль и тошнота.

Режим дозирования. Пенцикловир. Крем наносят на пораженные участки каждые 2 ч (в дневное время) в течение 4 дней.

Фамцикловир. Внутри при слизисто-кожном и генитальном герпесе — по 0,25 г каждые 8 ч (при первичном эпизоде) и 0,125 г каждые 12 ч (при рецидивах) в течение 5 дней. При слизисто-кожном герпесе у пациентов с иммунодефицитом — по 0,5 г каждые 12 ч в течение 5–10 дней. Для супрессивной терапии генитального герпеса — по 0,25 г при нормальном иммунитете и 0,5 г при иммунодефиците каждые 12 ч в течение года и более. При опоясывающем лишае — по 0,25–0,5 г каждые 8 ч в течение 7–10 дней.

Принципиальные различия в фармакокинетике препаратов заключаются в разной биодоступности при приеме внутрь: низкая у ацикловира и пенцикловира и высокая у валацикловира и фамцикловира, что определяет выбор при локальных или генерализованных проявлениях герпесвирусной инфекции (табл. 14.45). Пенцикловир ввиду низкой биодоступности применяется только местно для лечения герпеса кожи и губ. Фамцикловир эффективен для лечения генитального герпеса (ВПГ-2) и герпеса *zoster*.

Идоксуридин — противогерпетический препарат, который применяется только в офтальмологии для лечения и профилактики инфекций, вызванных ВПГ. Нежелательные реакции — раздражение, боль, зуд, краснота, отек, помутнение роговицы, появление пятен или точечных дефектов на эпителии роговицы, аллергические реакции в редких случаях.

Показания. Герпетический кератит, вызванный ВПГ, особенно эпителиальная форма, поверхностная «древовидная» форма. Профилактика рецидивов герпетического кератита в ранний послеоперационный период после лечебной кератопластики.

Режим дозирования. Местно закапывают по 2 капли в конъюнктивальный мешок каждый час днем и каждые 2 ч ночью. При улучшении состояния по 1 капле каждые 2 ч днем и каждые 4 ч ночью. Продолжают еще в течение 3–5 дней после исчезновения клинических симптомов. Длительность терапии не более 3 нед

14.4.2. Препараты против цитомегаловирусной инфекции

ЦМВ-инфекция развивается прежде всего у пациентов с тяжелыми иммунодефицитными состояниями (на фоне цитостатической, иммуносупрессивной терапии, при ВИЧ-инфекции). Типичными клиническими проявлениями ЦМВ-инфекции являются ретинит, поражение ЖКТ (эзофагит, энтерит, колит), гепатит и холангит.

Данная группа включает следующие препараты: ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет, цидофовир, фомиверсен. Последний препарат в России не зарегистрирован, фоскарнет и цидофовир доступны в виде мазей. Ганцикловир по структуре, метаболизму и механизму действия очень близок к ацикловиру, но значительно более токсичен. Для индукции эффекта при ЦМВ-ретините ганцикловир применяется внутривенно, для поддерживающей терапии — внутрь. Валганцикловир представляет собой пролекарство для перорального приема, которое в организме превращается в ганцикловир. В отличие от последнего имеет значительно более высокую биодоступность (60%).

Цидофовир является производным цитозина, ингибирует вирусную ДНК-полимеразу. Вводится внутривенно, обладает высокой нефротоксичностью. Применяется при ЦМВ-ретините у пациентов со СПИДом. Фоскарнет (тринатрия фосфоноформат) является органическим аналогом неорганического пирофосфа-

Таблица 14.45

Сравнительная фармакокинетика противогерпетических средств

Препарат	Лекарственная активность	Биодоступность, %	Связь с белками, %	T _{1/2} из плазмы, ч	T _{1/2} из клеток, ч	Метаболизм	Элиминация
Ацикловир	+	12–20	9–33	2–3	2	—	Почки — 90 %
Валацикловир	Пролекарство	70–80	> 10	2–3,5	2	—	Почки — 70 %
Фамцикловир	Пролекарство	70–80	Низкая	2	12	—	Почки — 60 %

та. Вводится внутривенно, обладает высокой нефротоксичностью. Активен в отношении не только ЦМВ, но и против ВПГ, резистентных к ацикловиру.

Ганцикловир (цемевен) — первый препарат активный против ЦМВ. Структурно отличается от ацикловира, что повышает его активность против ЦМВ, но увеличивает токсичность препарата. Ганцикловир обладает невысокой активностью в отношении ВПГ-1, ВПГ-2 и вируса Эпштейн—Барр. Клиническое значение имеет только активность против ЦМВ, которая *in vitro* в 25–100 раз выше, чем у ацикловира.

Фармакодинамика. Ганцикловир так же, как и другие аналоги нуклеозидов, подвергается внутриклеточному фосфорилированию, но использует другие ферменты, так как ЦМВ не кодирует тимидинкиназу. ЦМВ может кодировать другой фермент в клетке-хозяине — протеинкиназу, которая фосфорилирует ганцикловир. При этом концентрация фосфорилированного ганцикловира в клетках, пораженных ЦМВ, в 10 раз выше, чем в непораженных. Трифосфат ганцикловира имеет большую тропность к ДНК-полимеразе ЦМВ, чем к клеточной ДНК-полимеразе, ингибируя вирусный фермент в 10 раз меньшими концентрациями. Может встраиваться в цепь ДНК вируса и клеток как атипичный нуклеозид. Селективность действия ганцикловира меньше, чем у ацикловира, поэтому более выражены цитотоксические свойства.

Фармакокинетика. Ганцикловир имеет крайне низкую биодоступность при приеме внутрь — менее 6%, C_{\max} составляет от 2–3 мкмоль/л при использовании доз 10–20 мг/кг, что недостаточно для противовирусного действия. При внутривенном введении 5 мг/кг через 1 ч C_{\max} составляет от 8 до 28 мкмоль/л. В ткани легких, печени и сердце содержится в концентрациях, равных плазменным, а в почках — в 3–6 раз выше; в ЦНС проникает на 24–70%. Ганцикловир не кумулируется в организме. $T_{1/2}$ ганцикловира равен 2–3 ч. Не метаболизируется. Образовавшийся трифосфат ганцикловира длительно содержится в клетках (около 18 ч), и его внутриклеточный $T_{1/2}$ составляет более 6 ч, что объясняет длительность противовирусной активности препарата. Элиминируется почками

в неизменном виде на 90% с помощью клубочковой фильтрации.

Режим дозирования. Внутривенно в качестве индукционной терапии при ЦМВ-ретините и профилактика ЦМВ после трансплантации: по 5 мг/кг (при нормальной функции почек) каждые 12 ч в течение 2–3 нед. Поддерживающая терапия — по 5 мг/кг каждые 24 ч ежедневно или 6 мг/кг каждые 24 ч 5 дней в неделю. Курс — 3 мес. Внутрь при профилактике после трансплантации или как поддерживающая терапия — по 1 г каждые 8 ч во время еды в течение 3 мес.

Побочные действия. Побочные эффекты при приеме противоицицикловирусных препаратов отмечаются довольно часто и требуют особого внимания. Гематологические реакции (до 40%): нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Отмечены случаи тяжелой персистирующей нейтропении, осложненной фатальной инфекцией. Фактор риска: СПИД. Меры профилактики: регулярный контроль картины крови, коррекция дозы в случае необходимости. Меры помощи: отмена препарата, применение ГМ-КСФ. ЖКТ: диарея (44%), анорексия, рвота. Нервная система: нейропатия (9%). Местные реакции: флебит, катетер-ассоциированные инфекции. Меры профилактики: вводить медленно, не менее чем за 1 ч. Общие реакции: лихорадка (48% случаев), озноб, потливость, зуд, вторичная бактериальная инфекция.

Валганцикловир (валцит) — пролекарство ганцикловира. По спектру действия и побочным эффектам идентичен ганцикловиру. Хорошо всасывается в ЖКТ. В кишечнике и печени превращается в ганцикловир.

Фармакокинетика. Биодоступность ганцикловира после приема валганцикловира — 60,9%. Системные концентрации валганцикловира невысокие и держатся недолго. АUC и C_{\max} — 1 и 3% от таковых значений ганцикловира соответственно. При назначении во время еды в рекомендованной дозе 900 мг АUC ганцикловира возрастает на 30%, C_{\max} — на 14%. Связь ганцикловира с белками плазмы при концентрации 0,5–51 мкг/мл — 1–2%. Выводятся почками путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Почечный клиренс ган-

цикловира — $81,5 \pm 22\%$. При ХПН отмечается снижение клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с увеличением $T_{1/2}$ терминальной фазы.

Режим дозирования. Индукционная терапия при ЦМВ-ретините — по 900 мг каждые 12 ч в течение 21 дня. Поддерживающая терапия — по 900 мг каждые 24 ч. Профилактика ЦМВ-инфекции: по 900 мг каждые 24 ч с 10-х по 100-е сутки после трансплантации.

Фоскарнет. Относится к пирофосфатным аналогам и имеет другой механизм действия, чем аналоги нуклеозидов. Препарат непосредственно, без предшествующего внутриклеточного фосфорилирования, встраивается в цепочку ДНК-полимеразы вируса, нарушая синтез вирусного белка, и не повреждает внутриклеточный синтез белка. Поэтому в отличие от ганцикловира он высокоселективен и менее цитотоксичен.

Фармакокинетика. Фоскарнет имеет фармакокинетику близкую к ганцикловиру. После приема внутрь биодоступность крайне низкая (менее 10%), что не позволяет его использовать внутрь. При парентеральном введении имеет $T_{1/2}$ около 3–4 ч. В ЦНС проникает 40%. Экскреция почками в неизменном виде.

Режим дозирования. 60 мг/кг массы тела каждые 8 ч, продолжительность 14 дней. Поддерживающая доза 90–120 мг/кг/сут.

Побочные действия. Вызывает выраженные нарушения кальциевого обмена: связывает кальций, вызывая гипокальциемию (с развитием аритмий), нефролтиаз; 10–28% откладывается в костях, где может находиться месяцами и вызывать развитие остеопороза. Нефротоксичен (увеличивает уровень креатинина в плазме), требует коррекции доз при ХПН. Нейротоксичен.

Сравнительная фармакокинетика препаратов против ЦМВ-инфекции приведена в табл. 14.46.

14.4.3. Противогриппозные препараты

Существует две группы противогриппозных препаратов, обладающих доказанной клинической эффективностью: блокаторы M_2 -каналов (адамантаны) — амантадин, ремантадин — и ингибиторы вирусной нейраминидазы — занамивир, осельтамивир.

Следует отметить, что применение для лечения и профилактики гриппа многих других препаратов, таких как арбидол, дибазол, оксолиновая мазь, теброфен, флореналь, интерферон в виде носовых капель, не имеет достаточных оснований с точки зрения доказательной медицины, поскольку их эффективность не изучалась в рандомизированных клинических исследованиях.

Блокаторы M_2 -каналов

Фармакодинамика. Противовирусный эффект амантадина и ремантадина реализуется путем блокирования особых ионных M_2 -каналов вируса гриппа А, в связи с чем нарушается его способность проникать в клетки и высвободить рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов. Амантадин оказывает дофаминергическое действие, благодаря которому может применяться при паркинсонизме. Амантадин и ремантадин активны только в отношении вируса гриппа А. В процессе применения возможно развитие резистентности, частота которой к 5-му дню лечения может достигать 30%.

Фармакокинетика. Оба препарата практически полностью, но относительно медленно всасываются в ЖКТ. Пища не влияет на биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 2–4 ч. Связывание с белками плазмы крови амантадина — 67%, ремантадина — 40%. Препараты хорошо распределяются в организме. При этом высокий уровень создается в тканях и секретах, которые

Таблица 14.46

Сравнительная фармакокинетика препаратов против ЦМВ-инфекции

Препарат	Биодоступность, %	Связь с белками	$T_{1/2}$, ч	Метаболизм	Элиминация
Ганцикловир	< 6	Низкая	2–3	Отсутствует	Почки — более 90% (в неизменном виде)
Валганцикловир	60		6–24		
Фоскарнет	Низкая		3–4		

первично контактируют с вирусом: в слизи носовых ходов, слюне, слезной жидкости. Концентрации ремантадина в носовой слизи на 50 % выше, чем в плазме. Проходят через ГЭБ, плаценту. Амантадин проникает в грудное молоко. Ремантадин примерно на 75 % метаболизируется в печени, выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов. Амантадин почти не метаболизируется, выводится почками в активной форме. $T_{1/2}$ амантадина — 11–15 ч, у пожилых лиц может увеличиваться до 24–29 ч, у пациентов с почечной недостаточностью — до 7–10 сут. $T_{1/2}$ ремантадина — 1–1,5 сут, при тяжелой почечной недостаточности может увеличиваться до 2–2,5 сут. Оба препарата не удаляются при гемодиализе.

Показания. Лечение гриппа, вызванного вирусом А. Профилактика гриппа (если эпидемия вызвана вирусом А). Эффективность — 70–90 %.

Режим дозирования. Амантадин: взрослые — по 0,1 г каждые 12 ч, у пациентов старше 65 лет — не более 0,1 г/сут, дети старше 1 года — 5 мг/кг/сут (но не более 0,15 г) в 2 приема. Ремантадин: взрослые — по 0,1 г каждые 12 ч; дети старше 1 года — 5 мг/кг/сут (но не более 0,15 г) в 2 приема.

Побочные действия. ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота. ЦНС: при применении амантадина — у 14 % пациентов, ремантадина — у 3–6%: сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, раздражительность, парестезии, тремор, судороги.

Взаимодействие. Амантадин и ремантадин ослабляют действие противосудорожных ЛС. Нейротоксические эффекты амантадина усиливаются при сочетании с антихолинэргическими и антигистаминными ЛС, антидепрессантами, производными фенотиазина, алкоголем. Амантадин усиливает действие леводопы и психостимуляторов. Гидрохлортиазид, триамтерен, хинин, хинидин и ко-тримоксазол тормозят почечную экскрецию амантадина и могут повышать его токсичность. Адсорбенты, вяжущие и обволакивающие средства уменьшают всасывание ремантадина в ЖКТ. Циметидин ингибирует метаболизм ремантадина в печени и может увеличивать его концентрацию в крови.

Ингибиторы нейраминидазы. К ингибиторам нейраминидазы относятся два препарата: занамивир (в России не зарегистрирован) и осельтамивир.

Фармакодинамика. Нейраминидаза (сиалидаза) — это поверхностный гликопротеид с энзимной активностью, необходимой для репликации вирусов гриппа А и В. Около 100 молекул этого гликопротеида (похожего по форме на гриб) обнаруживается на поверхности каждого вириона гриппа. Активный центр нейраминидазы объясняет антигенные свойства. При ее ингибировании нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, тормозится выход вирионов из инфицированной клетки и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, вследствие чего тормозится дальнейшее распространение вируса в организме. Кроме того, ингибиторы нейраминидазы уменьшают продукцию некоторых цитокинов, препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя системные проявления вирусной инфекции (лихорадка и др.).

Ингибиторы нейраминидазы активны против вирусов гриппа А и В.

Фармакокинетика. Осельтамивир хорошо всасывается в ЖКТ. В процессе всасывания и при первом прохождении через печень превращается в активный метаболит (осельтамивири карбоксилат). Пища не влияет на биодоступность. Занамивир обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь, поэтому используется ингаляционно. При этом 10–20 % препарата проникают в трахеобронхиальное дерево и легкие. Связывание препаратов с белками плазмы низкое — 3–5%. Метаболит осельтамивири карбоксилата создает высокие концентрации в основных очагах гриппозной инфекции — в слизистой оболочке носа, среднем ухе, трахее, бронхах, легких. Оба препарата экскретируются преимущественно с мочой. $T_{1/2}$ занамивири — 2,5–5 ч, осельтамивири карбоксилата — 7–8 ч; при почечной недостаточности возможно его значительное увеличение, особенно у осельтамивири (до 18 ч).

Показания. Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В. Профилактика гриппа (только осельтамивир).

Таблица 14.47

Сравнительная фармакокинетика противогриппозных препаратов

Препарат	Биодоступность, %	T _{1/2} , ч	Метаболизм	Элиминация
Амантадин	100	24–36	Печень	Почки
Ремантадин	100	24–36	Печень	Почки
Осельтамивир	75	7–8	Печень	Почки

Режим дозирования. Лечение гриппа — по 0,075–0,15 г каждые 12 ч в течение 5 дней. Профилактика гриппа — по 0,075 г 1 раз в день в течение 4–6 нед.

Побочные действия. ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея. ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость. Другие: заложенность носа, боль в горле, кашель.

Взаимодействие. Данные о взаимодействии занамивира и осельтамивира с другими ЛС отсутствуют. Оба препарата не влияют на выработку антител и не понижают эффективности профилактической вакцинации.

Сравнительная фармакокинетика противогриппозных препаратов приведена в табл. 14.47.

14.4.4. Антиретровирусные средства

Вирус иммунодефицита человека относится к роду ретровирусов и химиопрепараты для лечения ВИЧ-инфекции относятся к антиретровирусным средствам. Существует пять классов АРВП:

1. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ).
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ).
3. Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП).
4. Ингибиторы слияния (фузии).

АРВП применяют для терапии и профилактики ВИЧ-инфекции. Общие показания к применению АРВП:

1. Лечение инфекции, вызванной ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (зидовудин, фосфазид, ставудин, диданозин, зальцитабин, ламивудин, абакавир и др.).
2. Профилактика перинатальной ВИЧ-инфекции (зидовудин, фосфазид и др.).
3. Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции у новорожденного (зидовудин, невирапин).

4. Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ (зидовудин, фосфазид, ставудин, диданозин, ламивудин, абакавир и др.).

Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

Обратная транскриптаза ВИЧ выполняет функции ДНК-полимеразы, она необходима для трансляции РНК в ДНК, которая внедряется в геном клетки-хозяина, что ведет к репликации вирусов и хроническому течению. Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ могут взаимодействовать и с внутриклеточной ДНК-полимеразой, что при отсутствии механизмов селективности действия может проявлять высокую цитотоксичность, что с учетом локализации вирусов (Т-лимфоциты, макрофаги и нейроглия) может проявляться миелотоксичностью и нейротоксичностью. Поэтому гранулоцитопения и периферическая нейропатия являются группоспецифическими НРЛ. Развитие нейропатии связывают с ингибированием γ -ДНК-полимеразой. К специфическим НРЛ относятся расстройства ЖКТ (стоматиты, гингивиты, эзофагиты, диспепсия).

К НИОТ относят: аналоги тимидина — зидовудин, фосфазид, ставудин, эмтрицитабин; аналоги аденина — диданозин, тенофовир; аналоги цитидина — ламивудин; аналог гуанина — абакавир. Комбинированные препараты — зидовудин + ламивудин, зидовудин + ламивудин + абакавир, ламивудин + абакавир, тенофовир + эмтрицитабин.

Механизм действия и селективности. В основе структуры всех НИОТ лежит один из аналогов природного нуклеозида (тимидин, аденин, цитидин или гуанин), что обуславливает общее свойство метаболитов каждого из препаратов блокировать обратную транскриптазу ВИЧ и избирательно ингибировать репликацию вирусной ДНК. Под действием соответствующих

ферментов препараты метаболизируются с образованием трифосфонатов, которые и проявляют фармакологическую активность. Способность препаратов этой группы ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ в сотни раз выше, чем способность подавлять ДНК-полимеразу человека. НИОТ активны в инфицированных ВИЧ Т-клетках и макрофагах, ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса.

Типичные побочные действия. *Митохондриальная токсичность.* Развивается вследствие ингибирования митохондриальной γ -ДНК-полимеразы, что приводит к подавлению синтеза митохондриальных ферментов, отвечающих за АТФ. К проявлениям митохондриальной цитотоксичности относят миопатию (зидовудин), нейропатию (ставудин, диданозин, зальцитабин), стеатоз печени и лактат-ацидоз (диданозин, ставудин, зидовудин), а также, вероятно, периферическую липодистрофию (могут вызывать все НИОТ, в большей степени — ставудин) и панкреатит (диданозин).

Лактат-ацидоз, стеатоз печени. Лактат-ацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом печени при использовании НИОТ развиваются относительно редко (1,3 случая на 1000 пациентов, получающих терапию НИОТ), однако сопровождаются высоким уровнем летальности. Любой препарат из класса НИОТ может вызвать развитие лактат-ацидоза, но наиболее часто данная реакция отмечается при применении ставудина и диданозина.

Периферическая нейропатия наиболее часто возникает при приеме зальцитабина — 17–36%, реже диданозина — 5–15% и ставудина — 5–24%.

Угнетение костного мозга — одна из самых частых НРЛ при применении НИОТ, более характерна для зидовудина. Клинически проявляется в дозозависимом угнетении костного мозга и, как следствие, развитию анемии или нейтропении. Частота колеблется в зависимости от стадии болезни и дозы зидовудина: анемия — 1–29%, нейтропения — 2–47%.

Панкреатит развивается в 1–7% случаев при терапии диданозином. По некоторым данным, частота данных НРЛ может достигать 23% при длительном назначении препарата. Риск

развития коррелирует с дозой препарата, стадией заболевания и указанием в анамнезе на ранее перенесенный панкреатит. Панкреатит обычно развивается спустя 3–5 мес. от начала терапии.

Зидовудин (ретровир) — первый АРВП, зарегистрирован в 1987 г.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность составляет 63%. Прием пищи (особенно жирной) несколько уменьшает биодоступность. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке — 0,5–1,5 ч, в СМЖ — 1 ч. Связывание с белками плазмы низкое (30–38%). Проникает через ГЭБ, плаценту, в семенную жидкость, грудное молоко. Метаболизируется в печени до неактивного метаболита, выводится почками. Экскретируется почками в неизменном виде на 14% путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Остальная часть препарата элиминируется в виде неактивных метаболитов после метаболизма в печени с участием цитохрома Р450. Возможны лекарственные взаимодействия с препаратами, изменяющими активность цитохрома Р450, а также с препаратами, метаболизирующимися с помощью глюкуронизации. $T_{1/2}$ составляет 1,1 ч, точный — 3,3 ч.

Режим дозирования. Терапия ВИЧ-инфекции: внутрь, взрослые — 0,6 г/сут в 2–3 приема; дети 6 нед. — 12 лет — по 160 мг/м² каждые 8 ч (480 мг/м²/сут). Профилактика перинатальной ВИЧ-инфекции: беременные, инфицированные ВИЧ — по 0,1 г 5 раз в сутки внутрь до начала родов, во время родов — 2 мг/кг внутривенно в течение первого часа, затем внутривенно 1 мг/кг/ч до отсечения пуповины. Новорожденные — по 2 мг/кг каждые 6 ч в течение первых 6 нед. жизни.

Взаимодействие. Не рекомендуется одновременный прием зидовудина, фосфазида и ставудина, поскольку все они являются аналогами тимидина и могут конкурировать за тимидинкиназу. Метадон повышает уровень зидовудина в плазме на 30–40%. При сочетании зидовудина с парацетамолом увеличивается риск возникновения нейтропении. Ингибиторы цитохрома Р450 (циметидин и др.) повышают концентрацию зидовудина в плазме. Препараты, обладающие нефротоксическим свойством и по-

давяющие функцию костного мозга (амфотерицин В, ганцикловир, винкристин, винбластин), увеличивают риск токсического действия зидовудина. Не рекомендуется сочетать зидовудин с рибавирином, так как повышается риск развития анемии.

Диданозин (видекс). Фармакокинетика. Диданозин имеет неустойчивую абсорбцию в ЖКТ при приеме внутрь, он разрушается при кислом pH желудочного содержимого. При использовании высоких доз препарата внутрь биодоступность увеличивается (дозозависимая абсорбция). Прием пищи почти в 2 раза снижает биодоступность, при этом C_{\max} и АУС снижаются в 2 раза. Вариабельность биодоступности может иметь значение для определения кратности назначения (1 или 2 раза в сутки). $T_{1/2}$ составляет 1,5 ч, клеточный — 8–24 ч. Экскретируется почками на 30–50% путем клубочковой фильтрации, остальная часть, возможно, метаболизируется. Связывание с белками плазмы менее 5%. Объем распределения диданозина меньше, чем у зидовудина, вследствие более низкой липофильности. Умеренно проникает через ГЭБ.

Режим дозирования. Взрослые: масса тела до 50 кг — 0,125 (таблетки) и 0,167 г (порошок); 50–74 кг — 0,2 и 0,25 г; более 75 кг — 0,3 и 0,375 г соответственно каждые 12 ч. Капсулы 1 раз в сутки: масса тела от 60 кг — 0,4 г; до 60 кг — 0,25 г. Дети — по 120 мг/м² каждые 12 ч.

Взаимодействие. Одновременный прием алкоголя, азатиоприна, эстрогенов, фуросемида, метилдопы, нитрофурантоина, сульфаниламидов, сулиндака, тетрациклина, тиазидных диуретиков, вальпроевой кислоты повышает риск развития панкреатита. Одновременный прием хлорамфеникола, цисплатина, этамбутола, этионамида, гидралазина, изониазида, препаратов лития, метронидазола, нитрофурантоина, фенитоина, винкристина, зальцитабина, ставудина повышает риск развития периферической полинейропатии. Препараты, всасывание которых зависит от кислотности в желудке (кетоназол, итраконазол), а также фторхинолоны, тетрациклины (образуют хелатные соединения с магниевыми и алюминиевыми солями буферной системы препаратов диданозина, что резко

уменьшает их всасывание) должны приниматься за 2 ч до или через 2 ч после приема диданозина.

Абакавир (зиаген). Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность не зависит от приема пищи. Время достижения пиковой концентрации в крови — 0,5–1 ч. Связывание с белками плазмы 50%. Хорошо распределяется. Проходит через ГЭБ, уровень в СМЖ достигает 27–33% концентрации плазмы крови. Более 80% абакавира метаболизируются в печени. Экскретируется почками. $T_{1/2}$ составляет 1,5 ч, клеточный — 3,3 ч.

Взаимодействие. Алкоголь увеличивает уровень абакавира в плазме на 41%. Аддитивное действие в комбинации с диданозином, зальцитабином, ламивудином и ставудином.

Ставудин (зерит). Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность не зависит от приема пищи. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке — 0,5–1,5 ч, в СМЖ — 1 ч. Связывание с белками плазмы крови низкое (30–38%). Проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится почками. $T_{1/2}$ составляет 1,2 ч, клеточный — 3,5 ч.

Взаимодействие. При сочетании с хлорамфениколом, цисплатином, диданозином, этамбутолом, этионамидом, гидралазином, изониазидом, препаратами лития, метронидазолом, нитрофурантоином, фенитоином, винкристином, зальцитабином повышается риск развития периферической полинейропатии. Не рекомендуется сочетать с зидовудином, поскольку они оба являются аналогами тимидина и могут конкурировать за тимидинкиназу. Усиление антиретровирусного эффекта при сочетании с диданозином и зальцитабином.

Фосфазид (никавир) — оригинальный отечественный препарат, аналог тимидина (монофосфонат азидотимидина), является одним из метаболитов зидовудина. Зарегистрирован только в России. Эффективность и безопасность изучена в двух несравнительных многоцентровых исследованиях в виде монотерапии и в составе высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая (время полного всасывания — 3 ч), биодоступность — 83,7%. Время достижения пиковой

концентрации в сыворотке — 2,5–3 ч. Хорошо распределяется. Проходит через ГЭБ, концентрация в СМЖ составляет 15–64 % уровня в плазме крови. Проходит через плаценту. Метаболизируется в печени, экскретируется почками. $T_{1/2}$ 2,5 ч.

Режим дозирования. Терапия ВИЧ-инфекции: взрослые — 0,6–1,2 г/сут в 2 приема, дети — 10–20 мг/кг/сут в 2 приема. Профилактика профессионального заражения ВИЧ: 0,6 г каждые 12 ч в течение 4 нед. (начинать не позднее чем через 3 сут. после возможного инфицирования).

Взаимодействие. Данные о лекарственных взаимодействиях фосфазида отсутствуют.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

К группе ННИОТ относятся невирапин, эфавиренз и делавердин (не зарегистрирован в РФ). Вызывают разрушение каталитического участка обратной транскриптазы ВИЧ-1. Блокируют активность РНК- и ДНК-зависимой полимеразы. Не ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-2 и человеческой α -, β -, γ - или σ -ДНК полимеразы. При монотерапии быстро и практически всегда развивается устойчивость вирусов. Активны в остро инфицированных ВИЧ Т-клетках, ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса.

Фармакодинамика. Клиническое значение имеет активность ННИОТ в отношении ВИЧ-1, против ВИЧ-2 препараты данной группы неактивны.

Показания. Комбинированная терапия инфекции, вызванной ВИЧ-1 (невирапин, эфавиренз). Профилактика передачи инфекции, вызванной ВИЧ-1, от матери к новорожденному (невирапин). Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ (эфавиренз).

Типичные побочные действия. Поражения ЦНС. Нарушения со стороны ЦНС являются одними из наиболее частых НЛР при применении ННИОТ, наиболее типичны эти НЛР для эфавиренза. Клинические проявления включают сонливость, головокружение, нарушение концентрации, оглушенность, возбуждение, деперсонализацию, галлюцинации, нарушения сна, депрессию, эйфорию. При проведении клинических ис-

пытаний у 52 % пациентов отмечался по крайней мере один из перечисленных симптомов, однако только у 2,6 % пациентов данные НЛР являются серьезными или ведут к отмене препарата.

Экзантемы. Сыпь — относительно частая форма НЛР при применении ННИОТ. Как правило, такие высыпания возникают на 1–3-й неделе терапии. Их частота составляет 15–20 % при назначении невирапина и делавердина и 8–10 % — эфавиренза. Экзантема является причиной отмены препарата в 7 % случаев при использовании невирапина и 2 % — эфавиренза. Наибольшее клиническое значение имеют случаи синдрома Стивенса—Джонсона, которые могут заканчиваться летальным исходом.

Невирапин (вирамун). Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность не зависит от приема пищи. Время достижения пиковой концентрации в крови — 4 ч. Связывание с белками плазмы — 60 %. Обладает высокой липофильностью. Хорошо проходит через ГЭБ, уровень в СМЖ достигает 45 % концентрации в плазме. Проходит через плаценту, накапливается в грудном молоке. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно почками. $T_{1/2}$ 20–45 ч.

Режим дозирования. Терапия ВИЧ-инфекции: взрослые — 0,2 г/сут в течение 14 дней, далее по 0,2 г каждые 12 ч; дети (2 мес. — 8 лет) — 4 мг/кг/сут в 1 прием в течение 2 нед., далее по 7 мг/кг каждые 12 ч; старше 8 лет — 4 мг/кг/сут в 1 прием в течение 2 нед., далее по 4 мг/кг каждые 12 ч. Профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку: однократно матери во время родов 0,2 г, а затем 2 мг/кг массы тела новорожденному в течение 3 сут после рождения.

Взаимодействие. Невирапин понижает концентрации в плазме эстрогенсодержащих контрацептивов и кетоконазола. Индукторы цитохрома Р450 (рифампицин и др.) могут понижать концентрацию невирапина в плазме, а его ингибиторы (циметидин, макролиды) — повышать ее.

Эфавиренз (стокрин). Фармакокинетика. Умеренно всасывается в ЖКТ, прием пищи (особенно жирной) уменьшает биодоступность. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке — 4 ч. Практически полностью связыва-

ется с белками плазмы крови. Плохо проникает через ГЭБ, уровень в СМЖ достигает всего лишь 0,25–1,2% концентрации в плазме. Метаболизируется в печени, выводится с мочой и с калом. $T_{1/2}$ 40–75 ч.

Режим дозирования. Взрослые: 0,6 г 1 раз в сутки. Дети старше 3 лет: масса тела 13–15 кг — 0,2 г/сут; 15–20 кг — 0,25 г/сут; 20–25 кг — 0,3 г/сут; 25–32 кг — 0,35 г/сут; 32–40 кг — 0,4 г/сут.

Взаимодействие. Эфавиренз является индуктором цитохрома Р450. При комбинации с индинавиром, саквинавиром, ампренавиром или лопинавиром/ритонавиром суточная доза последних должна быть увеличена в связи с понижением их концентрации в плазме крови. При одновременном приеме эфавиренза и кларитромицина уровень последнего в крови понижается на 39%, при этом частота появления аллергической сыпи возрастает до 46%. Эфавиренз уменьшает концентрацию в плазме фенобарбитала, фенитоина и карбамазепина. Рифампицин понижает уровень в плазме эфавиренза на 25%, концентрация рифампицина при этом не изменяется. Рифабутин не влияет на концентрацию в плазме эфавиренза, однако уровень рифабутина при этом уменьшается на 35%.

Сравнительная фармакокинетика НИОТ и ННИОТ приведена в табл. 14.48.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Протеаза ВИЧ — фермент, необходимый для протеолитического расщепления полипротеиновых предшественников вируса на отдельные белки, входящие в состав ВИЧ, способного к инфицированию. Расщепление этих вирусных полипротеинов крайне важно для созревания инфекционного вируса. К ИП относятся ампренавир, атазанавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир, фозампренавир. Комбинированные препараты: лопинавир/ритонавир.

Фармакодинамика. ИП блокируют активный центр фермента и нарушают формирование белков вирусного капсида. В результате угнетения активности ВИЧ-протеазы формируются незрелые вирусные частицы, не способные к инфицированию других клеток. В отличие от НИОТ и ННИОТ не подвергаются внутриклеточному метаболизму и действуют непосредственно на вирусный фермент. Клиническое значение имеет активность ИП против ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Резистентность к ИП имеет генную основу и связана с мутациями вируса; однако имеет место и полиморфизм генов, изменяющий природную чувствительность ВИЧ к лекарственным препаратам. Лекарственную резистентность, связанную с мутациями, разделяют на первичную и вторичную. Первичные мутации приводят

Таблица 14.48

Сравнительная фармакокинетика нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы

Препарат	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	$T_{1/2}$ из плазмы, ч	$T_{1/2}$ из клеток, ч	Метаболизм	Элиминация
Зидовудин	60–75	20	Около 1	3–4	+	Почки (в неактивном виде)
Диданозин	20–40	< 5	Около 2	> 12	Небольшой	Почки — до 50% (в активном виде)
Ламивудин	80–85	Низкая	5–7	11–15	+	Почки — 70% (в неактивном виде)
Ставудин	80	Низкая	1–1,6	3,5	+ ?	Почки — 40% (в активном виде)
Фосфазид	83,7	?	2,5	?	+	Почки
Невирапин	> 90	60	0,75	?	+ (цитохром Р450)	Почки — до 96% (в неактивном виде)
Эфавиренз	42	99,5–99,75	40–55	?	+ (цитохром Р450)	Почки

к развитию ранней резистентности и являются лекарственно-специфичными. Вторичные мутации происходят в вирусных геномах, уже имеющих 1–2 первичные мутации, и не являются специфичными для лекарственных препаратов. Это компенсаторные изменения, способствующие повышению выживания вирусов с первичными мутациями.

Показания к применению. Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной терапии. Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ.

Типичные побочные действия. Частота расстройств ЖКТ составляет в среднем 10–15%. Наиболее частые проявления — тошнота, рвота, диарея; выраженность этих побочных эффектов имеет клиническое значение в первые недели терапии ИП. Сравнение разных ИП по частоте желудочно-кишечных расстройств, по данным клинических исследований, показывает, что саквинавир имеет наименьшую, а ритонавир наибольшую их частоту и тяжесть.

Изменения в распределении подкожной жировой клетчатки часто называются в литературе синдромом липодистрофии или синдромом перераспределения жировой клетчатки. Этот синдром возникает у 13–84% пациентов, получающих ИП. Изменение содержания триглицеридов и/или холестерина возможно вне зависимости от клинических проявлений перераспределения жировой ткани.

Способность вызывать гиперлипидемию выявлена для всех препаратов группы ИП, в большей степени эта НЛР типична для ритонавира. У пациентов, получающих ИП, описано развитие снижения толерантности к глюкозе, гипергликемии, сахарного диабета, диабетического кетоацидоза, декомпенсации существующего сахарного диабета.

К наиболее серьезным НЛР при применении ИП относятся также поражения органов мочевыводящей системы — нефролитиаз и нефропатии. Нефролитиаз является типичным побочным эффектом при применении индинавира и практически не встречается при использовании других АРВП. Нефролитиаз обусловлен плохой растворимостью индинавира при физиологических значениях рН, соответственно препарат облада-

ет способностью кристаллизоваться в различных отделах мочевыводящей системы.

Лекарственные взаимодействия. ИП относятся к группе ЛС, наиболее часто приводящих к развитию лекарственных взаимодействий.

Фармакодинамические взаимодействия. Все ИП обладают синергичным свойством при совместном использовании с ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. На этом факте базируется разработка концепции ВААРТ, проведение которой заключается в назначении 3 и более АРВП разных групп, например ИП + 2 НИОТ.

Фармакокинетические взаимодействия являются наиболее частыми и обусловлены прежде всего тем, что большинство ИП является, с одной стороны, мощными ингибиторами ферментов системы цитохром Р450, а с другой — его субстратами.

Являясь ингибиторами цитохрома Р450, ИП в разной степени повышают концентрацию препаратов, подвергающихся метаболизму на ферментах системы Р450 (эритромицин, итраконазол, бензодиазепины, антагонисты кальция, статины, карбамазепин, циметидин и др.). Препараты, являющиеся индукторами (эфавиренз, невирапин, препараты зверобоя, рифампицин и др.), могут снижать концентрацию ИП, а препараты, являющиеся ингибиторами ферментов цитохрома Р450 (ритонавир, кетоконазол), — повышать ее.

Лекарственные взаимодействия ИП на уровне печеночного метаболизма используются для повышения их концентрации в плазме. Например, ритонавир широко применяется в комбинации с другими ИП для повышения концентрации последних — так называемые усиленные, бустерные, режимы — ритонавир + липинавир, ритонавир + дарунавир.

Второй наиболее частой причиной фармакокинетического взаимодействия является нарушение всасывания ИП в ЖКТ при приеме антацидов, Н₂-блокаторов и ингибиторов протонной помпы.

Ампренавир (агенераза). **Ф а р м а к о к и н е т и к а.** Хорошо всасывается в ЖКТ, прием пищи (особенно жирной) несколько уменьшает биодоступность. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке — 1–2 ч. Связывание

с белками плазмы — 90%. Плохо проходит через ГЭБ, концентрация в СМЖ составляет менее 1% уровня в плазме крови. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с калом (75%). $T_{1/2}$ 7–10,5 ч, при нарушении функции печени может увеличиваться.

Режим дозирования. Взрослые, подростки старше 13 лет и пациенты с массой тела более 50 кг: по 1,2 г (капсулы) или 1,4 г (раствор) каждые 12 ч. В сочетании с ритонавиром: 1400 + 200 мг ритонавира 1 раз в сутки или по 600 мг + 100 мг ритонавира 2 раза в сутки. Дети 4–12 лет и пациенты с массой тела до 50 кг: капсулы — по 20 мг/кг каждые 12 ч или 15 мг/кг каждые 8 ч; раствор — по 22,5 мг/кг каждые 12 ч или 17 мг/кг каждые 8 ч.

Атазанавир (реатаз). Отличительными особенностями являются однократный прием, высокая биодоступность, хорошая переносимость, минимальное влияние на липидный обмен, низкая частота развития резистентности. Пациентам, получавшим ранее антиретровирусную терапию (АРТ), у которых развилась резистентность к ИП, показан в комбинации с ритонавиром.

Фармакокинетика. Быстро всасывается в ЖКТ, время достижения пиковой концентрации в крови — 2–2,5 ч. Прием с пищей улучшает биодоступность и уменьшает фармакокинетическую вариабельность препарата. Связь с белками (в основном с α_1 -гликопротеидом и альбумином) — 86%. Проникает в СМЖ и семенную жидкость. Метаболизируется в печени, выводится через ЖКТ (79%) и почки (13%). $T_{1/2}$ 6,5–7,9 ч.

Режим дозирования. Взрослые 0,4 г 1 раз в сутки. В сочетании с ритонавиром (100 мг) — 300 мг 1 раз в сутки.

Дарунавир (презиста) — ИП второго поколения, не содержащий пептидных молекул. В настоящее время применяется только в комбинации с ритонавиром. Активен против штаммов ВИЧ, резистентных в отношении других ИП. Показан пациентам, получавшим ранее АРТ, у которых развилась резистентность к двум ИП.

Фармакокинетика. Ритонавир ингибирует активность СУРЗА и повышает концентрацию и АУС дарунавира в 14 раз, поэтому ритонавир используется как бустерный препа-

рат, повышающий концентрацию дарунавира в плазме. При приеме дарунавира/ритонавира с пищей максимальная концентрация и АУС повышаются на 30% по сравнению с приемом натощак. Время достижения C_{max} дарунавира/ритонавира составляет 2,5–4 ч, биодоступность дарунавира — 37%. Дарунавир на 95% связывается с белками плазмы. Около 80% дарунавира выводятся через почки и 14% — через ЖКТ, в неизменном виде — 41,2 и 7,7% соответственно. $T_{1/2}$ дарунавира/ритонавира составляет 15 ч, клиренс — 32,8 и 5,9 л/ч соответственно.

Режим дозирования. Взрослые: по 0,6 г каждые 12 ч.

Индинавир (криксиван). **Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в ЖКТ, прием пищи значительно уменьшает биодоступность. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке — 4 ч. Связывание с белками плазмы крови 60%. Умеренно проникает через ГЭБ. Индинавир высоко метаболизируется в печени с участием цитохрома Р450 и имеет многочисленные клинически значимые фармакокинетические взаимодействия на уровне печеночного метаболизма. Лишь 11% экскретируются в неизменном виде почками, остальная часть — через ЖКТ, в основном в виде метаболитов и невсосавшегося вещества. $T_{1/2}$ 1,5–2 ч. Комбинация с ритонавиром приводит к увеличению T_{max} и АУС (что позволяет увеличивать интервал дозирования с 8 до 12 ч).

Режим дозирования. Взрослые: по 0,8 г каждые 8 ч. В сочетании с ритонавиром: по 800 + 100–200 мг ритонавира 2 раза в сутки.

Нелфинавир (вирасепт). **Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в ЖКТ, прием пищи повышает биодоступность. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке — 2–4 ч. Практически полностью связывается с белками плазмы крови. Плохо проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с калом. $T_{1/2}$ 3,5–5 ч.

Режим дозирования. Взрослые и дети старше 13 лет: по 0,75 г каждые 8 ч или 1,25 г 2 раза в сутки. Дети до 13 лет: по 20–30 мг/кг каждые 8 ч.

Ритонавир (норвир). В настоящее время ритонавир не используется в качестве единствен-

ного ИП. Широко применяется в комбинации с другими ИП для повышения концентрации последних — так называемые усиленные, бустерные, режимы. Наиболее распространенная комбинация с лопинавиром (см. лопинавир/ритонавир).

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ. Прием пищи повышает биодоступность в случае приема ритонавира в капсулах и, наоборот, уменьшает при приеме препарата в виде раствора. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке — 2–4 ч. Почти полностью связывается с белками плазмы. Плохо проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с калом. $T_{1/2}$ 3–5 ч, у детей до 14 лет несколько меньше.

Саквинавир (инвираза) — первый препарат группы ИП, внедренный в клиническую практику в 1995 г. С этого момента началась эра ВААРТ.

Фармакокинетика. Всасывается в ЖКТ на 30%, но биодоступность составляет всего 4% вследствие эффекта первичного прохождения через печень. Прием пищи (особенно жирной) существенно повышает биодоступность саквинавира. Время достижения пиковой концентрации в крови — 4 ч. Связывание с белками плазмы — 98%. Хорошо распределяется, но практически не проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится в основном с калом. $T_{1/2}$ 1–2 ч. При систематическом приеме кумулируется.

Режим дозирования. Взрослые: капсулы твердые (только с ритонавиром) — по 1 г + 0,1 г ритонавира 2 раза в сутки; капсулы мягкие — по 1,2 г каждые 8 ч или 1 г + 0,1 г ритонавира 2 раза в сутки. При сочетании с другими ИП доза может быть уменьшена.

Лопинавир + ритонавир (калетра). Комбинированный АРВП, содержащий два ИП: более активный лопинавир и ритонавир, который подавляет в печени опосредованный ферментом СУР3А4 метаболизм лопинавира, что приводит к повышению его концентрации в плазме.

Фармакокинетика. Время достижения пиковой концентрации — 4 ч. Прием препарата в виде мягких желатиновых капсул с умеренно жирной пищей приводит к среднему повышению значений АУС лопинавира на 48% и C_{max}

на 23% по сравнению с данными при приеме препарата натощак. Пища, содержащая большое количество жиров, ведет к повышению значений АУС и C_{max} лопинавира: для мягких капсул на 96 и 43%, для раствора для приема внутрь на 130 и 56% соответственно.

Режим дозирования. Взрослые, подростки: по 400/100 мг (3 капсулы или 5 мл раствора) каждые 12 ч. Дети старше 2 лет в зависимости от площади поверхности тела: более $1,3 \text{ м}^2$ — по 3 капсулы 2 раза в день; менее $1,3 \text{ м}^2$ — по 230/57,5 мг/м² раствора 2 раза в день.

Сравнительная фармакокинетика ИП приведена в табл. 14.49.

Ингибиторы слияния ВИЧ

Ингибиторы слияния — новая группа АРВП. В группу входит один препарат — энфувиртид.

Механизм действия и селективность. Специфически связываясь с гликопротеидом gp41 ВИЧ-1 вне клетки и ингибируя его структурную реаранжировку, блокирует проникновение вируса внутрь CD4-клеток. Активен в отношении ВИЧ-1. Взаимосвязи между чувствительностью ВИЧ-1 к энфувиртиду *in vitro* и ингибированием репликации ВИЧ-1 у человека не установлено. Из-за различных ферментов-мишеней и, как предполагается, за счет активности энфувиртида в отношении ВИЧ-штаммов, устойчивых к другим классам противовирусных средств, ВИЧ-изоляты, устойчивые к энфувиртиду, должны оставаться чувствительными к НИОТ, ННИОТ и ИП.

Показания к применению. Комбинированная терапия ВИЧ-инфекции, вызванной резистентными штаммами ВИЧ.

Энфувиртид (фузеон). **Фармакокинетика.** Препарат применяется только парентерально. После однократного подкожного введения 90 мг энфувиртида абсолютная биодоступность составляет $84,3 \pm 15,5\%$, $T_{1/2}$ — $3,8 \pm 0,6$ ч, клиренс — $1,7 \pm 0,4$ л/ч. При подкожном введении в диапазоне доз 45–180 мг биодоступность пропорциональна вводимой дозе. Абсорбция не зависит от места введения. Связь с белками — 92% (в основном, с альбумином и, в меньшей степени, с кислым α_1 -гликопротеидом). Являясь пептидом, подвергается катаболизму до аминокислот.

Таблица 14.49

Сравнительная фармакокинетика ингибиторов протеазы

Препарат	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	$T_{1/2}$, ч	Метаболизм	Экскреция, %	
					Почки	ЖКТ
Ампренавир	89	90	7–10,5	Печень (цитохром Р450)		75
Атазанавир		86	6,5–7,9		13	79
Дарунавир	37	95	15		80	12
Индинавир	> 39	60	1,5–2		19	83
Нелфинавир	> 70	> 98	2,5–5		1–2	87
Ритонавир	60–70	98–99	3–5		11	86
Саквинавир	4	> 98	1–2		1	88

кислот, входящих в его состав, с последующей их утилизацией в организме. Не ингибирует ферменты семейства цитохрома СYP450.

Побочные действия. Наиболее частые НЛР — реакции в месте введения (98%) — редко приводят к отмене терапии (4%). Пациенты с симптомами предположительной системной аллергической реакции должны прекратить лечение и немедленно пройти медицинское обследование.

Взаимодействие. Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между энфувиртидом и ЛС, метаболизм которых протекает с участием ферментов семейства СYP450, не установлено. Исследования энфувиртида в комбинации с другими противовирусными средствами различных классов (НИОТ, ННИОТ, ИП) показали наличие от аддитивного до синергичного эффекта и отсутствие антагонизма.

14.4.5. Препараты против вируса гепатита В

К препаратам, обладающим специфической активностью в отношении HBV, относятся ламивудин, энтекавир, адефовира дипивоксил, эмтрицитабин. Все они являются аналогами нуклеотидов, некоторые (ламивудин, эмтрицитабин) обладают также активностью в отношении ВИЧ.

Ламивудин (эпивир, зефикс) является синтетическим аналогом нуклеозида дезоксицитидина. Был создан как АРВП. Впоследствии оказалось, что он обладает активностью и в отношении некоторых других вирусов.

Фармакодинамика. В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращаясь в ламивудина трифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу HBV и обратную транскриптазу ВИЧ. Клиническое значение имеет активность против ретровирусов (ВИЧ) и HBV. При монотерапии может довольно быстро развиваться резистентность к ламивудину как HBV, так и ВИЧ.

Фармакокинетика. Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ. Прием пищи существенно не влияет на биодоступность, но увеличивает время достижения пиковой концентрации в крови и несколько понижает ее уровень (это не имеет клинического значения). Время достижения пиковой концентрации — 0,5–2 ч. Распределяется во многие ткани и секреты, проходит через ГЭБ, плаценту. Связывание с белками плазмы низкое — 36%. Частично метаболизируется, выводится преимущественно почками (около 70%) в неизменном виде. $T_{1/2}$ у взрослых — 2–11 ч, у детей — около 2 ч, при почечной недостаточности возрастает.

Показания. Хронический гепатит В. Лечение и профилактика ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования. Хронический гепатит В: взрослые — 0,1 г/сут в течение 1 года; дети старше 2 лет — 3 мг/кг (не более 0,1 г) 1 раз в сутки в течение 1 года. ВИЧ-инфекция: дети — по 0,15 г каждые 12 ч; дети до 1 мес. — по 2 мг/кг каждые 12 ч; 1 мес. — 12 лет — по 4 мг/кг каждые 12 ч (но не более 0,3 г/сут).

Побочные действия: повышение активности АЛТ, гепатомегалия со стеатозом,

утомляемость, головная боль, головокружение, слабость, бессонница, периферическая нейропатия, парестезии (чаще у детей), нейтропения, анемия.

Энтекавир (бараклюд) является синтетическим аналогом нуклеозида гуанозина. Изначально разрабатывался как препарат для терапии хронического гепатита В.

Фармакодинамика. В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращаясь в энтекавир трифосфат, который специфически ингибирует ДНК-полимеразу HBV на трех этапах репликации вирусной ДНК: на этапе прайминга, обратной транскрипции антисмысловой РНК и синтеза ДНК HBV. Энтекавир обладает более высокой аффинностью к ДНК-полимеразе HBV, чем ламивудин. Клиническое значение имеет активность только против HBV. Энтекавир реже, чем ламивудин, вызывает появление резистентных штаммов HBV, активен в отношении большинства ламивудинрезистентных штаммов.

Фармакокинетика. Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ, биодоступность около 100%. Пища снижает пиковую концентрацию на 45%, а AUC — на 18–20%. Время достижения пиковой концентрации — 0,5–1,5 ч. Распределяется во многие ткани и секреты, проходит через ГЭБ, плаценту. Связывание с белками плазмы низкое — 13%. Частично метаболизируется, выводится преимущественно почками (62–73%) в неизменном виде, не влияет на систему цитохрома P450 печени. $T_{1/2}$ у взрослых — 128–149 ч, с учетом эффекта аккумуляции эффективный $T_{1/2}$ составляет 24 ч.

Показания. Хронический гепатит В у взрослых.

Режим дозирования. Взрослые: внутрь 0,0005–0,001 г/сут.

Побочные действия. Диарея, диспепсия, тошнота, рвота, повышение активности АЛТ, АСТ, головная боль, утомляемость, головокружение, сонливость, бессонница.

Взаимодействие. Энтекавир не является индуктором, ингибитором или субстратом системы цитохрома P450. Поскольку энтекавир выводится почками, одновременное назначение с препаратами, нарушающими функцию почек,

может приводить к повышению концентрации энтекавира в сыворотке. Одновременное назначение энтекавира с адефовиром, ламивудином, тенофовиром не приводило к клинически значимым лекарственным взаимодействиям.

Сравнительная фармакокинетика препаратов, активных против HBV, приведена в табл. 14.50.

14.4.6. Противовирусные препараты расширенного спектра

Противовирусные препараты расширенного спектра представляют собой группу противовирусных препаратов, различных по строению и механизмам действия, объединенных общим признаком — активность в отношении различных вирусов. К этим ЛС относятся рибавирин и интерфероны.

Рибавирин (ребетол). Синтетический препарат, близкий по структуре к нуклеотиду гуанозину. Обладает широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов и высокой токсичностью.

Фармакодинамика. Механизм действия и селективности до конца не выяснен, предполагается, что рибавирин вызывает уменьшение внутриклеточного пула гуанозина трифосфата и тем самым опосредовано понижает синтез нуклеиновых кислот вирусов. Клиническое значение имеет активность против респираторно-синцитиального вируса, а также вирусов, вызывающих лихорадку Ласса, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и гепатит С (в комбинации с ИФН- α).

Фармакокинетика. Биодоступность при приеме внутрь — 45%, C_{max} в крови развивается через 1–1,5 ч. При ингаляционном применении высокие концентрации отмечаются в секретах дыхательных путей и значительно более низкие — в плазме. Не связывается с белками плазмы крови. Может накапливаться в эритроцитах. Проникает через ГЭБ. Метаболизируется путем фосфорилирования в печени, экскретируется преимущественно с мочой. $T_{1/2}$ при приеме внутрь однократной дозы составляет 27–36 ч, при достижении стабильной концентрации — 6 сут. После ингаляционного введения 30–55% выводятся с мочой в виде метаболита в течение 72–80 ч.

Таблица 14.50

Сравнительная фармакокинетика препаратов, активных против вируса гепатита В

Препарат	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	$T_{1/2}$, ч	Метаболизм	Экскреция, %	
					Почки	ЖКТ
Ламивудин	80–88	36	2–11	Частично	70	Нет данных
Энтекавир	100	13	24	Частично	62–73	Нет данных

П о к а з а н и я. Инфекции, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом (только серологически подтвержденные): тяжелый бронхолит и пневмония у новорожденных и детей раннего возраста, относящихся к группе риска по летальному исходу (врожденный порок сердца, иммунодефицит, бронхолегочная дисплазия), на фоне тяжелого муковисцидоза или легочной гипертензии, гепатит С (в сочетании с ИФН- α), лихорадка Ласса, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Р е ж и м д о з и р о в а н и я. Гепатит С, взрослые — внутрь по 0,4–0,6 г каждые 12 ч в течение 6–12 мес. Лихорадка Ласса, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — внутривенно 2 г, затем по 1 г каждые 6 ч в течение 4 дней и далее по 0,5 г каждые 8 ч в течение 6 дней. Респираторно-синцитиальная инфекция: ингаляционно (через небулайзер) — новорожденные и дети 20 мг/мл/сут (6 г в 300 мл стерильной воды) в течение 18 ч, курс лечения — 3–7 дней.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, астенический синдром, головная боль, бессонница, ощущение усталости, раздражительность, сыпь, раздражение кожи, конъюнктивит (при ингаляционном применении вследствие длительного контакта с препаратом как у пациентов, так и у медперсонала), анорексия, тошнота, металлический привкус во рту, боль в животе, метеоризм. Рибавирин оказывает тератогенное действие, поэтому противопоказан при беременности и представляет опасность в случае беременности у медперсонала. Рибавирин строго противопоказан при кормлении грудью.

Интерфероны

Интерфероны — биологически активные белки, которые синтезируются клеткой в процессе за-

щитной реакции. Они секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы действуют на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь к вирусам. По структуре и биологическим свойствам ИФН подразделяются на три вида: ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ . По способу получения выделяют лейкоцитарные, лимфобластоидные и рекомбинантные ИФН.

В качестве противовирусных препаратов наиболее широко используются рекомбинантные ИФН- α . Все они представляют собой рекомбинантную форму человеческого ИФН- $\alpha 2$, поэтому их фармакологическое действие сходно. В зависимости от содержания аминокислот выделяют ИФН- $\alpha 2a$ и ИФН- $\alpha 2b$. В настоящее время не существует данных, полученных в прямых сравнительных исследованиях, свидетельствующих о клинических преимуществах одной из форм при вирусных гепатитах.

В последние годы более широкое распространение получили пегилированные ИФН, получаемые путем присоединения к молекуле ИФН полиэтиленгликоля (ПЭГ). Пегилированные ИФН обладают более длительным $T_{1/2}$ и лучшей клинической эффективностью. Отличия в структуре пегилированных ИФН- $\alpha 2a$, ИФН- $\alpha 2b$ заключаются также в строении молекулы ПЭГ и локусе связывания молекулы ПЭГ с ИФН. Молекула пег-ИФН- $\alpha 2a$ (Пегасис, «Хоффманн-Ля-Рош») имеет молекулярную массу 40 кДа и разветвленное строение; молекула пег-ИФН- $\alpha 2b$ (Пег-Инtron, «Шеринг-Плау») имеет массу 12 кДа и линейное строение. В настоящее время не существует убедительных доказательств, влияют ли на эффективность и безопасность различия в строение пег-ИФН.

Лейкоцитарные и лимфобластные ИФН в настоящее время практически не применяются в связи с недостаточной стабильностью со-

става, наличием в препарате других пептидов и медиаторов иммунной системы. Кроме того, невозможно полностью исключить риск контаминирования лейкоцитарных ИФН вирусами, передающимися через кровь. Интраназальное применение лейкоцитарных ИФН не оправдано в связи с отсутствием доказательств их эффективности при ОРВИ или гриппе.

Фармакодинамика. Основной механизм противовирусного действия ИФН заключается в подавлении синтеза вирусных белков, репликации вирусов. Рекомбинантные ИФН- α обладают основными свойствами природных интерферонов человека. Они оказывают противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток. ИФН- α не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов. Основное клиническое значение имеет активность в отношении вирусов гепатита В, С и D.

Фармакокинетика. Являясь белками, интерфероны разрушаются в ЖКТ, поэтому применяются только парентерально. При внутримышечном и подкожном введении биодоступность составляет около 80%, C_{\max} в крови достигается в среднем через 3,8 ч. Отмечены низкие концентрации ИФН в секретах дыхательных путей, тканях глаза, ЦНС. Подвергаются быстрой инактивации в почках, в меньшей степени — в печени. $T_{1/2}$ составляет 2–4 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Фармакокинетика пег-ИФН изучена несколько меньше. Существуют отличия в фармакокинетике пег-ИФН- $\alpha 2a$, пег-ИФН- $\alpha 2b$ в связи с различной молекулярной массой молекулы ПЭГ, связанной с интерфероном. C_{\max} в крови достигается в течение 15–44 ч, причем она в 10 раз выше, а АUC в 50 раз больше, чем у обычного ИФН- α . $T_{1/2}$ 40 ч.

Недостаточно изучена фармакокинетика оригинальной отечественной формы ИФН- α в виде свечей для ректального введения. Отсутствие данных по биодоступности этой лекарственной формы, а также результатов рандомизированных клинических испытаний не позволяет рассматривать этот препарат как противовирусное средство.

Показания. Хронический гепатит В, острый гепатит С, хронический гепатит С (монотерапия или в сочетании с рибавирином), хронический гепатит D.

Побочные действия. НЛР на ИФН- α являются дозозависимыми. Условно подразделяются на ранние, возникающие чаще на первой неделе лечения, и поздние, развивающиеся на 2–6-й неделе терапии.

Ранние. Гриппоподобный синдром: лихорадка, миалгия, болезненность глазных яблок. Встречается практически у всех пациентов и обычно не требует отмены препарата. Меры профилактики: прием парацетамола перед введением ИФН- α .

Поздние (нередко бывают причиной отмены препарата). Анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, сонливость, заторможенность, депрессия, реже судороги, парестезии, онемение кожи конечностей, зуд, тремор, аритмия, транзиторная кардиомиопатия, артериальная гипотензия, инфаркт миокарда, аутоиммунный тиреоидит, кожный зуд, потеря аппетита, тошнота, рвота, изменение вкуса, сухость во рту, похудение, диарея, боль в животе, повышение активности АЛТ, щелочной фосфатазы, ЛДГ, гипербилирубемия.

Взаимодействие. ИФН- α ингибирует микросомные ферменты печени (цитохром P450), поэтому может нарушать метаболизм многих препаратов (теофиллина и др.), повышая их концентрацию в крови. В связи с риском возникновения НЛР со стороны ЦНС следует с особой осторожностью применять одновременно с ИФН- α алкоголь, наркотические, снотворные и седативные препараты. ИФН- α может усилить нейротоксическое, гематотоксическое или кардиотоксическое действие препаратов, применявшихся предварительно или одновременно с ним.

Режим дозирования. *Рекомбинантный ИФН- α .* Подкожно или внутримышечно по 3–10 млн МЕ 3 раза в неделю, дети старше 1 года: по 3–6 млн МЕ/м² поверхности тела 3 раза в неделю.

Пегилированный интерферон. Пег-ИФН- $\alpha 2b$ — 1 (монотерапия) или 1,5 мгк/кг (в комбинации с рибавирином) 1 раз в неделю. Пег-ИФН- $\alpha 2a$ — 180 мкг 1 раз в неделю.

Таблица 14.51

Сравнительная фармакокинетика противовирусных препаратов расширенного спектра

Препарат	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	T _{1/2} , ч	Метаболизм	Экскреция, %	
					Почки	ЖКТ
Рибавирин	45	—	27–36	Печень	61	12
ИФН-α	~ 80	—	2–4	Протеолиз	—	—
Пер-ИФН-α2a	~ 80	—	40	Протеолиз	—	—
Пер-ИФН-α2b	~ 80	—	40	Протеолиз	—	—

Сравнительная фармакокинетика противовирусных препаратов расширенного спектра приведена в табл. 14.51.

14.4.7. Принципы лечения некоторых вирусных заболеваний

Герпесвирусные инфекции. Герпетические инфекции представляют собой группу инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами герпеса человека. Установлено, что среди обширного семейства герпесов только 6 типов вызывают различные заболевания человека:

- вирус герпеса человека (вирус простого герпеса) 1-го типа (ВПГ-1) — наиболее часто вызывает поражения слизистой оболочки полости рта, глаз и кожи (орофациальный герпес, его рецидивирующую форму — *herpes labialis*) и значительно реже — поражение гениталий;
- вирус герпеса человека (вирус простого герпеса) 2-го типа (ВПГ-2) — вызывает поражение гениталий;
- вирус герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3), или вирус *varicella-zoster*, — вызывает ветряную оспу и опоясывающий лишай;
- вирус герпеса человека 4-го типа (ВГЧ-4), или вирус Эпштейна—Барр, — вызывает инфекционный мононуклеоз, лимфому Беркитта, волосатую лейкоплакию языка;
- вирус герпеса человека 5-го типа (ВГЧ-5) — вызывает ЦМВ-инфекцию;
- вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) — вызывает острые поражения кожи у детей раннего возраста (ложная краснуха) и синдром хронической усталости у взрослых.

Этиологическая роль еще двух типов — ВГЧ-7 и ВГЧ-8 — точно не установлена, хотя полагают, что ВГЧ-7 ассоциирован с лимфопротифера-

тивными заболеваниями, а ВГЧ-8 — с саркомой Капоши.

В настоящее время существуют специфические противовирусные препараты для лечения инфекций, вызываемых ВПГ-1 и ВПГ-2, вирусом *varicella-zoster*, ЦМВ. Препаратами выбора для системной терапии герпетической инфекции являются аналоги нуклеозидов — ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир. Среди препаратов, рекомендуемых в настоящее время для лечения герпетической инфекции, аналоги нуклеозидов являются единственными, обладающими доказанной эффективностью.

Попытки одновременного применения иммуномодуляторов, индукторов интерферона, гормонов тимуса, адаптогенов и т. п. с целью активации факторов иммунной защиты и повышения эффективности лечения лишены серьезных оснований. Нет ни одного исследования, выполненного в рамках доказательной медицины, свидетельствующего о положительном влиянии подобного рода «сопутствующей» терапии.

Несмотря на многочисленные и длительные исследования, до сих пор не получено эффективной профилактической вакцины против герпес-вирусов, за исключением вируса *varicella-zoster*. Локальный характер поражения и латентное течение инфекции без вирусемии приводят к тому, что даже успешная выработка антител не предотвращает очередного рецидива.

Местное лечение очагов поражения наружными формами специфических препаратов возможно лишь при *herpes labialis* и в сочетании с системным введением при герпетическом кератите. При его осуществлении в продромальный период или сразу после первичных проявлений длительность обострения уменьшается и выраженность симптомов смягчается. В дополнение

к специфическим препаратам целесообразно местное применение антисептиков при вторичной бактериальной инфекции, что способствует более быстрой эпителизации эрозивно-язвенных поражений.

Орофациальный герпес чаще вызывается ВПГ-1. Первичный эпизод обычно протекает в виде гингвостоматита и фарингита, рецидивы — как правило, в виде *herpes labialis*. Эффективность терапии зависит от сроков ее начала. Терапию следует начинать при появлении первых признаков наступающего рецидива в виде легкого зуда, парестезий, покраснения или в течение первых суток после появления пузырьковых высыпаний.

При ограниченных очагах и редких рецидивах *herpes labialis* можно ограничиться только местным лечением, которое проводится 5% кремом ацикловира или 2% кремом пенцикловира. Крем наносят на очаги поражения 5–6 раз в сутки в течение 5–10 дней. Местное лечение можно сочетать с системным в случаях обширных поражений и частых рецидивов.

Системную терапию проводят одним из противогерпетических ЛС для приема внутрь: ацикловир по 0,2 г 5 раз в сутки в течение 5 дней; ацикловир по 0,4 г каждые 8 ч в течение 5 дней; ацикловир по 0,8 г каждые 12 ч в течение 5 дней; валацикловир по 0,5 г каждые 12 ч в течение 5 дней; фамцикловир внутрь по 0,25 г каждые 8 ч в течение 5 дней. Лечение первичного эпизода можно продолжать до 10 дней и более, если заживление элементов не произошло.

При наличии вторичной бактериальной инфекции элементы обрабатываются антисептиками.

Генитальный герпес может быть вызван как серотипом ВПГ-1 (до 10% случаев), так и серотипом ВПГ-2 (90%). Специфическое лечение необходимо начинать как можно раньше после появления первых симптомов заболевания. Системная противовирусная химиотерапия позволяет добиться исчезновения клинических проявлений первичного эпизода или рецидива инфекции, а также предупредить их появление при условии начала лечения в продромальный период или в течение 1 сут после появления клинических признаков герпеса. Однако она не при-

водит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту, тяжесть и риск развития рецидивов в последующем. Особенностью противовирусной терапии является строгое соблюдение режима дозирования препаратов. Задержка приема очередной дозы препарата может вызывать явление так называемого прорыва — возобновление репликации вируса вследствие падения эффективной концентрации противовирусного препарата в крови.

Существуют следующие варианты системной противовирусной терапии генитального герпеса: лечение первичного эпизода инфекции; эпизодическая противовирусная терапия (лечение каждого очередного рецидива); профилактическая (супрессивная) терапия, когда пациент получает непрерывное лечение на протяжении определенного времени для предупреждения репликации вируса и развития рецидива.

При первичном эпизоде генитального герпеса препаратами выбора являются следующие режимы терапии: ацикловир внутрь по 0,2 г 5 раз в сутки; ацикловир внутрь по 0,4 г каждые 8 ч; ацикловир внутрь по 0,8 г каждые 12 ч; валацикловир внутрь по 0,5 г каждые 12 ч; фамцикловир внутрь по 0,25 г каждые 8 ч. Длительность терапии 5 дней, курс терапии можно продлить до 10 дней и более, если заживление элементов не произошло. При первичном эпизоде герпетического проктита суточная доза ацикловира должна быть увеличена (внутри по 0,4 г 5 раз в сутки в течение 7–10 дней).

При каждом рецидиве генитального герпеса проводят эпизодическую терапию, направленную на максимально быстрое купирование текущего рецидива. Препаратами выбора являются ацикловир внутрь по 0,2 г 5 раз в сутки; ацикловир внутрь по 0,4 г каждые 8 ч; ацикловир внутрь по 0,8 г каждые 12 ч; валацикловир внутрь по 0,5 г каждые 12 ч; фамцикловир внутрь по 0,125 г каждые 12 ч. Длительность терапии 5 дней, валацикловира — 3–5 дней.

С целью предупреждения рецидивов проводят профилактическую (превентивную или супрессивную) терапию герпеса. Препаратами выбора являются ацикловир внутрь по 0,4 г каждые 12 ч; валацикловир внутрь по 0,5 г каждые 24 ч; фамцикловир внутрь по 0,25 г каждые 12 ч. Про-

филактическая (превентивная или супрессивная) терапия показана при частоте обострений 6 эпизодов в год и более. Число рецидивов при этом уменьшается на 75% и более, облегчается их клиническое течение и улучшается психосексуальное самочувствие больных. При рецидивировании чаще 10 раз в год возможно применение супрессивной терапии валацикловиrom в дозе 0,25 или 0,5 г каждые 12 ч. Существующий опыт применения супрессивной терапии показал ее эффективность и безопасность. Длительность курса составляет от 3–6 мес. до 1 года и более. После 1 года такого лечения необходимо по желанию пациента делать перерыв для оценки естественного течения заболевания. При этом достаточно наблюдения в течение как минимум двух обострений.

Инфекции, вызываемые вирусом varicella-zoster. Ветряная оспа представляет собой первичную инфекцию, вызываемую вирусом varicella-zoster. У детей (90% заболевания встречаются до 13 лет) заболевание протекает относительно легко, у взрослых может осложниться энцефалитом и пневмонией. Опоясывающий лишай возникает в результате реактивации вируса varicella-zoster в черепно-спинномозговых нервных ганглиях. Обычно развивается одностороннее поражение нерва и иннервируемого им участка кожи — дерматома.

Противогерпетические препараты используются для лечения обоих заболеваний. Они укорачивают период высыпаний на коже в среднем на 1 день, уменьшают число новых кожных элементов примерно на 25% и ослабляют выраженность общих симптомов у $1/3$ пациентов. Специфическое лечение необходимо начинать в первые сутки после начала заболевания. При опоясывающем лишае системная противовирусная терапия ускоряет заживление кожных элементов и уменьшает частоту острого неврита.

У детей 2–16 лет применяют ацикловир внутрь по 20 мг/кг (но не более 0,8 г) каждые 6 ч в течение 5 дней. У взрослых используют следующие режимы лечения: ацикловир внутрь по 0,8 г 5 раз в сутки в течение 7–10 дней; валацикловир внутрь по 1 г каждые 8 ч в течение 7–10 дней; фамцикловир внутрь по 0,25–0,5 г каждые 8 ч в течение 7–10 дней. При тяжелых фор-

мах заболевания ацикловир вводят внутривенно в дозе 5–10 мг/кг у пациентов старше 12 лет, 0,5 г/м² — у детей 3 мес. — 12 лет и 10 мг/кг — у новорожденных, каждые 8 ч.

Цитомегаловирусная инфекция. Наиболее тяжелые поражения, вызванные ЦМВ, наблюдаются у пациентов с иммунодефицитом и у новорожденных. ЦМВ способен персистировать в организме хозяина в латентном состоянии после острой инфекции. Первичные ЦМВ-инфекции возникают у серонегативных пациентов, никогда прежде не инфицированных ЦМВ. Вторичные инфекции представляют собой активацию латентной инфекции или реинфекцию у сероположительного пациента. Реактивация может возникать при развитии иммунной супрессии, что сопровождается репликацией вируса в эпителии протоков почек, секреторных железах и его экскрецией со спермой, слюной, влагалищным отделяемым, грудным молоком.

Основным антицитомегаловирусным препаратом является ганцикловир, лечение которым проводят в два этапа: индукция и поддерживающая терапия. Для индукции используют внутривенное введение ганцикловира по 5–7,5 мг/кг каждые 12 ч в течение 14–21 дня. Пероральный ганцикловир используется в основном для поддерживающей терапии ЦМВ-ретинита (1 г каждые 8 ч), однако при этом чаще наблюдаются рецидивы по сравнению с внутривенной поддерживающей терапией. Возможно внутривенное введение ганцикловира в качестве поддерживающей терапии — 5 мг/кг/сут (диапазон 5–10 мг/кг/сут). Поддерживающая терапия необходима для большинства пациентов с иммунодефицитом, особенно со СПИДом. Если во время поддерживающей терапии происходит рецидив ЦМВ-инфекции, необходим повторный курс индукции.

Учитывая, что ганцикловир выводится почками, в процессе лечения необходимо мониторировать уровень креатинина крови и корригировать дозу в соответствии с клиренсом креатинина. Поскольку ганцикловир обладает миелотоксичностью, он должен с большой осторожностью применяться у пациентов, получавших или получающих другие миелотоксичные препараты, включая зидовудин. Для контроля

следует ежедневно или через день определять уровень лейкоцитов или тромбоцитов в крови. При снижении их числа более чем на 50 % по сравнению с исходным (или при абсолютном числе лейкоцитов менее или равном $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$), следует прекратить прием препарата. Индуцированная ганцикловиром нейтропения обычно носит обратимый характер, и показатели возвращаются к норме через 5–7 дней после его отмены. После этого можно возобновить терапию ганцикловиром в прежних или меньших дозах.

Фоскарнет при равноценной с ганцикловиром эффективности оказывает лучшее влияние на выживаемость при ЦМВ-инфекции у пациентов со СПИДом. Комбинация ганцикловира и фоскарнета характеризуется синергичным или, по крайней мере, аддитивным действием *in vitro* и превосходит по эффективности монотерапию при рецидивирующем ЦМВ-ретините. Недостатком фоскарнета является худшая переносимость и необходимость наличия постоянного внутривенного катетера.

У ряда пациентов с выраженным иммунодефицитом показана профилактическая химиотерапия ЦМВ-инфекции. Существует две стратегии: собственно профилактическое применение противцитомегаловирусных препаратов и упреждающая терапия. Профилактика заключается в использовании противовирусного препарата или ЦМВ-иммуноглобулина немедленно после трансплантации всем пациентам или реципиентам из группы риска (ЦМВ-серонегативные реципиенты органов от ЦМВ-сероположительного донора). При упреждающей терапии противовирусный препарат назначается только при появлении лабораторных признаков репликации ЦМВ. Упреждающая терапия не может полностью предупредить развития ЦМВ-инфекций, кроме того, необходим тщательный мониторинг пациентов. Профилактику проводят в следующих ситуациях: у всех реципиентов легких и кишечника; у ЦМВ-серонегативных реципиентов сердца, печени, почек или поджелудочной железы от ЦМВ-сероположительных доноров; у ЦМВ-сероположительных реципиентов сердца, печени, почек или поджелудочной железы от сероположительных доноров; реципиентам не-

медленно после операции проводится индукция антителами к рецепторам Т-лимфоцитов.

Препарат выбора ганцикловир ($5\text{--}10 \text{ мг/кг/сут}$ внутривенно или 3 г/сут внутрь). Длительность терапии подбирают индивидуально, в зависимости от вида операции, ЦМВ-статуса реципиента и донора, но она должна составлять не менее 3 мес.

Грипп — острое инфекционное заболевание, вызываемое различными типами вирусов гриппа. Характеризуется острым началом, лихорадкой, общей интоксикацией и поражением респираторного тракта. Встречается преимущественно в виде эпидемий в зимнее время. В тяжелых случаях может наблюдаться геморрагический бронхит, пневмония; возможен летальный исход.

Препарат выбора: для лечения и профилактики гриппа — ремантадин, альтернативные препараты: осельтамивир, амантадин.

Ремантадин — основной препарат для лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А. Осельтамивир в отличие от ремантадина и амантадина применяется для лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусами как типа А, так и типа В. Лечение должно начинаться в течение 2 сут от момента появления первых клинических симптомов и продолжаться в течение 5 дней.

Химиопрофилактику гриппа следует проводить членам семьи и лицам, тесно контактирующим с больным гриппом, пациентам из группы высокого риска (лица старше 65 лет, пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями — сердечная недостаточность, сахарный диабет и др.) и детям, длительно получающим ацетилсалициловую кислоту (из-за высокого риска развития синдрома Рея). Также профилактика должна обязательно проводиться у медицинских работников, которые находятся в тесном контакте с пациентами из групп высокого риска.

Химиопрофилактика эффективна в 70–90 % случаев при гриппе, вызванном вирусом типа А, однако возможно развитие субклинических форм инфекции с образованием антител к вирусу гриппа. Наибольшая эффективность профилактики наблюдается в том случае, если она продолжается на протяжении всего периода эпидемии. Химиопрофилактика не заменяет вакцинацию,

которая является важнейшей профилактической мерой. У пациентов из группы высокого риска рекомендуется сочетание профилактического приема противовирусных препаратов и вакцинации. Химиопрофилактика после вакцинации проводится в течение 2 нед. и не оказывает отрицательного влияния на способность к образованию антител.

Терапия вирусных гепатитов (см. гл. 17).

14.4.8. Антиретровирусная терапия

ВИЧ принадлежит к подсемейству лентивирусов семейства ретровирусов. Выделяют два типа вируса, отличающихся структурой генома и серологическими характеристиками: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. С помощью обоснованного комбинированного применения АРВП можно в течение длительного времени подавлять репликацию ВИЧ, удерживая ее ниже уровня, поддающегося определению, и препятствовать образованию вирусных штаммов с лекарственной устойчивостью, что характерно для ВИЧ-инфекции. Достичь полной элиминации ВИЧ под влиянием АРТ в настоящее время невозможно, в связи с чем основными целями терапии ВИЧ-инфекции являются улучшение качества и увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных, снижение вероятности передачи ВИЧ-инфекции. При этом первоочередными задачами АРТ являются снижение концентрации РНК ВИЧ в крови до неопределяемого, увеличение числа CD4-клеток и исчезновение клинических проявлений вторичных заболеваний.

Четкими показаниями к началу АРТ у взрослых пациентов с хронической ВИЧ-инфекцией являются развитие симптомов иммунодефицита

(СПИД), а также содержание CD4-лимфоцитов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$ (200/мкл) при наличии или отсутствии клинических проявлений вторичных заболеваний. У пациентов без клинических проявлений необходимость назначения АРТ зависит как от числа CD4-лимфоцитов, так и от концентрации РНК ВИЧ (табл. 14.52). АРТ также показана пациентам с острой ВИЧ-инфекцией при наличии выраженной клинической симптоматики (мононуклеозоподобный синдром, лихорадочный период более 14 дней, развитие вторичных заболеваний).

Выбор схемы АРТ обычно определяется индивидуально с учетом особенностей пациента, сведений о предшествующей АРТ, оппортунистических и других заболеваниях, сопутствующей терапии. Использование схем АРТ, включающих три АРВП и более, носит название ВААРТ. Несмотря на то что из доступных на сегодняшний день АРВП можно теоретически составить сотни комбинаций, число рациональных комбинаций ограничено. Целесообразность сочетания АРВП базируется на следующих требованиях: наличие синергизма и отсутствие антагонизма между АРВП, отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий и потенцирования токсичности, эффективность и безопасность комбинации должна быть оценена в адекватных клинических исследованиях.

Применение монотерапии нецелесообразно в связи с малой эффективностью и высокой вероятностью развития резистентности вируса. Терапия двумя препаратами, например два препарата группы НИОТ, существенно уступает по эффективности комбинации из трех АРВП. Обязательным компонентом рекомендуемых

Таблица 14.52

Показания к началу антиретровирусной терапии у взрослых и подростков с ВИЧ-инфекцией

Клиника СПИДа	Число CD4-клеток, $10^9/\text{л}$ (1/мкл)	Уровень РНК ВИЧ (ПЦР), копий/мл	Рекомендации
			НИН, 2006
Есть	Любое	Любой	Лечение
Нет	$< 0,2$ (200)	Любой	Лечение
Нет	$> 0,2$ (200) $< 0,35$ (350)	Любой	Решается индивидуально, как правило, в пользу начала АРТ
Нет	$> 0,35$ (350)	$\geq 100\ 000$ $< 100\ 000$	Решается индивидуально Наблюдение

в настоящее время режимов АРТ является два препарата группы НИОТ и один препарат из группы ННИОТ либо один/два препарата группы ИП (табл. 14.53). Выбор конкретного режима АРТ у пациентов, ранее не получавших АРВП, проводят индивидуально с учетом вирусологической активности, токсичности, количества препарата, принимаемого в сутки, кратности приема, лекарственных взаимодействий и фоновых заболеваний.

Оптимальная длительность АРТ не определена, терапия должна продолжаться пока сохраняется ее эффективность, которая оценивается по изменению клинического состояния пациента, числа CD4-лимфоцитов и уровня вирусной нагрузки (табл. 14.54).

При наличии клинических или лабораторных признаков неэффективности АРТ необходимо

выяснить вероятную причину неэффективности терапии и провести соответствующую коррекцию ее режима. Основными причинами, приводящими к изменению АРТ, являются вирусологическая неэффективность, токсичность, непереносимость или низкая комплаентность, субоптимальная фармакокинетика. Если есть возможность определения резистентности обратной транскриптазы или протеазы ВИЧ (методами гено- или фенотипирования) к применяемым ЛС, то целесообразно заменить только тот препарат, к которому обнаружена резистентность ВИЧ. При невозможности лабораторной оценки резистентности ВИЧ к АРТ необходимо полностью изменить терапевтическую схему.

Особенности АРТ у беременных. Применение АРВП у беременных возможно по двум показаниям: первое — терапия ВИЧ-инфекции

Таблица 14.53

Рекомендуемые режимы антиретровирусной терапии для ранее нелеченных пациентов

	ННИОТ	ИП	+	НИОТ
АРТ выбора	Эфавиренз	Атазанавир/ритонавир Лопинавир/ритонавир		Зидовудин/ламивудин
Альтернативные режимы	Невирапин	Атазанавир		Абакавир/ламивудин Диданозин/ламивудин

Таблица 14.54

Критерии неэффективности антиретровирусной терапии

Тип	Определение
Неполный вирусологический ответ	Концентрация РНК ВИЧ > 400 копий/мл спустя 24 нед. АРТ или > 50 копий/мл спустя 48 нед. АРТ у ранее нелеченных пациентов
Вирусологический рецидив	Двукратное определение РНК ВИЧ после достижения вирусологического ответа
Иммунологическая неэффективность	Отсутствие повышения числа CD4-клеток на 25–50/мкл выше исходного в течение первого года терапии
Клиническая неэффективность	Развитие или рецидив ВИЧ-ассоциированных заболеваний спустя, по крайней мере, 3 мес. после начала АРТ, исключая синдром восстановления иммунной системы

Таблица 14.55

Схема трехступенчатой химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции

Период	Режим дозирования
Беременность	Зидовудин внутрь 600 мг/сут в 3 или 2 приема, начиная с 14 нед. беременности и до родов. Если ВИЧ-инфекция выявлена на более поздних сроках, химиопрофилактика начинается как можно раньше
Роды	Зидовудин с начала родовой деятельности 2 мг/кг в/в капельно в течение первого часа, затем 1 мг/кг/ч до завершения родов. При родоразрешении кесаревым сечением зидовудин начинают вводить за 3 ч до операции
Послеродовый	Ребенку с 8–12 ч жизни зидовудин в сиропе 2 мг/кг внутрь каждые 6 ч в течение 6 нед. При невозможности перорального введения зидовудин назначают в/в из расчета 1,5 мг/кг каждые 6 ч. При невозможности использования сиропа зидовудин вводят в/в по 1,5 мг/кг каждые 6 ч

у беременной (АРТ); второе — профилактика вертикальной (от матери — ребенку) передачи ВИЧ-инфекции. Показания к назначению АРТ у беременных такие же, как и у небеременных женщин. При выборе режима АРТ у беременных необходимо принимать во внимание следующие особенности: потенциальное неблагоприятное действие АРВП на плод, изменение фармакокинетики АРВП у беременных, изменение профиля безопасности АРВП у беременных. Прежде всего, необходимо исключить режимы АРТ, в которые входит эфавиренз — АРВП, обладающий тератогенным свойством. При выборе режима АРТ необходимо использовать, прежде всего, наиболее безопасные препараты (ламивудин, зидовудин, невирапин, лопинавир/ритонавир, нелфинавир).

Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ от матери ребенку включает в себя: химиопрофилактику в период беременности, химиопрофилактику в период родов и химиопрофилактику новорожденного. При проведении всех трех компонентов химиопрофилактики риск заражения ребенка снижается с 28–50 до 3–8 % (табл. 14.55).

Особенности АРТ у детей. У детей, как и у взрослых пациентов, наличие клиники СПИДа

или симптомов, соответствующих клиническим категориям В и С по классификации СДС, является показанием для начала АРТ. В случае бессимптомной ВИЧ-инфекции или умеренно выраженной симптоматики решение о начале АРТ принимается с учетом лабораторных данных и возраста ребенка (табл. 14.56).

В настоящее время перечень АРВП, разрешенных к применению у детей (FDA, 2006), ограничен 12 препаратами (абакавир, зидовудин, диданозин, ламивудин, ставудин, эфавиренз, невирапин, ампренавир, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, энфувиртид). Как при выборе режима АРТ у взрослых пациентов, в качестве стартовой терапии рекомендуется не менее 3 препаратов, как минимум, из двух различных групп АРВП. Наиболее изученными являются режимы, включающие два АРВП группы НИОТ и один препарат ННИОТ или ИП.

Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ

Химиопрофилактика профессионального парентерального заражения (ХППЗ) ВИЧ. ХППЗ применяется при получении медработниками травм инструментом, контаминированным ВИЧ. ХППЗ надо начинать как можно раньше (желательно в первые минуты после возможно-

Таблица 14.56

Показания для начала антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией

Возраст, лет	Критерий		Рекомендация
	клинический	лабораторный	
< 1	Бессимптомная ВИЧ-инфекция	CD4 < 25 %	Проведение АРТ
		CD4 > 25 %	Решается индивидуально
1–4	Бессимптомная ВИЧ-инфекция или умеренные симптомы (категории А, N по CDC)	CD4 < 20 %	Проведение АРТ
		CD4 20–24 % или РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл	Решается индивидуально
	Бессимптомная ВИЧ-инфекция	> 25 % и РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл	Отложить АРТ
4–12	Бессимптомная ВИЧ-инфекция или умеренные симптомы (категории А, N по CDC)	CD4 < 15 %	Проведение АРТ
		CD4 15–24 % или РНК ВИЧ ≥ 100 000 копий/мл	Решается индивидуально
	Бессимптомная ВИЧ-инфекция	> 25 % и РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл	Отложить АРТ
≥ 13	Бессимптомная ВИЧ-инфекция или умеренные симптомы (категории А, N по CDC)	CD4 < 200/мкл	Проведение АРТ
		Бессимптомная ВИЧ-инфекция	CD4 201–350/мкл или РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл
	Бессимптомная ВИЧ-инфекция	CD4 > 350/мкл или РНК ВИЧ < 100 000 копий/мл	Отложить АРТ

го заражения) и сочетать с местной обработкой. Рана на коже промывается водой с моющим средством, слизистые оболочки — водой. Не существует доказательств эффективности выдавливания крови из раны с целью снижения риска передачи ВИЧ-инфекции. Использование антисептиков не противопоказано. Если с момента возможного заражения прошло более 72 ч, проведение ХППЗ ВИЧ считается нецелесообразным.

Схема химиопрофилактики выбирается в зависимости от особенностей пациента — источника ВИЧ-инфекции. Базисный режим — зидовудин внутрь по 200 мг 3 раза в сутки + ламивудин внутрь по 150 мг 2 раза в сутки. Альтернативный — ламивудин внутрь по 150 мг 2 раза в сутки + ставудин внутрь по 40 мг (30 мг, если масса тела менее 60 кг) 2 раза в сутки; диданозин внутрь по 400 мг (125 мг, если масса тела менее 60 кг) + ставудин внутрь 40 мг (30 мг, если масса тела менее 60 кг) 2 раза в сутки. Если у пациента есть клинические проявления, СПИД, высокая вирусная нагрузка, острая инфекция, используют расширенную схему — один из базисных режимов + один из препаратов: индинавир внутрь по 800 мг 3 раза в сутки, нелфинавир внутрь по 750 мг 3 раза в сутки или 1250 мг 2 раза в сутки, эфавиренз внутрь 600 мг 1 раз в сутки, абакавир внутрь по 300 мг 2 раза в сутки.

Химиопрофилактика непрофессионального (бытового) парентерального заражения (ХНПЗ) ВИЧ. Проведение ХНПЗ показано в течение первых 72 ч с момента контакта, при высоком риске инфицирования (контакт слизистой оболочки или поврежденной кожи с кровью, спермой, секретом влагалища, грудным молоком или другими биологическими жидкостями, контаминированными видимыми включениями крови), если известно, что источник заражен ВИЧ. Рекомендуемые режимы ХНПЗ ВИЧ: эфавиренз + ламивудин + зидовудин, лопинавир/ритонавир + ламивудин + зидовудин. Альтернативные режимы: эфавиренз + ламивудин + абакавир, или диданозин, или ставудин; лопинавир/ритонавир + ламивудин + ставудин, или абакавир, или диданозин; нелфинавир + ламивудин + зидовудин, или ставудин, или абакавир, или диданозин.

14.5. ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ИНФЕКЦИОННОЙ ПРИРОДЫ

Выбор наиболее эффективного антибактериального средства зависит во многом от идентификации микроорганизма, вызвавшего заболевание. Наиболее надежно это достигается с помощью бактериологического исследования. Целесообразно попытаться получить культуру как в аэробных, так и анаэробных условиях и выполнить окрашивание по Граму. В ряде случаев получение материала для культивирования невозможно и возбудителя приходится идентифицировать по клиническим данным. Чувствительность *in vitro* может определяться с помощью различных методов, наиболее часто из которых используется диско-диффузионный метод.

В клинической практике нередко не удается выявить микробный фактор, а назначенное первоначально лечение оказывается неэффективным. Это требует изменения дозы или замены антибиотика в соответствии с предположениями об этиологии заболевания и с учетом применявшегося препарата.

14.5.1. Бактериемия и сепсис

Развитие бактериемии обусловлено внутрисудистыми (эндокардит, флебиты и тромбозы, артерииты, инфицирование артериовенозных шунтов) и внесудистыми (раны, фурункулы, инвазивные процедуры и манипуляции, абсцессы) причинами. Выбор и тактика антибактериального лечения зависят от вида микроорганизма, являющегося причиной развития бактериемии и сепсиса. Разделяют моно- и полибактериальные сепсисы в зависимости от количества типов возбудителей. Далеко не во всех клинических случаях, даже при множественных пассажах крови, удается выделить патогенный микроорганизм, что послужило основанием для разделения в медицинской практике септических состояний на сепсисы неясной этиологии и сепсисы с положительной гемокультурой.

При сепсисе неясной этиологии применяются антибиотики пенициллинового ряда (в частности, полусинтетические пенициллины) или цефалоспорины. Иногда в выборе антибиотика

Таблица 14.57

Ориентировочная программа лечения сепсиса неясной этиологии

Особенности пациентов и патологии	Основной возбудитель	Терапия выбора	Альтернативная терапия
<i>Неизвестный источник</i>			
Новорожденные	Стрептококки группы В <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>H. influenzae</i>	Цефотаксим + Ампициллин ± Амикацин, или нетилмицин, или гентамицин	Ампициллин + Амикацин, или нетилмицин, или гентамицин Имипенем
Дети	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	Цефепим Цефотаксим Цефтриаксон	Амоксициллин/клавуланат Имипенем Меропенем
Взрослые	Грамположительные кокки Грамотрицательные бактерии <i>Bacteroides</i> spp.	Цефепим в/в по 2 г 2–3 раза в сутки, или цефотаксим в/в по 2–3 г 3–4 раза в сутки, или цефтриаксон в/в по 2 г 1–2 раза в сутки + Метронидазол в/в по 0,5 г 3 раза в сутки Имипенем в/в по 0,5 г 4 раза в сутки Меропенем в/в по 1 г 3 раза в сутки	Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3 раза в сутки Цефоперазон/сульбактам в/в по 2 г 2–3 раза в сутки Оксациллин в/в по 3 г 4 раза в сутки или цефазолин по 2 г 3 раза в сутки + Амикацин в/в 15–20 мг/кг 1 раз в сутки или гентамицин в/в 4–5 мг/кг 1 раз в сутки + Метронидазол в/в по 0,5 г 3 раза в сутки Левифлоксацин в/в по 0,5 г 1–2 раза в сутки или ципрофлоксацин в/в по 0,6–0,8 г 2 раза в сутки + Метронидазол в/в по 0,5 г 3 раза в сутки или клиндамицин в/в по 0,6–0,9 г 3 раза в сутки
<i>Известный источник</i>			
Брюшная полость	Как при перитоните		
В/в катетер	Как при септическом тромбофлебите		
Легкие	Как при тяжелой пневмонии		
Мочевые пути	Как при тяжелом пиелонефрите		

руководствуются отдельными клиническими признаками заболевания (табл. 14.57).

Если при септическом состоянии обнаружена положительная гемокультура, то воздействуют непосредственно на выявленный возбудитель. Ниже приводятся перечень возможных микроорганизмов, выявленных в гемокультуре (табл. 14.58), и соответствующие программы антибактериальной терапии.

Бактериемии, вызванные грамположительными бактериями

***S. aureus*.** При данном виде бактериемии до 30% случаев заканчивается летально несмотря

на проводимую терапию. Минимальный курс антистафилококковой терапии должен составлять 3 нед. Обычно в большинстве случаев стафилококковая бактериемия не поддается терапии пенициллином и ампициллином. Поэтому лечение можно начинать с полусинтетических пенициллиназастабильных пенициллинов (оксациллин 6–12 г/сут), ингибиторзащищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат по 1,2–2,4 г 3 раза в сутки) или цефазолина. Оправдано применение комбинации β-лактамов и аминогликозидов для более быстрого подавления патогенной флоры. В случае наличия у больного аллер-

Таблица 14.58

**Основные возбудители сепсиса при
различных патологических состояниях**

Осложнение	Возбудитель
Уросепсис	<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>E. faecalis</i>
Воспаление желчных путей	<i>E. coli</i> и другие энтеробактерии, неспорообразующие грамотрицательные анаэробы
Генерализованная раневая инфекция	Ассоциация грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов
Сепсис послеабортный, сепсис послеродовой	<i>Bacteroides</i> , <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Clostridium</i> , энтерококки
Абдоминальный сепсис	<i>E. coli</i> и другие энтеробактерии, <i>Bacteroides</i>
Ожоговый сепсис	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i>
Сепсис новорожденных	<i>E. coli</i> , другие энтеробактерии, <i>Pseudomonas</i> , стрептококки группы В, <i>S. aureus</i> , энтерококки
Распределение флоры при сепсисе с положительной гемокультурой	%
Грамположительная флора	45
Грамотрицательная флора	45
Полимикробная флора	8
Грибы	2
Грамположительные микроорганизмы	%
<i>S. aureus</i>	50
<i>S. epidermidis</i>	17
<i>Streptococcus</i>	10
– группа А	2
– группа В	3
– негемолитический	1
<i>S. viridans</i>	2
Энтерококки	11
Анаэробные коринебактерии	4
Грамотрицательные микроорганизмы	%
<i>E. coli</i>	50
<i>K. pneumoniae</i>	16
<i>P. mirabilis</i>	6
<i>P. Morganii</i>	3
<i>Salmonella B</i>	7
<i>S. typhi</i>	1

Грамотрицательные микроорганизмы	%
<i>Bacteroides spp.</i>	3
<i>B. fragilis</i>	3
<i>P. aeruginosa</i>	4
<i>E. cloacae</i>	2
<i>E. hafnii</i>	1
<i>E. agglomerans</i>	1
<i>Citrobacter</i>	1
<i>Acinetobacter</i>	1
<i>H. influenzae</i>	1

гических реакций на пенициллин лечение лучше проводить ванкомицином (по 1 г 2 раза в сутки). Ванкомицин также является препаратом выбора при выделении MRSA.

β-гемолитические стрептококки группы А. Наиболее часто данный вид бактериемии сопровождает такие заболевания, как солидные опухоли, лимфопролиферативные заболевания, диффузные болезни соединительной ткани, кожные язвы, абсцессы мягких тканей и инфекции верхних дыхательных путей.

Обычно пенициллин назначают взрослым в дозе 2 млн ЕД каждые 4 ч и детям 200–300 тыс. ЕД/кг массы тела ежедневно. Оптимальным является внутривенное введение пенициллина. При наличии аллергии к пенициллину назначают цефалоспорины (цефазолин по 1 г внутривенно каждые 6 ч для взрослых и 75–100 мг/кг массы тела в день для детей). Если имеются противопоказания к введению β-лактамов, назначают ванкомицин. В большинстве случаев достаточно 10–14-дневного курса лечения.

Стрептококки группы В. Этот вид бактериемии чаще всего встречается у детей, но может наблюдаться и у взрослых при урогенитальной патологии, диабете, заболеваниях печени и в случаях применения химио- или радиотерапии у больных со злокачественными новообразованиями. Наиболее характерно поражение эндокарда.

Максимально выраженное действие оказывает комбинация ампициллина с аминогликозидами (ампициллин 8–12 г и гентамицин или тобрамицин 1 мг/кг массы тела ежедневно внутривенно). Для больных с преходящей бактериемией курс лечения составляет 10–14 дней.

Альтернативной терапией считаются цефалоспорины I группы в обычных дозировках или ванкомицин.

Энтерококки. Причиной сепсиса является инфекция урогенитального тракта у мужчин и женщин или инфекции органов малого таза у женщин, внутрибрюшинные абсцессы и смешанные раневые инфекции. Поражается, как правило, эндокард и клапанный аппарат сердца.

Внутривенно вводят пенициллин (2–4 млн ЕД каждые 4 ч) или ампициллин в сочетании с гентамицином (3 мг/кг массы тела в сутки).

S. pneumoniae. Сепсисом осложняется 20–30% пневмоний и воспалений придаточных пазух носа данной этиологии. Благоприятный фон для развития бактериемии создают также опухолевые процессы, заболевания сердца, анемии и пневмонии в пожилом возрасте.

Лечение проводят пенициллином в дозе 12–18 млн ЕД/сут внутривенно. Можно также использовать аминопенициллины и цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим).

S. bovis. Сепсис может быть следствием воспалительного или канцероматозного процесса толстой кишки, рентгенологических исследований толстой кишки с барием и колоноскопии.

Препаратом выбора является пенициллин.

Бактериемии, вызванные грамотрицательными бактериями

N. meningitidis. Источник инфекции — зев, носоглотка, суставы. Сепсис может протекать с явлениями менингита. Препаратом выбора является пенициллин в дозе 2 млн ЕД внутривенно каждые 2 ч взрослым и 300 тыс. ЕД/кг массы тела в день детям. В случае непереносимости пенициллина возможно применение хлорамфеникола в дозе 0,5–1 г в вену каждые 8–12 ч для взрослых и 50 мг/кг массы тела каждые 12 ч для детей.

Salmonella. Микроб часто метастазирует и может поражать менингеальные оболочки, суставы, кости, эндокард и сосуды. Эндокард и артерии чаще поражаются у пожилых больных. Лечение проводят внутривенно цефалоспоринами III поколения или фторхинолонами.

Klebsiella spp. Источником инфекции являются верхние дыхательные пути, ЖКТ, раны.

Целесообразно назначение цефалоспоринов III–IV поколений, либо цефоперазона/сульфактама, либо карбапенемов.

E. coli. Первичный очаг инфекции находится, как правило, в мочеполовой системе, малом тазу, желчных путях и ЖКТ. Высокая частота устойчивости предполагает введение цефалоспоринов III–IV поколений или карбапенемов, фторхинолонов.

P. aeruginosa. Сепсис развивается на фоне опухолей, урогенитальной инфекции, заболеваний легких, кожи и внутрисосудистых поражений.

Лечение нужно начинать своевременно, так как данный вид бактериемии часто заканчивается летально. Антибактериальная терапия должна проводиться в максимальных дозах с применением одновременно нескольких антибактериальных средств. Обычно сочетают антисинегнойные β-лактамы (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем) с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин, амикацин) или фторхинолонами (ципрофлоксацин). Назначаются максимальные терапевтические дозы данных антибиотиков. Необходимы мониторинг наблюдения за уровнем аминогликозидов в крови и коррекция дозы антибиотиков при почечной недостаточности.

Особые типы бактериемии. Наличие положительной гемокультуры после 3-дневного лечения или отсутствие его эффективности в первые 72 ч обычно обусловлены следующими причинами:

- неправильно подобран антибиотик — тест должен быть повторен с определением чувствительности к нему возбудителя;
- неадекватна доза антибиотика;
- не распознаны абсцесс, инфекция в сосудах (чаще флебиты и тромбофлебиты);
- не учтено наличие катетера в сосудистом русле.

Полимикробные бактериемии составляют около 7% бактериемии, и на их долю приходится 37% смертельных случаев. Наиболее часто они наблюдаются у больных с опухолями, дефицитом иммунной системы, алкоголизмом, заболеваниями печени и после операций на сердце.

Бактериемия, вызванная пролежнями, чаще развивается у больных хирургических стациона-

ров и при остеомиелите. Почти во всех случаях она носит полимикробный характер и вызывается *S. aureus*, энтерококками, кишечной грамотрицательной флорой и анаэробами.

При сепсисе, вызванном **гемофильной палочкой**, препарат выбора — амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины III поколения. При аллергии на β -лактамов возможно применение фторхинолонов или хлорамфеникола.

Анаэробная бактериемия развивается в 10 % случаев, чаще полимикробная, высеивается также *B. fragilis*. Бактериемия, вызванная *B. fragilis*, является причиной внутрибрюшной или тазовой инфекции. Лечение проводят метронидазолом либо β -лактамами с антианаэробной активностью (амоксициллин/клавуланат, карбапенемы).

Бактериемия, вызванная представителями рода *Clostridium*, развивается после аборт, смешанных раневых инфекций и у больных с раковыми процессами. Препаратом выбора является пенициллин в высоких дозах (по 3–4 млн ЕД каждые 4 ч внутривенно). При аллергических реакциях на пенициллин возможно применение хлорамфеникола, клиндамицина или цефалоспоринов в обычных для лечения бактериемии дозах.

Сепсисы после спленэктомии наблюдаются у детей и у взрослых. У детей причиной осложнения чаще являются пневмококки. При этом необходимо помнить, что в данном случае сепсис может развиваться в срок до 2 лет после операции. У взрослых этот вид сепсиса наблюдается при болезни Ходжкина, после спленэктомии с последующей радио- и химиотерапией. Причиной развития сепсиса служат *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

Инфекционный эндокардит. Инфекционный эндокардит (ИЭ) вызывается разнообразными микроорганизмами: в большинстве случаев бактериями, реже грибами, риккетсиями и хламидиями. Существуют единичные сообщения о возможной микоплазменной этиологии. Ежегодно публикуются сообщения о выделении в качестве возбудителя ИЭ новых экзотических микроорганизмов. Несмотря на это стрептококки и стафилококки продолжают оставаться основными возбудителями ИЭ.

В табл. 14.59 обобщены данные о возбудителях 955 случаев ИЭ, которые показывают, что частота выделения стрепто- и стафилококков составила 74,7 %. Большинство авторов отмечают возрастание доли стрептококков (44 %), в том числе зеленящих, в структуре возбудителей ИЭ и оттеснение стафилококков на вторую позицию (30,7 %). Третье место среди возбудителей ИЭ прочно занимают энтерококки (9 %). Грамотрицательные бактерии в 4,1 % случаев были причиной заболевания. Остальные микроорганизмы встречались в единичных случаях.

Таблица 14.59

Этиология современного инфекционного эндокардита

Возбудитель	Частота, %
Стрептококки зеленящие	25,1 (17,0–32,8)
Стрептококки прочие	18,9 (6,6–23,2)
Стафилококки золотистые	24,8 (16,8–56,6)
Стафилококки коагулазанегативные	5,9 (3,2–9,6)
Энтерококки	9,0 (6,6–18,0)
Пневмококки	0,7 (0–2,6)
НАСЕК-группа	1,9 (1,1–2,9)
Синегнойная палочка	0,7 (0–2,7)
Гонококк	0,3 (0–1,6)
Другие грамотрицательные бактерии	1,2 (0–3,4)
Хламидии	0,2 (0–0,5)
Риккетсии	0,6 (0–1,0)
Грибы	0,6 (0–5,0)
Прочие	1,9 (0–2,6)
Не установлен	8,1 (3,8–14,0)

Одна из важнейших проблем антимикробной терапии инфекций — растущая резистентность возбудителей к наиболее часто применяемым антибиотикам. Среди случаев сепсиса, вызванного золотистым стафилококком в Англии, в частности в Уэльсе, частота MRSA существенно возросла — с 1,6 % в 1989 г. до 31,7 % в 1997 г. За тот же период отмечен значительный рост частоты резистентности золотистого стафилококка к гентамицину (с 7,5 до 18,7 %) и ципрофлоксацину (с 2,9 до 23,1 %). Частота множественной лекарственной устойчивости была намного выше у MRSA, чем у метициллинчувствительных (MSSA) штаммов. В Бразилии частота сепсиса, вызванного MRSA, варьировала от 5 до 50 %

в зависимости от характеристики и величины госпиталя. В США приблизительно 25 % стафилококкового сепсиса вызываются MRSA, а в некоторых госпиталях этот возбудитель носит эндемический характер.

О серьезности этой проблемы свидетельствует доклад Департамента налоговой службы Конгресса США за 1995 г.: расходы на лечение сепсиса, вызванного MRSA, составили 10 млн долларов, ванкомицинрезистентными энтерококками (VRE) — 2,6 млн, а метициллинрезистентными коагулазанегативными стафилококками (MRCNS) — 56 млн долларов. В то же время в Дании частота сепсиса, вызванного MRSA, не превышала 0,1 %. Летальность при нем в 3 раза выше, чем при инфекциях, обусловленных MSSA.

Рост числа резистентных к антибиотикам штаммов наблюдается и среди других возбудителей сепсиса. М. А. Pfaller и соавт. установили, что пенициллинрезистентные штаммы зеленящих стрептококков, выделенные от больных сепсисом, были резистентны также к цефтриаксону в 31 % случаев, к эритромицину — в 51 %, а 15 % штаммов были нечувствительны как к цефтриаксону, так и к эритромицину.

В последнее десятилетие стал отмечаться рост числа резистентных штаммов пневмококка. L. M. Martinez и соавт. при определении чувствительности штаммов, выделенных из крови или ликвора, сообщили, что 31,6 % штаммов были умеренно устойчивы к пенициллину и 14 % — резистентны. При этом уровень промежуточной устойчивости и резистентности к цефалоспорином III поколения составил 12,3 и 3,5 % соответственно.

Растущая резистентность возбудителей к наиболее часто применяемым антибиотикам требует пересмотра ранее принятых схем антибактериальной терапии ИЭ. При антибактериальной терапии ИЭ необходимо придерживаться соблюдения следующих принципов:

- антибиотикотерапия должна быть этиотропной, что требует выделения возбудителя;
- обязательно исследовать *in vitro* чувствительность выделенного возбудителя к антибиотикам с определением МПК и МБК;
- следует применять бактерицидные антибиотики в достаточно высоких дозах для умень-

шения вероятности развития резистентности микрофлоры;

- антибиотикотерапия должна быть длительной для достижения эрадикации микроорганизмов и предупреждения рецидивов болезни.

Однако эти принципы нередко нарушаются. Так, О. Venetka и соавт. при анализе 327 случаев ИЭ в Германии в 1996–1998 гг. установили, что почти каждого второго пациента лечили без определения чувствительности возбудителя к антибиотикам. Это приводило к более тяжелому течению болезни и высокой летальности.

Основой терапии ИЭ остается применение бактерицидных антибиотиков. Бактериостатические средства, в частности тетрациклины и макролиды, являются препаратами выбора только при таких редких возбудителях ИЭ, как хламидии, микоплазмы, бруцеллы, риккетсии.

Микроорганизмы находятся в вегетациях между фибриновой сетью и клеточными элементами крови, которые, окружая их, препятствуют воздействию антибиотиков. Поэтому антибактериальная терапия должна быть достаточно длительной. Мы придерживаемся классических сроков длительности терапии: 4 нед. эффективной терапии при стрептококковой этиологии, 6 нед. — при энтерококковой или стафилококковой этиологии и при неустановленном возбудителе ИЭ.

Эффективная антибактериальная терапия — это та терапия, которая позволяет добиться стойкой нормализации температуры тела, после чего она продолжается еще 4 или 6 нед. Ни о какой профилактической смене антибиотиков через 2–4 нед. из-за предполагаемого снижения эффективности их действия не может быть и речи. Это приходится делать лишь при возникновении второй волны лихорадки, не связанной с эмболическими осложнениями, когда можно предполагать развитие резистентности возбудителя к применяемым антибиотикам.

Для достижения высоких и стабильных концентраций в сыворотке крови антибиотики следует вводить парентерально (внутривенно или внутримышечно).

Режимы антибактериальной терапии ИЭ, обусловленного стрептококками, основываются

главным образом на величине МПК пенициллина в отношении выделенных штаммов.

Терапия больного ИЭ, вызванного пенициллинчувствительными штаммами зеленеющих стрептококков (МПК пенициллина менее 0,1 мг/л), пенициллином 12–18 млн ЕД в сутки или цефтриаксоном 2 г/сут в течение 4 нед. является эффективной в 98 % случаев.

В случае ИЭ, вызванного относительно резистентным штаммом зеленеющего стрептококка (МПК пенициллина менее 0,05 и более 0,01 мг/л, а также при неизвестной чувствительности), показана терапия пенициллином или цефтриаксоном (4 нед.) первые 2 нед. в комбинации с гентамицином или нетилмицином. Если зеленеющий стрептококк имеет низкую чувствительность к пенициллину (МПК > 0,5 мг/л), то следует применять схемы и дозы, рекомендованные для лечения энтерококкового эндокардита.

Анализ литературы и собственный опыт позволяют предложить следующие схемы антибактериальной терапии ИЭ, вызванного стрептококками (табл. 14.60).

У пациентов с аллергией на пенициллин и другие β-лактамы препаратом выбора является ванкомицин в комбинации с гентамицином. Необходимо помнить, что при применении ванкомицина может возникать лихорадка, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Он обладает ото- и нефротоксичностью, местным раздражающим свойством (флебиты). Внутривенная инфузия должна продолжаться не менее 1 ч во избежание возникновения синдрома «красного человека», индуцированного гистамином и проявляющегося зудом, покраснением кожного покрова, ангионевротическим отеком, бронхоспазмом, гипотензией, тахикардией.

При анализе штаммов *Streptococcus pyogenes*, выделенных в течение последних 80 лет, не обнаружено изменения активности пенициллина. *S. pyogenes* продолжает оставаться абсолютно чувствительным к этому антибиотику. Сообщается о резистентности к другим антибиотикам, в частности к эритромицину, особенно в Японии, Финляндии и Италии, развившейся вследствие частого применения макролидов.

Все стафилококки по отношению к метициллину (оксациллину) делятся на MSSA и MRSA.

Увеличение числа штаммов MRSA стало одной из основных медицинских проблем во всем мире. Их частота колеблется от 8 до 40 % среди всех выделенных штаммов золотистого стафилококка.

При ИЭ, вызванном MSSA или MRCNS, препаратом выбора является оксациллин или цефазолин (см. табл. 14.60). В связи с высокой частотой штаммов стафилококков, вырабатывающих β-лактамазы, не следует использовать пенициллин или ампициллин. Американская ассоциация кардиологов, обобщив результаты лечения стафилококковых эндокардитов комбинацией антистафилококкового пенициллина и гентамицина, пришла к выводу, что такое сочетание усиливало нефротоксический эффект, не повышая клинической эффективности.

Ванкомицин уступает β-лактамам антибиотикам при лечении стафилококкового эндокардита. Возможными причинами этого являются более медленная бактерицидная активность и худшее проникновение в вегетации. Назначение ванкомицина в сочетании с гентамицином обосновано при аллергии на пенициллины и цефалоспорины. Однако ванкомицин, безусловно, практически незаменимый препарат для лечения инфекций, вызванных MRSA и MRCNS.

MRSA независимо от результатов тестирования *in vitro* резистентны ко всем β-лактамам, в том числе к цефалоспорином и карбапенемам. Поэтому назначение их в этом случае нецелесообразно. Препаратом выбора при лечении ИЭ, вызванного устойчивыми к оксациллину штаммами стафилококков, является ванкомицин в комбинации с гентамицином.

Большинство штаммов стафилококков высокочувствительны к рифампицину, но к нему быстро развивается резистентность, если он применяется в виде монотерапии.

Американская ассоциация кардиологов не рекомендует рутинное использование рифампицина для лечения стафилококкового эндокардита естественного клапана. Его целесообразно применять лишь в качестве дополнительного антибиотика у больных с неэффективной традиционной антимикробной терапией.

Выбор антибиотиков при ИЭ у пациентов с искусственными клапанами сердца проводится по указанным выше принципам, принимая

Таблица 14.60

Схемы антибактериальной терапии инфекционного эндокардита в зависимости от этиологии

Антибиотик	Курс, нед.
Стрептококки	
Бензилпенициллин (натриевая соль) 18 млн ЕД/сут внутривенно, или внутримышечно постоянно, или в 6 введений ± Гентамицин 1 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4 2
Ампициллин 8–12 г/сут внутривенно или внутримышечно в 4 введения ± Гентамицин 1 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4 2
Цефазолин 6 г/сут внутривенно или внутримышечно в 3 введения ± Гентамицин 1 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4 2
Цефтриаксон 2 г/сут внутривенно или внутримышечно однократно в сутки	4
Цефотаксим 4–6 г/сут внутривенно или внутримышечно	4
Ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения	4
MSSA	
Оксациллин 12 г/сут внутривенно в 6 введений ± Гентамицин 1 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6 3–5 дней
Цефазолин 6–8 г/сут внутривенно в 3 введения ± Гентамицин 1 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6 3–5 дней
Цефотаксим 6 г/сут внутривенно или внутримышечно в 3 введения ± Гентамицин 1 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6 3–5 дней
Ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения (медленно!)	4–6
MRSA	
Ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения (медленно!)	4–6
Энтерококки	
Бензилпенициллин (натриевая соль) 30 млн ЕД/сут внутривенно, или внутримышечно постоянно, или в 6 введений + Гентамицин 1 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6 4–6
Ампициллин 12 г/сут внутривенно или внутримышечно в 6 введений + Гентамицин 1 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6 4–6
Ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения (медленно!) + Гентамицин 1 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6 4–6
НАСЕК-группа	
Цефтриаксон 2 г/сут внутривенно или внутримышечно однократно в сутки	4
Ампициллин 12 г/сут внутривенно или внутримышечно в 6 введений + Гентамицин 1 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4 2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Цефтазидим 4–6 г/сут внутривенно или внутримышечно в 3 введения ± Амикацин 15 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2 введения	4–6 2
Цефоперазон 4–6 г/сут внутривенно или внутримышечно в 3 введения ± Амикацин 15 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 2 введения	4–6 2
Цефепим 4 г/сут внутривенно в 2 введения	4–6
<i>Salmonella spp.</i>	
Имипенем 2 г/сут внутривенно в 4 введения или Меропенем 3 г/сут внутривенно в 3 введения	4
Ципрофлоксацин 0,4–0,8 г/сут внутривенно в 2 введения	4

во внимание, что ведущими возбудителями ИЭ протезированных клапанов являются стафилококки, чаще MRSA.

У пациентов с ИЭ искусственных клапанов, вызванных MSSA, оптимальной является комбинация оксациллина или цефазолина с гентамицином и рифампицином. При аллергии на β -лактамы или при выделении MRSA оксациллин заменяют на ванкомицин.

В исследованиях *in vivo* было показано, что рифампицин способствует стерилизации искусственных клапанов, а гентамицин предупреждает развитие рифампицинрезистентных штаммов. Вместо аминогликозидов можно использовать фторхинолоны.

Добавление гентамицина к пенициллину *in vitro* вызывает синергичный антибактериальный эффект. Синергизм действия антибиотиков является основой краткосрочных курсов терапии. Накоплен значительный опыт применения краткосрочных двухнедельных курсов комбинированной терапии у больных ИЭ, вызванном штаммами зеленящих стрептококков с высокой чувствительностью к пенициллину (МПК пенициллина менее 0,1 мг/л).

Комбинация бензилпенициллина с гентамицином или цефтриаксона с нетилмицином позволяет добиться выздоровления 98% больных.

Двухнедельная схема антибиотикотерапии может быть использована только при неосложненных формах ИЭ, вызванного высокочувствительными к пенициллину штаммами зеленящих стрептококков.

Рабочая группа по изучению эндокардита Британского общества антимикробной химиотерапии рекомендует проводить ее в следующих случаях:

- при ИЭ естественных клапанов;
- при отсутствии таких факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы, как сердечная или аортальная недостаточность, нарушения проводимости;
- при отсутствии тромбэмболических осложнений;
- при величине вегетаций по данным ЭхоКГ не более 5 мм;
- при клинической эффективности антибактериальной терапии в течение 7 дней (норма-

лизация температуры тела, улучшение самочувствия, повышение аппетита и др.).

Суточная доза аминогликозидов может быть введена традиционно в виде 2–3 равных доз или однократно. Доказана лучшая переносимость однократного введения полной суточной дозы аминогликозидов при равной или более высокой эффективности по сравнению с дробным введением препарата. Высокая эффективность аминогликозидов при их применении 1 раз в сутки объясняется зависимостью степени бактерицидности антибиотиков от их концентрации в крови, а также продолжительным «постантибиотическим» эффектом аминогликозидов *in vitro*. При однократном режиме введения риск нефротоксического действия аминогликозидов ниже, а ототоксического не выше, чем при многократном.

Короткий курс антибиотикотерапии возможен при ИЭ трикуспидального клапана у наркоманов, если заболевание обусловлено MSSA. В этих случаях показано назначение оксациллина в сочетании с аминогликозидом. Поражение левых отделов сердца, развитие эмболических осложнений требует длительной терапии.

Режимы антибактериальной терапии эндокардита, вызванного энтерококками, основываются преимущественно на показателях МПК выделенных штаммов к пенициллину и аминогликозидам. Лечение энтерококкового эндокардита осложняется тем, что эти микроорганизмы, особенно *Enterococcus faecium*, обладают природной резистентностью к цефалоспорином. Поэтому цефалоспорины не должны назначаться при энтерококковом эндокардите.

Энтерококки сравнительно устойчивы к пенициллину. В обычных дозах пенициллин, ампициллин и ванкомицин действуют на большинство энтерококков лишь бактериостатически. Пенициллин (ампициллин) или ванкомицин в сочетании с гентамицином или стрептомицином оказывают бактерицидное действие в результате синергизма. Другие аминогликозиды, например тобрамицин или амикацин, в сочетании с пенициллином или ванкомицином не обладают синергизмом действия в отношении энтерококков и не могут быть использованы при лечении энтерококкового эндокардита (см. табл. 14.60).

Степень резистентности энтерококков к аминогликозидам может значительно варьировать. МПК стрептомицина более 2000 мг/л и гентамицина более 500 мг/л указывает на высокий уровень устойчивости к аминогликозидам.

Высокорезистентные к аминогликозидам штаммы энтерококков не уничтожаются при терапии пенициллином (ампициллином) или ванкомицином в комбинации с аминогликозидами из-за отсутствия синергизма. Некоторые из гентамицинрезистентных штаммов могут быть чувствительными к стрептомицину. В противном случае терапию проводят пенициллином (ампициллином) или ванкомицином в течение 8–12 нед. При безуспешной терапии следует рассмотреть необходимость хирургического лечения.

Если энтерококки имеют высокий уровень резистентности к пенициллинам (МПК > 16 мг/л), то препаратом выбора является ванкомицин в комбинации с аминогликозидами. Рекомендуемая длительность комбинированной антибактериальной терапии составляет 4 нед. (см. табл. 14.60).

При длительности энтерококкового ИЭ более 3 мес. до начала лечения и при ИЭ искусственных клапанов комбинированную терапию рекомендуется проводить не менее 6 нед. Продолжительная терапия аминогликозидами может приводить к нарушениям функции почек и снижению слуха, которые могут быть необратимыми. В связи с этим рекомендуется терапевтический лекарственный мониторинг с определением пиковых и остаточных концентраций аминогликозидов в сыворотке крови.

Определенную настороженность вызывает появление сообщений о развитии инфекций, вызванных VRE, частота выделения которых в некоторых зарубежных стационарах в настоящее время превышает 10% и имеет тенденцию к постоянному росту. Летальность при сепсисе, вызванном VRE (36,6%), больше, чем в случаях, обусловленных ванкомицинчувствительными штаммами (13,6%).

Несмотря на отсутствие сообщений о выделении VRE в России, тенденция к распространению устойчивых к ванкомицину энтерококков диктует необходимость назначения этого высо-

коэффициентного антибиотика только по строгим показаниям.

До сих пор не найдено оптимального лекарственного режима при эндокардите, вызванном VRE. Некоторые штаммы VRE остаются чувствительными к ампициллину, который может быть применен в этих случаях.

В последнее время показана роль грамотрицательных медленно растущих микроорганизмов группы НАСЕК (по первым буквам входящих в нее микроорганизмов) в развитии ИЭ. В эту группу объединены следующие бактерии: *Haemophilus aphrophilus* и *Haemophilus paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*. В структуре этиологических факторов ИЭ они составляют 3–7%. Эти микроорганизмы медленно растут в культурах крови. Их выявление требует продолжительной инкубации — до 2 нед. и более.

Микроорганизмы группы НАСЕК отличаются достаточно высокой чувствительностью к β-лактамам. Однако выделены штаммы, продуцирующие β-лактамазы. В связи со сложностью проведения тестов по антимикробной чувствительности бактерии группы НАСЕК должны рассматриваться как ампициллинрезистентные.

Цефалоспорины III поколения являются препаратами выбора при этой этиологии ИЭ (см. табл. 14.60). Менее предпочтительной является комбинация ампициллина с гентамицином. Длительность терапии составляет 4 нед. при поражении естественного клапана и 6 нед. при ИЭ искусственных клапанов сердца.

Относительно редким возбудителем ИЭ из семейства *Enterobacteriaceae* остается *Salmonella spp.* Несмотря на то что антибиотикорезистентность у сальмонелл пока не представляет реальной угрозы, в середине 1990-х годов нами был выделен у больного ИЭ штамм *Salmonella thymurium*, не чувствительный ко всем антибиотикам, за исключением карбапенемов и фторхинолонов, применение которых позволило добиться выздоровления пациента.

Pseudomonas aeruginosa остается важным возбудителем ИЭ у наркоманов, использующих внутривенные инъекции. В процессе лечения у нее быстро развивается устойчивость к применяе-

мым антибиотикам, что приводит к клинической и микробиологической неэффективности антимикробной терапии. В настоящее время наиболее часто применяемыми режимами терапии являются комбинации цефтазидима или антисинегнойных пенициллинов (тикарциллин, пиперациллин) с аминогликозидами (см. табл. 14.60).

С целью снизить чрезвычайно высокую летальность при эндокардите, вызванном грибами, достигавшую 60–100%, в начале 1960-х годов был предложен комбинированный медикаментозно-хирургический метод лечения.

Большинство исследователей рекомендуют использовать амфотерицин В с ранним (через 1–2 нед.) оперативным вмешательством. Целесообразно добавление 5-флуцитозина к амфотерицину В, что обеспечивает *in vitro* синергизм для некоторых грибов.

Эмпирическая терапия при неустановленной этиологии инфекционного эндокардита. После завершения забора крови на стерильность, когда еще неизвестен результат исследования, назначается эмпирическая антибактериальная терапия. Чем меньше продолжительность эмпирической терапии, т. е. чем быстрее идентифицируется возбудитель и его чувствительность к антибиотикам, тем лучше результаты лечения. Если из крови удастся многократно выделить возбудитель, то антибактериальная терапия пересматривается в соответствии с его чувствительностью к антибиотикам. В тех случаях, когда установить возбудителя не удастся, продолжается эмпирическая терапия.

Поскольку наиболее частыми возбудителями ИЭ являются стрептококк и стафилококк, то стартовая терапия должна быть такой же, как при стрептококковом или стафилококковом эндокардите. Для уточнения предполагаемой этиологии болезни необходимо оценить входные ворота инфекции, характер начала заболевания, температурную реакцию и осложнения, развившиеся к этому времени.

Входные ворота инфекции ассоциируются с определенными возбудителями. ИЭ, развившийся после экстракции зуба или других манипуляций в полости рта, как правило, обусловлен зеленым стрептококком. Предшествующие нагноительные заболевания кожи и подкожной

жировой клетчатки (абсцессы, стрептодермии) указывают на возможность стафилококковой или стрептококковой этиологии.

При наличии указаний на аденомэктомию, хронический пиелонефрит, эпицистостому высока вероятность выделения энтерококков или грамотрицательных бактерий. Кесарево сечение или инфицированный аборт ассоциированы с энтерококками, стафилококками или анаэробами; подключичный катетер — со стафилококками; кардиохирургические операции — со стафилококками, дифтероидами, грамотрицательными возбудителями, грибами.

ИЭ, вызванный зеленым стрептококком, как правило, начинается незаметно, исподволь. Иногда он проявляется внезапно с эмболии в головной мозг или в другие органы, реже — с пароксизмальных нарушений ритма (пароксизм предсердной тахикардии, мерцательной аритмии), указывающих на наличие сопутствующего миокардита. Стафилококковому эндокардиту свойственно острое внезапное начало с лихорадкой и ознобом.

Температура тела при стрептококковом эндокардите обычно субфебрильная с редкими подъемами до 39 °С. При стафилококковом ИЭ обычно наблюдается гектическая лихорадка — 39–40 °С. Гломерулонефрит как осложнение болезни чаще развивается при стрептококковом эндокардите, а менингит, менингоэнцефалит — при стафилококковом.

Таблица 14.61

Эмпирическая антимикробная терапия инфекционного эндокардита с неустановленным возбудителем

Клиническая форма	Основная схема	Альтернативная схема
Острое течение		
Естественный клапан	Оксациллин + аминогликозид	Ванкомицин + аминогликозид
Подострое течение		
Естественный клапан	Ампициллин/сульбактам + аминогликозид	Цефтриаксон или ванкомицин + аминогликозид
Искусственный клапан	Ванкомицин + аминогликозид + рифампицин	
«Внутривенная» наркомания	Оксациллин + аминогликозид	Ванкомицин + аминогликозид

Для оценки эффективности лечения в конце первой недели антибактериальной терапии целесообразно повторить посев крови на стерильность.

С. М. Oakley рекомендует схемы антимикробной терапии больных ИЭ с неустановленным возбудителем, представленные в табл. 14.61.

Ранняя диагностика инфекционного эндокардита и ранняя адекватная антибактериальная терапия — единственный путь к снижению летальности и излечению с минимальными анатомическими изменениями клапанов.

Профилактические мероприятия при манипуляциях в полости рта и верхних дыхательных путей. Плохая гигиена рта и зубов, перидентальные и периапикальные инъекции приводят к бактериемии даже при отсутствии стоматологических вмешательств. Для предотвращения бактериемии рекомендуется полоскание с использованием фторидов и хлоргексидина, инструментальная чистота перед стоматологическим вмешательством. Доказано, что нанесение за 3–5 мин до экстракции зуба хлоргексидина, повидон-йода или глицерина снижает постэкстракционную бактериемию.

Профилактика антибиотиками должна проводиться при всех стоматологических мероприятиях, которые сопровождаются десневым кровотечением, включая обычную инструментальную чистку.

У пациентов с плохо подобранными зубными протезами велик риск развития бактериемии из язв и эрозий.

Стоматологические мероприятия, а также тонзилл- и аденомэктомия, бронхоскопия жестким бронхоскопом и другие манипуляции на верхних дыхательных путях сопровождаются, как правило, бактериемией со сходными патогенами, чаще всего α -гемолитическим (зеленящим) стрептококком. Поэтому и выбор антибиотиков направлен на эти возбудители. Амоксициллин, ампициллин и пенициллин одинаково активны против гемолитического стрептококка, однако предпочтение отдают амоксициллину из-за хорошей абсорбции в ЖКТ и более высоких концентраций в тканях и крови (табл. 14.62).

При аллергии к пенициллиновым антибиотикам рекомендуется эритромицин или клинда-

мицин. Эритромицин в виде этилсукцината или стеарата по сравнению с другими солями быстро и полностью всасывается, приводит к более высоким концентрациям в плазме крови и тканях.

Таблица 14.62

Профилактические мероприятия при манипуляциях в полости рта на зубах и верхних дыхательных путях*

Антибиотик	Режим дозирования**
Амоксициллин	3 г внутрь за 1 ч до процедуры, затем 1,5 г через 6 ч после первой дозы
<i>При аллергии к пенициллину (амоксициллину)</i>	
Эритромицин	Эритромицина этилсукцинат 800 мг или стеарат 1 г внутрь за 2 ч до процедуры, затем $\frac{1}{2}$ дозы через 6 ч после первой
Клиндамицин	300 мг внутрь за 1 ч до процедуры, затем 150 мг через 6 ч после первой дозы

* Включая больных с искусственным клапаном сердца и лиц с высоким риском.

** Начальная доза для детей: амоксициллин 50 мг/кг, эритромицин 20 мг/кг, клиндамицин 10 мг/кг, последующая доза должна составлять $\frac{1}{2}$ первой. Общая доза для детей не должна превышать дозу для взрослых; для амоксициллина начальная доза для детей с массой тела менее 15 кг — 750 мг, 15–30 кг — 1500 мг и более 30 кг — 3000 мг.

При непереносимости эритромицина или сведениях о резистентности к нему рекомендуется клиндамицин. В настоящее время тетрациклины и сульфаниламиды для профилактики эндокардита не используются.

Существуют другие подходы к применению антибиотиков с профилактической целью у больных, не способных принимать препарат внутрь, и у ряда пациентов с высоким риском заболеть эндокардитом, который, как показывают ретроспективные исследования, сопровождается летальностью (лица с протезами клапанов сердца, аортокоронарными шунтами, в анамнезе перенесшие эндокардит).

Используют парентеральный (внутривенный или внутримышечный) путь введения: ампициллин 2 г за 30 мин до процедуры, затем 1 г ампициллина через 6 ч (или 1 г амоксициллина, или 1,5 г ампициллина внутрь через 6 ч после первой дозы). При аллергии к пенициллину (амоксициллину) следует использовать клиндамицин в дозе 300 мг за 30 мин до процедуры внутривенно и затем через 6 ч после начальной

дозы внутрь или внутривенно 150 мг препарата. Альтернативой предыдущим подходам служит введение ампициллина в комбинации с гентамицином в те же сроки, но не более 1,5 мг/кг для взрослых и 2 мг/кг для детей.

У пациентов с очень высоким риском стафилококковой инфекции следует применять ванкомицин в дозе 1 г за 1 ч до процедуры.

Профилактические мероприятия при урогенитальных и гастроинтестинальных вмешательствах. При урогенитальных и гастроинтестинальных вмешательствах также следует проводить обязательную профилактику антибиотиками эндокардита, так как они сопровождаются бактериемией. Урогенитальный тракт является вторыми воротами инфекции после полости рта.

Эндокардит, возникающий после манипуляции на урогенитальных органах и ЖКТ, обычно вызывается энтерококками. Грамотрицательная флора встречается очень редко. В этой связи выбор антибиотиков направлен на борьбу с энтерококковой бактериемией. Рекомендации, предлагаемые Американской кардиологической ассоциацией, представлены в табл. 14.63.

Таблица 14.63

Профилактические мероприятия при урогенитальных и гастроинтестинальных процедурах

Антибиотик	Режим дозирования
Ампициллин	Парентеральное введение за 30 мин до процедуры
Гентамицин	Ампициллин 2 г + гентамицин 1,5 мг/кг массы тела (не более 80 мг) с повторным введением через 8 ч после начальной дозы
Амоксициллин	Альтернативой повторной инъекции может служить амоксициллин 1,5 г внутрь
<i>При аллергии к пенициллину (ампициллину)</i>	
Ванкомицин*	Парентеральное введение за 1 ч до процедуры
Гентамицин	Ванкомицин 1 г + гентамицин 1,5 мг/кг (не более 80 мг), повторное введение через 8 ч
<i>У пациентов с низким риском</i>	
Амоксициллин	3 г внутрь за 1 ч до процедуры, затем 1,5 г через 6 ч после начальной дозы

* Доза ванкомицина для детей 20 мг/кг, остальные детские дозы указаны выше.

Наиболее высокий риск заболеть эндокардитом имеют больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, подвергающиеся операции протезирования клапанов сердца и сосудов на открытом сердце.

При операции на открытом сердце возбудителями эндокардита чаще всего являются *S. aureus* и MRCNS, дифтероиды, стрептококки; грамотрицательные бактерии и грибы встречаются редко. При выборе антибиотика следует руководствоваться двумя принципами: он должен быть направлен в основном против стафилококков и обладать коротким действием. Наиболее часто используют цефалоспорины I поколения (цефазолин). Однако наличие в конкретной клинике преобладания MRSA диктует необходимость применения ванкомицина или тейкопланина. Антибиотики вводятся непосредственно до операции, во время хирургического вмешательства при длительных операциях, но их введение продолжается не более 24–48 ч. Использование искусственного кровообращения и связанная с ним дисфункция почек должны учитываться при выборе дозы и режима дозирования антибиотика.

Отсутствие тщательной предоперационной санации полости рта, как правило, предрасполагает к возникновению позднего эндокардита.

В послеоперационный период при проведении любых стоматологических вмешательств, урогенитальных или гастроинтестинальных мероприятий также должна проводиться тщательная антибиотикопрофилактика, так как риск развития эндокардита может быть неограниченным по времени.

Особое внимание уделяется профилактике сепсиса и эндокардита, ассоциирующегося с венозной катетеризацией. Частота катетер-ассоциированного эндокардита растет, что связано с увеличением числа больных, получающих венозные инъекции, а также с патогенностью флоры, вызывающей эндокардит (сепсис). Так, каждый больной в стационаре получает 1–2 внутривенные инфузии и ежедневно 100% пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии. Риск катетер-ассоциированной бактериемии колеблется от 1 до 3% у больных с катетеризацией центральных вен. По данным большого ретроспективного исследования, у больных, на-

ходящихся в отделениях интенсивной терапии, частота бактериальной колонизации и бактериемии составляет соответственно 14,6 и 3,1 %. При длительной венозной катетеризации серьезные осложнения (септический шок, длительная септицемия, метастазы гнойников) наблюдаются в 30 % случаев, что имеет и клинические проявления: пневмония, менингит, эпидуральный абсцесс, септический артрит, эндокардит и артериит. Наибольшее клиническое значение имеет инфекция, вызванная *S. aureus*, *Candida*, *P. aeruginosae* или несколькими патогенами. Частота выделения *S. aureus*, ассоциированного с венозной катетеризацией, достигает 24 %, а летальность — 15 %. MRCNS выделяется примерно с такой же частотой, а летальность при такой инфекции колеблется, по различным данным, от 18 до 57 %.

Предрасполагающими факторами к бактериальной колонизации катетера являются миграция микробов с повреждением кожи (с ее бактериальной обсемененностью), катетера, рук персонала, подкожной ткани. Способствуют бактериальной колонизации тканевые протеины, фибриноген-фибрин, фибронектин — протектор стафилококковой адгезии на поверхности катетера и ингибитор тканевых и плазменных протеаз.

Тромботические осложнения — важное звено в бактериальной колонизации. Муральные тромбы встречаются у 40 % умерших, а в 6 % наблюдают муральные тромбы в правом предсердии и примерно с такой же частотой абактериальные тромбы в левом предсердии. Предполагают наличие в тромбах субстанции тромбоспондин (аналог фибронектина — медиатора бактериальной и грибковой адгезии).

Бактериальный спектр при катетер-ассоциированной инфекции распределяется следующим образом: от 30 до 40 % выделяют MRCNS, 5–10 % — *S. aureus* и лишь 5 % — нозокомиальная флора (энтерококки, *Enterobacter*, *P. aeruginosae*, *Candida*). В отделениях интенсивной терапии более часто выделяют грамотрицательную флору.

Следует отметить, что риск катетер-ассоциированной инфекции определяется местом инъекции, продолжительностью нахождения в венозной сети, материалом, из которого изготовлен

катетер, способами локальной обработки места инъекции. Так, риск возникновения катетер-ассоциированной бактериемии во много раз выше при пункции *v. jugularis*, чем *v. subclavia*. Новые полиуретановые катетеры дают меньше инфекционных осложнений, чем тефлоновые или силиконовые; снижается риск бактериемии при импрегнации серебром муфты катетеров, нанесении антибиотиков и антисептиков. Так, только импрегнация муфты катетера серебром снижает частоту бактериальной колонизации с 28,9 до 3,1 %, а бактериемии с 3,7 до 1 %.

При сравнении трех наиболее используемых местных антисептиков (спирт, повидон-йод, хлоргексидин) было обнаружено, что хлоргексидин более эффективно предупреждает возникновение бактериемии, чем сравниваемые растворы. Большой эффективностью обладает антибиотик мупирицин.

По мнению большинства исследователей, место пункции венозной сети необходимо менять каждые 48–72 ч, а длительность нахождения в венозном русле не должна превышать 1–2 нед.

14.5.2. Стрептококковая инфекция. Ревматизм

Стрептококковая инфекция проявляется часто тонзиллофарингитом, после которого возможно развитие или обострение ревматического процесса, иногда нефрита. В отдельных случаях ангина может быть вызвана не стрептококком, а обострение ревматизма возникает без видимых проявлений стрептококковой ангины.

В случаях легкой ангины необходимость активной терапии подвергается сомнению. Обычно это заболевание проходит без осложнений и тяжелых последствий и достаточно местной терапии (полоскание антисептическим раствором). Является общепризнанной необходимостью адекватной химиотерапии ангины у больных с ревматическими пороками сердца и нефритом. В случае тяжелой ангины с высокой лихорадкой в период эпидемии также целесообразна терапия пенициллином (внутримышечно по 500 тыс. ЕД 4 раза в сутки в течение 10 дней). Феноксиметилпенициллин вводят по 0,25 г 4 раза в сутки в течение 2 нед. При аллергии к пеницилину

следует проводить лечение макролидами или линкозамидами.

Профилактика обострений стрептококковой инфекции у больных с ревматическими пороками сердца позволяет уменьшить число рецидивов заболевания. Она проводится с применением бензатинбензилпенициллина пролонгированного действия, который вводится в дозе 1,5 млн ЕД в виде одной внутримышечной инъекции ежемесячно.

Круглогодичная бициллинопрофилактика атак ревматизма считается целесообразной в течение 5 лет от начала первой атаки. Если за это время видимых проявлений обострения ревматизма не выявлено, бициллин следует вводить только после ангины.

14.5.3. Респираторная инфекция

Выбор антибиотиков (противовирусных, противогрибковых препаратов) при респираторной инфекции имеет большое социальное, а также практическое значение, так как бронхолегочная инфекция нередко предшествует бронхиальной астме и вызывает инвалидизацию и летальный исход больных, страдающих сопутствующей сердечно-сосудистой, почечной и печеночной патологией. О социальной значимости респираторной инфекции свидетельствуют следующие факты: в США в середине 1980-х годов регистрировалось до 200 млн эпизодов респираторной инфекции в год. Заболеваемость составила 1,5% от популяции. Проведено 75 млн врачебных осмотров, при которых у 133,3 млн пациентов была диагностирована пневмония и у 6,4 млн — бронхит. Число дней нетрудоспособности было равно 150 млн, а общий ущерб приравнен к 150 млрд долларов США в год.

Одной из важнейших причин заболеваемости и смертности в мире является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Согласно данным эпидемиологических исследований, в странах Европы и Северной Америки ХОБЛ страдают от 4 до 10% взрослого населения. По данным ВОЗ, заболевание ежегодно становится причиной смерти более 2,75 млн человек.

Установлено, что пациенты с ХОБЛ переносят от одного до четырех и более обострений заболевания в течение года, что в США, напри-

мер, с количеством больных ХОБЛ 24 млн человек суммарно составляет 24–96 млн эпизодов обострений в год. Как показали исследования, частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери.

Медико-социальное значение обострений ХОБЛ, кроме того, определяет высокая летальность при их возникновении. Госпитальная летальность колеблется от 4 до 10%, достигая 24% у пациентов ОРИТ. Долговременный прогноз у больных, госпитализированных по поводу тяжелого обострения ХОБЛ, оценивается как весьма неблагоприятный: в течение ближайшего года летальность среди этого контингента может составить 40%.

В США ежегодно диагностируется 3–4 млн случаев внебольничной пневмонии, из которых более 900 тыс. больных госпитализируются. Из числа последних непосредственно от внебольничной пневмонии ежегодно умирает более 60 тыс. человек. В течение года общее число взрослых больных (старше 18 лет) с внебольничной пневмонией в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн человек.

Бронхиты и синуситы

Среди возбудителей респираторной инфекции — вирусов, бактерий и грибов — бактерии занимают ведущее место, являясь основной причиной первичной или вторичной (поствирусной) инфекции.

Место вирусов среди возбудителей респираторной инфекции особенно велико в период эпидемии (например, гриппа) у детей младшего возраста и у иммунокомпрометированных больных.

В большинстве случаев, особенно в амбулаторной практике, идентификация возбудителя заболевания либо не происходит, либо запаздывает во времени, что создает серьезные проблемы в правильности выбора антибиотика. Принято выделять инфекцию, возникшую в амбулаторных условиях и при нахождении больного в стационаре. В случаях, когда возбудитель заболевания неизвестен, следует использовать знания об эпидемиологии (микробном спектре) брон-

Таблица 14.64

Бактериальные цитокины

Бактерии	Токсины, повреждающие цилиарный эпителий	Механизм
Некапсулированные, не-типизируемая <i>H. influenzae</i>	Низкомолекулярные, повреждающие оболочки бактерии токсины — пептидогликаны	Замедленные цилиарные колебания
	Липоолигосахариды	Слушивание эпителия
<i>S. pneumoniae</i>	Пневмолизин	Замедленные цилиарные колебания, некроз клеток и создание отверстий в мембране
<i>P. aeruginosae</i>	Феназиновый пигмент (пиоцианин или L-гидроксифеназин)	Замедленные цилиарные колебания обусловлены механизмами цАМФ; гибель клеток с продукцией активных гидроксиданионов
	Рамнолипиды	Гибель клеток с разрушением клеточных мембран

холеговой инфекции, характерной для данного времени года, региона, страны, города и т. д. Эпидемиологические данные подобного рода обычно представляются 1 раз в год или в 5 лет, и они могут стать отправной точкой для выбора антибиотика.

Правильный выбор антибиотиков и, следовательно, благоприятный исход заболевания определяют три фактора: микробный спектр возбудителя инфекции; чувствительность респираторных патогенов к антибиотику; распределение и проникновение антибиотика в мокроту, слизистую оболочку бронха и бронхиальные железы, паренхиму легких. Необходимо при выборе антибиотика знать не только особенности его фармакокинетики, концентрацию в бронхолегочной ткани, но и цитокинетику, т. е. особенность препарата накапливаться внутри клетки, что имеет значение для лечения инфекции, вызванной внутриклеточными патогенами (хламидии и легионеллы). Кроме того, в основе патогенеза хронического воспаления лежит повреждение элементов бронхолегочного дерева вирусными агентами или наследственные заболевания (например, муковисцидоз), при которых нарушен мукоцилиарный клиренс синобронхиального тракта. Эти факторы являются основой для персистенции и пролонгации нахождения патогенов в респираторной системе. Большинство респираторных патогенов продуцируют экзотоксины, нарушающие функцию различных защитных механизмов, и в первую очередь мукоцилиарный клиренс. Комбинация длительного нахождения микроорганизмов в бронхах и редуцированный мукоцилиарный клиренс (табл. 14.64) способ-

ствуют развитию бронхоэктазов. В ответ на персистенцию микроорганизмов и повреждение ткани стенка бронхов инфильтрируется нейтрофилами (до 50% от циркулирующих в крови), макрофагами и лимфоцитами. Аккумуляция нейтрофилов является стимулом к продукции цитокина ИЛ-8 эпителиальными и мононуклеарными клетками, вызывающего повреждение эпителия с освобождением протеолитических ферментов и активных радикалов кислорода, которые способствуют прогрессированию повреждения.

Имеются существенные различия в патогенезе острой и хронической респираторной инфекции. При острой бронхолегочной инфекции и нормальном состоянии бронхиального дерева имеются естественные пути элиминации микроорганизмов. Что касается хронической респираторной инфекции, то она связана с дефектом в механизмах мукоцилиарного клиренса, селекцией и колонизацией патогенами в различных структурах бронхов, повреждением различными токсинами паренхимы легких.

Среди возбудителей острого бронхита в 50% случаев определяют вирусную инфекцию: вирусы гриппа, респираторный синтициальный вирус, аденовирусы и т. д. Вирусная инфекция может сопровождаться вторичной бактериальной инфекцией. Частота выявления бактерий при первичном и вторичном бактериальном бронхите в различных странах различна. Наиболее часто выделяют *H. influenzae*, пневмококк, *Moraxella (B) cattharalis*. В США в 50% случаев выявляют *H. influenzae*, в некоторых странах Европы на первое место выходит пневмококк.

Присоединение к острому вирусному бронхиту вторичной бронхиальной инфекции, как правило, имеет место у курильщиков, при затяжном рецидивирующем течении бронхита и у лиц из групп высокого риска — алкоголиков, пожилых при тяжелой сопутствующей патологии. Имеются данные, что после вирусного бронхита, вызванного вирусами гриппа, вирусом герпеса, риновирусом, в бронхиальном секрете больных резко увеличилось число колоний гемофильной палочки. Колонизация бронхиального дерева бактериями продолжалась не менее 30 дней от начала острого бронхита. Дискутируется вопрос о назначении антибиотиков при остром бронхите, так как в 50 % случаев он вызывается вирусами, тем более что имеются некоторые данные об отсутствии эффекта ускорения выздоровления или профилактики осложнений при назначении антибиотиков. Теоретически такой подход правилен, однако практическому врачу трудно выделить категорию больных с бронхитом, которым назначение антибиотиков необходимо: больные с тяжелой сопутствующей патологией, в том числе бронхолегочной, пожилые лица, пациенты, перенесшие недавно оперативные вмешательства или длительно находящиеся в стационаре, злостные курильщики.

В последние годы обсуждается вопрос об иммунизации вакцинами лиц с высоким риском заболеть бронхитом; так, сообщается о хорошей эффективности иммунизации детей вакциной инактивированного вируса гриппа. Аналогичный опыт применения вакцинации против бронхиальной инфекции, вызванной вирусами гриппа, имеется и у взрослых.

Впервые о резистентности *H. influenzae* к β -лактамам антибиотикам (пенициллин и ампициллин) стали говорить в 1974 г., когда связали устойчивость *H. influenzae* к этим антибиотикам с выработкой фермента TEM-1, разрушающего их. Позднее аналогичный по действию фермент ROB-1 описали в США и Франции. В Австрии и Германии среди *H. influenzae*, выделенной при респираторной инфекции, частота β -лактамазапродуцирующих штаммов (пенициллинрезистентных) не превышает 2 %, в Бельгии и Франции она больше 10 % и в Испании — 30 % от всех изоляторов. По данным 45 африканских

центров, пенициллинрезистентные штаммы выделяются в 38 % случаев.

Амоксициллин и ампициллин часто используются для лечения обострений, но они могут быть неэффективны при наличии патогенов, продуцирующих β -лактамазы. Эритромицин неактивен против *H. influenzae* (табл. 14.65).

Таблица 14.65

Основные недостатки антибиотиков против респираторных патогенов

Антибиотик	Недостатки
Ампициллин, амоксициллин	Неактивен против β -лактамазапродуцирующих штаммов, атипичных патогенов
Эритромицин	Не активен против <i>H. influenzae</i>
Триметоприм/сульфаметоксазол	Не активен против атипичных патогенов
Цефалоспорины	Не активны против атипичных патогенов
Тетрациклин	Низкая активность против пневмококков

Триметоприм/сульфаметоксазол и цефалоспорины не активны против таких атипичных патогенов, как *Mycoplasma pneumoniae*. Тетрациклины, которые действуют против большинства патогенов, должны использоваться с осторожностью, так как они вызывают фотосенсибилизацию и не всегда активны против пневмококка.

Современные антибиотики должны иметь ряд преимуществ перед некоторыми старыми препаратами: они должны включать улучшенный антимикробный спектр и наименьшую частоту введения, кроме того, они не должны быть дорогими. Амоксициллин можно комбинировать с клавуланатом для достижения активности против микроорганизмов, которые продуцируют β -лактамазы. Пероральные цефалоспорины II и III поколений (цефуроксим и цефиксим) также относительно активны против микроорганизмов, которые продуцируют β -лактамазы. Некоторые макролиды — кларитромицин и азитромицин — имеют тот же спектр активности, что и эритромицин, вместе с тем проявляют активность против *H. influenzae*.

Фторхинолоны — ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин — имеют ряд преимуществ как средства для лечения бронхитов. Эти

препараты проявляют активность против *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis* и не чувствительны к действию β-лактамаз. Они обладают исключительным свойством проникать в секрет, но не всегда эффективны против пневмококка.

Частота дозирования отличается у старых препаратов от некоторых новых антибиотиков. Многие традиционные антибиотики назначают 3 раза в день (амоксциллин) или 4 раза в день (ампициллин), другие, включая некоторые новые препараты, могут назначаться 1 или 2 раза в день. Однократно можно дозировать азитромицин, цефиксим и ломефлоксацин. Цефуроксим, цiproфлоксацин, кларитромицин, доксициклин, офлоксацин и триметоприм/сульфаметоксазол могут дозироваться дважды в день. Антибиотики обычно назначают от 10 до 14 дней, хотя некоторые новые препараты, такие как азитромицин, эффективны после короткого курса в связи с особенностями фармакокинетики.

Некоторые исследователи рекомендуют выбор начальной антибактериальной терапии по результатам исследования мокроты по Граму (для определения возбудителя). Большинство же пациентов лечатся эмпирически, без диагностики по Граму, часто старыми и менее дорогими лекарствами. Если больной получает препарат, который имеет определенный пробел в антибактериальном спектре, и состояние не улучшается через 3–5 дней, терапия может быть изменена на другой препарат с более широким спектром и не имеющим ограничений в выборе (см. табл. 14.57 и 14.59). Например, если больной начал лечение ампициллином, который не приводит к улучшению, то *S. pneumoniae* в данном случае не является вероятным патогеном. В этом случае можно думать об атипичных патогенах, при этом выбор новых макролидов или фторхинолонов был бы оправдан.

Эти данные подчеркивают ограниченные возможности антибиотиков в лечении респираторной инфекции.

Пневмококк является одной из частых причин острой бронхиальной инфекции. Однако в последние годы очень быстро стали распространяться пенициллинрезистентные штаммы *S. pneumoniae*, а также полирезистентные, что создает серьезные трудности в выборе антибио-

тиков, так как имеет место низкая чувствительность ко многим другим β-лактамам, макролидам, тетрациклину, фторхинолонам.

Moraxella (B.) catarrhalis относятся к третьей причине респираторной инфекции, описанной вначале только у детей, а затем и у взрослых. Моракселла является нормальной сапрофитной флорой у детей и лишь при определенных условиях может вызывать респираторную инфекцию (в том числе средний отит и синусит). Особенностью моракселлы является повышенная способность бактерии к адгезии на орофарингеальные клетки, причем повышение такой способности отмечено у лиц старше 65 лет с ХОБЛ, что является причиной заболевания у 20 % пожилых больных, особенно ослабленных.

Частота распространения бронхолегочной инфекции, вызванной *M. (B.) catarrhalis*, колеблется в широких пределах. Наиболее часто этот вид инфекции встречается в районах с большим загрязнением воздуха: центрах металлургической и угольной промышленности. По некоторым данным, примерно 80 % штаммов *M. (B.) catarrhalis* продуцируют β-лактамазы (BRO-1 и BRO-2). Подчеркивается, что комбинированные препараты ампициллина и амоксициллина с клавулановой кислотой и сульбактамом не всегда активны против β-лактамазапродуцирующих штаммов *M. (B.) catarrhalis*.

Отмечается высокая чувствительность *M. (B.) catarrhalis* к 4-фторхинолонам, эритромицину (МПК 0,125–0,25 мг/л); не более 5 % штаммов имеют низкую чувствительность к эритромицину. Однако основная проблема применения эритромицина и новых макролидов состоит в том, что они обладают различной активностью против моракселлы, которая снижает их реальные возможности в эмпирической терапии бронхиальной инфекции.

МПК тетрациклина и доксициклина 0,125–0,5 и 0,1–0,15 мг/л соответственно; всего лишь около 3 % штаммов устойчивы к тетрациклинам.

Нередко при остром и хроническом бронхите выявляется микст-инфекция: *M. (B.) catarrhalis* и *H. influenzae*, продуцирующие β-лактамазы, поэтому применение ампициллина (амоксициллина) и цефалоспоринов (цефтриаксон, це-

фуроксим ацетил, цефаклор) бывает безуспешным. Сложность лечения инфекции, вызванной *M. (B.) catarrhalis* состоит и в том, что нет единых подходов к типированию бактерий, а также отработанных схем антибиотикотерапии при этом виде инфекции.

Длительное время обсуждался вопрос вообще о целесообразности применения антибиотиков при бронхитах, мотивируя тем, что без их использования у части больных наблюдается спонтанный клинический эффект, а антибиотики повышают риск нежелательных побочных реакций (в том числе аллергического типа), способствуют выработке резистентных штаммов, увеличивающих риск серьезных осложнений при возникновении наиболее тяжелой инфекции.

Однако специально организованные плацебо-контролируемые исследования показали, что при бронхоэктазах микробная флора носит почти постоянный характер, что связано с глубокими изменениями мукоцилиарного транспорта. Наиболее часто выделяется *Haemophilus influenzae*. При далеко зашедших формах заболевания или муковисцидозе эволюция процесса ведет сначала к колонизации золотистым стафилококком, а затем синегнойной палочкой. В начальных стадиях колонизация носит переходящий, затем постоянный характер; в особенности хорошо эта динамика прослеживается на штаммах синегнойной палочки: вначале они не мукоидные, затем присоединяются слизистые формы, тяжело поддающиеся антибактериальной терапии и склонные к длительной персистенции. Антибактериальное лечение в сочетании с интенсивной дренирующей терапией и физиотерапией показано при обострении заболевания или сохранении очага. Выбор антибиотика зависит от чувствительности выделенных бактерий. Если обнаружен *Pseudomonas*, то рекомендуется парентеральный курс из нескольких антибиотиков и не менее 15 дней. По данным скандинавских исследователей, при появлении синегнойной палочки в секрете больных муковисцидозом должны быть предложены систематические (в основном, 1 раз в 3 мес.) курсы антибактериальной терапии. Подобное лечение способствовало предупреждению последующих бронхолегочных изменений, т. е. повреждений, связанных с воспалением, поддер-

живаемым комбинацией синегнойной палочки и преципитирующих антител. Обсуждается возможность подобной стратегии и в отношении больных с другими формами инфицированных бронхоэктазов, но в настоящее время она пока не подтверждена достоверными широкомасштабными исследованиями.

При применении антибактериальных средств (доксицилин, амоксициллин и др.) в сравнении с плацебо показана достоверно большая эффективность лекарств (68%) по сравнению с плацебо (55%). Для больных с острой респираторной инфекцией и классическими проявлениями бронхита различия в эффективности по сравнению с плацебо достигают 20%.

Среди возбудителей бронхитов часто встречается грамположительная флора: пневмококк, пиогенный стрептококк и значительно реже золотистый стафилококк. Длительное время считалось, что при пневмококковой инфекции препаратом первого ряда является пенициллин. Однако появление пенициллинрезистентных штаммов пневмококка, выделяемых с каждым годом все чаще, остро ставит вопрос о применении ампициллина (амоксициллина) в комбинации с ингибиторами β -лактамаз (клавулановая кислота или сульбактам). Используют также цефалоспорины II–III поколения, фторхинолоны.

При сравнении антибактериальной активности β -лактамов цефалоспорины превосходят амоксициллин (ампициллин) в отношении пневмококка, пиогенного стрептококка, гемофильной палочки и *Moraxella (B.) catarrhalis*. Некоторые из них (цефподоксим, цефутоксим) сохраняют высокую активность против штаммов гемофильной палочки, продуцирующей β -лактамазы и ампициллинрезистентной, а также *Moraxella (B.) catarrhalis*, вырабатывающей β -лактамазы (см. табл. 14.69 и 14.70). Меньшую активность проявляют пероральные цефалоспорины, особенно в отношении пенициллин- и метициллинрезистентных штаммов; в отношении *K. pneumoniae* наибольшая активность отмечается у цефподоксима и цефиксима (МПК₉₀ соответственно 0,5 и 0,25 мкг/мл).

Против атипичных возбудителей респираторной инфекции (хламидии, легионеллы, микоплазмы) β -лактамы, в том числе цефалоспори-

ны, не действуют. В этих случаях высокоактивны макролиды и «респираторные» фторхинолоны, а также доксицилин. Учитывая сложность и трудоемкость диагностики респираторных патогенов с внутриклеточным расположением, большое значение в распознавании болезни придается эпидемиологической ситуации, особенностям клинических проявлений, наличию внелегочной локализации процесса (кардит, артрит, полисерозит). Высокую эффективность макролидных антибиотиков при хламидийной или легионеллезной инфекции связывают с тем, что эти препараты, особенно кларитромицин и азитромицин, хорошо накапливаются в тка-

нях, в том числе в полиморфно-ядерных клетках, и имеют длительную экскрецию из крови и тканей (табл. 14.66 и 14.67). Концентрация современных макролидов в легких, альвеолярных и других клетках в 1000–10 000 раз превышает МПК для хламидий, микоплазмы, легионеллы (табл. 14.68). Высокая чувствительность атипичных респираторных патогенов к макролидам, большая концентрация в тканях определяют наибольшую эффективность последних среди других антибиотиков.

Проникновение в мокроту и слизистую бронхов влияет на эффективность антибиотиков (см. табл. 14.68). Чем выше степень проник-

Таблица 14.66

Концентрация антибактериальных средств в мокроте и слизистой оболочке бронхов

Препарат	Доза, мг	Мокрота, мг/л	Слизистая бронхов, мкг/л
Доксицилин	100	0,33	N
Эритромицин	500 × 3	0,56	N
Цефаклор	500 × 4	0,42	N
Цефиксим	400	0,1	N
Цефподоксим	200	0,22	0,9
Амоксициллин	250	0,3	0,8–0,5
Клавулановая кислота	125	0,1–0,25	N
Ципрофлоксацин	500	0,5–0,8	1,0–1,7
Офлоксацин	200	0,7–3,0	4,0–5,0
	400	2,7	N

Таблица 14.67

Концентрация макролидов в сыворотке, тканях и полиморфно-ядерных клетках (ПМН)

Препарат	Доза, г	C _{max} , мг/л	Отношение		T _{1/2} , ч
			ткань/сыворотка	ПМН/сыворотка	
Эритромицин	1	3–4	< 1	4–8	1,5–3
Рокситромицин	0,3	9,1	< 1	10–25	5,5–13
Кларитромицин	0,25–0,5	1,4–3	5–10	15	3,8*
Азитромицин	0,5	0,4	> 7	25–30	11–14**

* T_{1/2} активного метаболита 14-ОН кларитромицина 5,8 ч.

** Тканевый T_{1/2} > 2–3 сут.

Таблица 14.68

Распределение макролидов в клетках и паренхиме легких

Препарат	Концентрация в легких, мг/л	Отношение клетка/сыворотка или клеточная жидкость		
		ПМН	моноциты	альвеолярные клетки
Кларитромицин	107	16,5	Нет данных	72
Рокситромицин	18,7	22	14	21,5
Эритромицин	0,6	6,5	4	8

новения, тем выше эффективность; так как при этом в тканях легких создаются концентрации, во много раз превышающие МПК для возбудителя респираторной инфекции.

Так, для *H. influenzae* концентрация в мокроте амоксициллина ниже, чем МПК для этого возбудителя (0,5–1 мг/л для ампициллин-чувствительных штаммов и более 16 мг/л для β-лактамазапродуцирующих штаммов), и она недостаточна для подавления роста и размножения бактерий, а для цефаклора — 4–8 мг/л, эритромицина — 4 мг/л. При применении ингибитора β-лактамаз (клавулановая кислота) достигаются субоптимальные концентрации для амоксициллинрезистентных штаммов. Для других антибиотиков, особенно для фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин), концентрация в мокроте превышает МПК для данного возбудителя респираторной инфекции.

Активность антибиотиков против пневмококка различна: например, МПК фторхинолонов колеблется в значительных пределах: ципрофлоксацин — 1–2 мг/л, офлоксацин — 2–4 мг/л, темафлоксацин — 0,5 мг/л. Однако при высокой активности против *H. influenzae* из данных препаратов лишь темафлоксацин в малых дозах воздействует на пневмококк. Последнее связано с 4–8-кратным превышением в мокроте МПК для пневмококка у этого антибиотика.

Более стойкие результаты описывают при лечении темафлоксацином инфекции, вызванной пневмококком, гемофильной палочкой и *M. (B.) catarrhalis*.

Амоксициллин дает хороший эффект при лечении чувствительных к нему бактерий. В комбинации с клавулановой кислотой он частично эффективен против β-лактамазапродуцирующих штаммов *H. influenzae*.

Доксициклин является активным агентом против *M. (B.) catarrhalis* и пневмококка и слабо эффективен при инфекции, вызванной *H. influenzae*. Однако широкое распространение резистентных к тетрациклину штаммов ограничивает его применение в клинике.

Низкие дозы цефаклора и цефиксима обладают слабой эффективностью против гемофильной палочки и *M. (B.) catarrhalis*, что соотносится с небольшой концентрацией в мокроте. По-

вышение суточной дозы соответственно до 1,5 и 0,4 г приводит к увеличению числа больных с клиническим и микробиологическим выздоровлением.

Таким образом, по современным представлениям, препаратами первого ряда при лечении бронхитов являются ампициллин (амоксициллин), в том числе в комбинации с ингибиторами β-лактамаз (клавулановая кислота или сульбактам), цефалоспорины II или III поколения, фторхинолоновые препараты. При подозрении на атипичные патогены следует применять макролидные антибиотики либо в виде монотерапии, либо респираторные фторхинолоны.

Обострения хронической обструктивной болезни легких

Ведущая роль в развитии обострений ХОБЛ, несомненно, принадлежит инфекции респираторного тракта, определяющей до 80 % случаев обострений.

Ключевое место в развитии инфекционных обострений ХОБЛ занимают бактериальные возбудители. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что они выявляются в 40–50 % случаев обострения заболевания.

Доминирующими микроорганизмами при бактериологическом исследовании образцов мокроты у больных с обострением ХОБЛ и наиболее вероятными возбудителями являются не типизируемая *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae*, удельный вес которых, по данным разных исследований, составил 13–46, 9–20 и 7–26 % соответственно. Реже выявляются *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Этиологический вклад атипичных бактерий (в первую очередь *Chlamydia pneumoniae*) в развитие обострений ХОБЛ составляет 5–10 %. Однако следует отметить, что роль атипичных микроорганизмов в качестве самостоятельных возбудителей обострений ХОБЛ, способность их значимо влиять на клиническое течение и прогноз заболевания пока остаются не до конца изученными.

Основные возбудители и принципы терапии ХОБЛ представлены в табл. 14.69.

Таблица 14.69

Выбор антибиотиков при обострении хронической обструктивной болезни легких

Особенности нозологической формы	Основные возбудители	Антибактериальная терапия	
		Препараты выбора	Альтернативные препараты
Простое (неосложненное) обострение без факторов риска при ОФВ ₁ > 50 %	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин, или Кларитромицин, или Азитромицин Амоксициллин/клавуланат	
Осложненное обострение с факторами риска при ОФВ ₁ 35–50 %: – Возраст > 65 лет – Тяжелая одышка – Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний* – Более 4 обострений за предшествующие 12 мес. – Госпитализация по поводу обострения в предшествующие 12 мес. – Использование антибиотиков в предшествующие 3 мес. – Использование системных ГКС в предшествующие 3 мес.	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат или «Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)	
Осложненное обострение с факторами риска наличия <i>P. aeruginosa</i> : – ОФВ ₁ < 35% – Бронхоэктатическая болезнь – Хроническое гнойное отделяемое – Предшествующее выделение <i>P. aeruginosa</i> из мокроты	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Фторхинолоны с антисегментарной активностью (ципрофлоксацин)	Цефепим, или Цефоперазон, или Цефоперазон/сульбактам, или Имипенем, или Меропенем (при необходимости парентеральной терапии)

* Сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся органной недостаточностью.

14.5.4. Пневмонии

В последние годы взгляд на этиологию и патогенез острых пневмоний в значительной мере изменился. Это произошло в связи с появлением новых штаммов бронхолегочных патогенов. Впервые об атипичной пневмонии стали говорить в 1938 г., когда у детей старшего возраста, школьников, подростков и юношей диагностировали пневмонию, ассоциированную с *M. pneumoniae*, которая не поддавалась лечению пенициллином, а успешно разрешалась при применении эритромицина и тетрациклина. В 1950-х годах наиболее частой причиной инфекции стал пенициллиназопродуцирующий *S. aureus*, а в 1960 г. врачи убедились, что основной причиной нозокомиальной (внутрибольничной) пневмонии являются грамотрицательные бактерии (энтеробактерии) и *P. aeruginosae*. Эти возбудители, как правило, не высевались у больных с внебольнич-

ными пневмониями, и применение пенициллина не приводило к выздоровлению.

В 1968 г. Американское торакальное общество предложило следующие рекомендации по лечению пневмоний с учетом этиологии заболевания. При пневмококковой пневмонии и остром абсцессе легкого был рекомендован пенициллин G или ампициллин и при инфекции, вызванной *S. aureus*, — нафциллин или оксациллин. В начале 1970 г. внимание клиницистов привлекло возникновение пневмоний после транстрахеальной аспирации, причем причиной пневмонии являлись условно-патогенные стрептококки и анаэробы (преимущественно *Bacteroides melanogenus*, *Fuzobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus spp.*). В дальнейшем стали описывать возникновение таких пневмоний после аспирации, в том числе во сне. Особенностью течения таких пневмоний явилось наличие микст-инфекции,

а также осложненное течение с некрозом или абсцессом легкого либо эмпиемой. 1975–1990 гг. ознаменовались выделением пенициллинрезистентных штаммов старых бронхолегочных патогенов и открытием новых возбудителей, резистентных к β -лактамам. Так, в середине 1970-х годов вначале в Новой Гвинее и затем по всему миру быстро распространились штаммы пневмококка, резистентные к пенициллину. Такие штаммы обладали средней чувствительностью к пенициллину (МПК 0,1–1,0 мг/мл), а выделенные от больных с менингитом и бактериемией были полностью резистентны (МПК > 2 мкг/л), увеличение дозы пенициллина не приводило к успеху. К 1990 г. в Северной Америке и Европе, Испании и Южной Африке число пенициллинрезистентных штаммов пневмококка превышало 15% (Klugman, 1990).

Начиная с 1975 г. у больных пневмонией стали выделять штаммы гемофильной палочки, резистентной к ампициллину. В 1990 г. в США число таких штаммов возросло до 20%, причем резистентность связана не только с продукцией β -лактамаз. В 1970-х и начале 1980-х годов стало очевидным, что *Moraxella catarrhalis* (называемая также *Neisseria catarrhalis* или *Branhamella catarrhalis*), долгое время считавшаяся непатогенным микробом и выделяемая из носоглотки у 70% здоровых детей, является причиной тяжелых бронхитов и пневмоний и ХОБЛ. У детей с этим возбудителем ассоциируется до $\frac{1}{3}$ острых синуситов и отитов. Особенностью *M. (N.) catarrhalis* является ее резистентность к пенициллину и ампициллину вследствие выработки β -лактамаз, но чувствительность к другим антибиотикам, используемым при бронхолегочной патологии.

В 1977 г. описана вспышка острого заболевания, сопровождающегося пневмонией, позднее ассоциированной с *Legionella pneumophila* (болезнь легионеров). Чаще всего возникает у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и иммуносупрессией. Внутрибольнично такая пневмония часто встречается после хирургических вмешательств. Особенностью этой инфекции является то, что β -лактамы, пенициллины и цефалоспорины неэффективны, но успешно применение макролидов или фторхинолонов.

В 1986 г. у двух студентов, заболевших острой бронхолегочной инфекцией, была выделена *Chlamydia pneumoniae*, которая занимает сегодня ведущее место среди атипичных бронхолегочных патогенов. Особенностью инфекции является то, что она захватывает все возрастные группы, начиная с 5-летнего возраста, а также внутриклеточное расположение патогена. Наиболее эффективны при хламидийной пневмонии макролиды и фторхинолоны.

Наконец, в последние годы описано возникновение инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц и больных СПИДом, связанной с оппортунистическим патогеном — *Pneumocystis carinii*, резистентной к β -лактамам и другим антибиотикам, используемым для лечения внебольничных пневмоний.

Антибиотикотерапия у пациентов с пневмонией не встречает больших сложностей в том случае, если идентифицирован возбудитель и определена антибиотикограмма. Выбор конкретного препарата из групп антибиотиков, проявивших активность *in vitro*, зависит от индивидуальной переносимости и наличия противопоказаний к применению у больного. Однако выбор препарата затруднен при отсутствии бактериологического диагноза. Такая ситуация может встретиться, несмотря на тщательное исследование мокроты, из-за ненадежности применяемого метода или просто потому, что возбудитель не мог быть идентифицирован таким способом. Отсутствие простого, быстро выполнимого, чувствительного, специфичного, неинвазивного и недорогого метода микробиологического определения возбудителя бронхолегочной инфекции обуславливает частоту этого феномена. Вот почему в большом проценте случаев антибактериальная терапия инфекций нижних отделов респираторного тракта носит эмпирический характер. Идентификация возбудителя создает условия для лучшего выбора лекарственного препарата. В этой ситуации может быть предложен один или несколько альтернативных подходов к лечению. В случае, когда возбудитель не установлен, эмпирический выбор антибиотика будет базироваться на эпидемиологических и семиотических данных в популяции больных и на индивидуальной переносимости. Комплекс этих данных лежит в основе стратегии

оптимального выбора препарата, получившей название лечения *ex juvantibus*.

1. Возбудитель заболевания установлен

Пневмококковая пневмония. При амбулаторном лечении пневмонии средней тяжести рекомендован прием амоксициллина в дозе 1,5–3 г/сут. При наличии аллергии к препаратам пенициллинового ряда оптимальное решение — прибегнуть к приему макролидов. С другой стороны, около 10% пациентов, проявляющих гиперчувствительность к пенициллинам, могут давать аллергические реакции на цефалоспорины. Злободневной проблемой современного здравоохранения является появление и увеличение количества пенициллинрезистентных штаммов.

Необходимо различать два уровня этой резистентности: штаммы со средней резистентностью имеют МПК от 0,1 до 1 мкг/мл, высокорезистентные штаммы — МПК ≥ 2 мкг/мл (табл. 14.70).

Таблица 14.70

Резистентность *S. pneumoniae* к различным антибактериальным препаратам

Препарат	Штаммы, %	
	УР	Р
Бензилпенициллин	6,9	1,2
Амоксициллин	0	0,3
Амоксициллин/клавуланат	0	0,3
Цефотаксим	0,9	1,1
Эритромицин	0,2	6,4
Азитромицин	0,2	6,2
Кларитромицин	0,3	6,1
Мидекамицин	0,1	0
Клиндамицин	0	3,6
Телитромицин	0	0
Левифлоксацин	0	0,1
Тетрациклин	4,8	24,8
Ко-тримоксазол	29	11,7
Хлорамфеникол	0	5,9
Ванкомицин	0	0

Примечание: УР — умеренно резистентные; Р — резистентные.

Если МПК < 2 мкг/мл, то хороший терапевтический эффект может быть получен увеличением дозы вводимого пенициллина. Изучение МПК β -лактамовых препаратов в отношении высокорезистентных к пенициллину штам-

мов позволило выделить как альтернативный путь лечения применение цефтриаксона (МПК 1 мкг/мл) и имипенема (МПК 1–2 мг/мл), однако самым эффективным антибиотиком среди них является ванкомицин.

Другие стрептококки гораздо реже являются возбудителями пневмонии. Наиболее часто встречающийся — *Streptococcus pyogenes* (группа А) — составляет менее 1% всех возбудителей, выделяемых при пневмониях. Пенициллин является терапией выбора. Энтерококки обладают низкой чувствительностью к пенициллину и наиболее чувствительны к ампициллину (амоксициллину).

***S. aureus*.** Терапией выбора является оксациллин, вводимый парентерально в дозе 1–2 г каждые 4–6 ч, или амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины (кроме цефтазидима), фторхинолоны. Продолжительность лечения при неосложненных формах составляет от 10 до 15 дней, при осложненных — от 4 до 6 нед. Если возбудителем является MRSA, то препаратом выбора становится ванкомицин или линезолид.

Klebsiella pneumoniae (и другие энтеробактерии). Терапией выбора является назначение цефалоспоринов (цефтриаксон) в виде инъекций по 2 г/сут. Возможен переход на пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим). В случае аллергии к β -лактамам структурам возможно применение фторхинолонов. Цефалоспорины III поколения, карбоксипенициллины и уреидопенициллины высокоактивны в отношении энтеробактерий. Ампициллин (амоксициллин) активен в отношении штаммов *Morganella*, *Proteus*, *Escherichia coli* (в случае ампициллинрезистентного штамма возможно сочетание ампициллина и клавулановой кислоты).

***Haemophilus influenzae*.** Антибиотиком выбора является амоксициллин в дозе 2–3 г/сут. Однако в последние годы отмечается рост штаммов, продуцирующих β -лактамазу. В случае определения ампициллинрезистентного штамма возможно использование сочетания амоксициллина с клавулановой кислотой (аугментин, амоксиклав), цефалоспоринов II–III поколения или фторхинолона.

***Moraxella catarrhalis*.** Отмечается рост числа штаммов, обладающих резистентностью

к пенициллинам вследствие выработки β -лактамазы. Возможна терапия сочетанием амоксициллина с клавулановой кислотой (аугментин, амоксиклав), макролидом, цефтриаксоном, цеффиксимом, ципрофлоксацином, моксифлоксацином.

Синегнойная палочка (*P. aeruginosa*).

В случае, когда возбудитель чувствителен к тикарциллину, можно назначить карбоксипенициллин (тикарциллин), или уреидопенициллин (пиперациллин), или же активный в отношении синегнойной палочки цефалоспорин (цефтазидим). Обязательно сочетание с аминогликозидом или фторхинолоном (ципрофлоксацин). Если возбудитель резистентен к тикарциллину, возможно альтернативное сочетание цефтазидима и амикацина. В случае отсутствия положительного эффекта от лечения или резистентности к антибиотику целесообразно использование цефтазидима и имипенема (меропенем).

***Acinetobacter calcoaceticus*.** Обычно речь идет о полирезистентных нозокомиальных пневмониях. Активная терапия предполагает сочетание имипенема и амикацина. О выборе антибиотиков при атипичных пневмониях будет описано ниже.

Анаэробные бактерии. Терапией выбора при анаэробных инфекциях является пенициллин. Активны и некоторые его дериваты — амоксициллин, карбоксипенициллин, уреидопенициллин. Бактероиды, встречающиеся у 15–25% пациентов, резистентны к пенициллинам вследствие продукции β -лактамазы. Они оказываются чувствительными к сочетанию β -лактаманного антибиотика и ингибитора β -лактамазы. Высокой эффективностью при лечении целого ряда анаэробных инфекций обладает клиндамицин. Метронидазол проявляет активность *in vitro* в отношении всех анаэробных возбудителей, однако некоторые клинические исследования свидетельствуют о целесообразности его сочетания с пенициллином. Таким образом, можно рекомендовать три способа лечения: пенициллин (12 млн ЕД/сут), клиндамицин (600 мг через каждые 8 ч), пенициллин в сочетании с метронидазолом (1,5 г/сут). Минимальная продолжительность лечения — 10 дней.

II. Возбудитель заболевания не установлен

Назначение антибиотика носит эмпирический характер. Его выбор основан на трех источниках информации: эпидемиологические и семиологические данные о предполагаемом микроорганизме, представления о его естественной и приобретенной резистентности к антибиотикам, критерии приемлемости антибиотиков (спектр действия, распределение в бронхолегочных тканях, клиническая эффективность, токсический, иммуноаллергический, экологический риск, стоимость).

Выделяют пневмонии внегоспитальные и приобретенные в стационаре (госпитальные, нозокомиальные). Они отличаются обстоятельствами возникновения, а также этиологическими факторами и общим фоном, на котором получают развитие.

Внебольничные пневмонии (ВП). Различные эпидемиологические исследования позволили установить, что этиологические агенты, вызывающие эти пневмонии, немногочисленны. До 80–90% выявляемых возбудителей приходится на долю пневмококка, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila*. Однако наиболее распространенным среди них является пневмококк. Золотистый стафилококк и некоторые грамотрицательные бактерии (энтеробактерии, синегнойная палочка), часто выделяемые при нозокомиальных пневмониях (НП), менее чем в 10% случаев приводят к развитию внегоспитальных форм заболевания.

Используемые антибиотики не обладают одинаковой активностью в отношении отмеченных выше микроорганизмов. С этой точки зрения две группы антибиотиков хорошо дополняют друг друга: β -лактаманые и макролиды. Значение клинических и рентгенологических методов постановки этиологического диагноза оспаривается. На практике предположение о пневмококковой инфекции (реже спровоцированной *H. influenzae*), подтвержденное клинически очаговостью процесса и рентгенологически — синдромом затемнения легочной ткани, требует назначения в первую очередь β -лактаманного антибиотика (в основном ампициллина или амоксициллина).

В нашей стране в течение многих лет при эмпирическом лечении пневмоний использовали

внутримышечное введение пенициллина, однако изменение спектра возбудителя амбулаторных пневмоний с довольно высоким удельным весом гемофильной палочки, микоплазмы и других бактерий, не чувствительных к пенициллину, заставляет изменить эту тактику. Появление пенициллинрезистентных штаммов пневмококка, а также необходимость введения пенициллина каждые 3–4 ч требует замены препарата первой линии для лечения ВП. При локализованной интерстициальной пневмонии (атипичная пневмония) целесообразнее назначение макролидов, активных к *Mycoplasma pneumoniae*. При отсутствии терапевтического эффекта на 3–4-й день назначение может быть изменено.

Хорошая эффективность фторхинолонов (ципрофлоксацина, пефлоксацина) при лечении пневмоний, вызванных *H. influenzae*, *Legionella pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, позволяет использовать эти антибиотики во вторую очередь, т. е. в том случае, если первый назначенный антибиотик, активный к пневмококку, не вызвал хорошего терапевтического эффекта.

Во Франции при лечении амбулаторных пневмоний вначале назначают ампициллин (амоксциллин) и, если через 48 ч не наблюдается клинического эффекта, заменяют ампициллин на макролиды, предполагая наличие атипичных патогенов (легионелл, хламидий, микоплазм). При отсутствии эффекта от макролидов в течение следующих 48 ч больного госпитализируют в стационар.

Вероятно, в будущем эта стратегия проведения антибактериальной терапии будет изменяться вследствие, во-первых, развития резистентности пневмококка к антибиотикам, во-вторых, внедрения новых фторхинолонов, активных в отношении пневмококка. Развитие резистентности пневмококков к антибактериальным препаратам отмечено во всем мире, однако появление устойчивости одновременно к пенициллинам и макролидам, как это отмечено во Франции, в случае отсутствия терапевтического эффекта пенициллина значительно затрудняет проведение последующего (во вторую очередь) эмпирического этапа лечения. Во всяком случае, сегодня пневмококковая инфекция, высоко резистентная к пенициллину (МПК > 2), является

довольно редкой, чтобы пересматривать предложенную концепцию терапии *ex juvantibus*. Внедрение фторхинолонов, активных в отношении пневмококка, могло бы в ближайшем будущем значительно улучшить эффект второго этапа лечения, проводимого при неудачной терапии пенициллином.

При неблагоприятном исходном состоянии пациента (алкоголизм, пожилой возраст, похудение, постгриппозная пневмония), тяжелом течении заболевания альтернативная замена эмпирического лечения на 3–4-е сутки болезни может представлять витальную опасность. Поэтому закономерно с самого начала расширить спектр антибактериального действия, сочетая цефалоспорины II поколения (или комплекс амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам) с макролидом (или фторхинолоном). Это сочетание, которое все же должно составлять исключение, бывает оправдано жизненными показаниями в целях усиления эффекта, а не соображениями синергического или аддитивного действия препаратов.

Принципы антибактериальной терапии ВП представлены в табл. 14.71–14.73.

В соответствии с современными подходами к ведению взрослых больных ВП значительное их число может с успехом лечиться на дому. В этой связи особое значение приобретают показания к госпитализации:

1. Данные физического обследования: частота дыхания — больше 30 в минуту; диастолическое АД < 60 мм рт. ст.; САД < 90 мм рт. ст.; ЧСС > 125/мин; температуры тела < 35,5 °С или > 40 °С; нарушения сознания.
2. Лабораторные и рентгенологические данные: количество лейкоцитов периферической крови менее 4×10^9 /л или более 25×10^9 /л; SaO_2 < 92% (по данным пульс-оксиметрии), PaO_2 < 60 мм рт. ст. и/или PaCO_2 > 50 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом; креатинин сыворотки крови более 176,7 мкмоль/л или азот мочевины более 7 ммоль/л (азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14); пневмоническая инфильтрация, локализуемая более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот; быстрое прогрессирование очагово-инфиль-

Таблица 14.71

Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарий
Нетяжелая ВП у пациентов в возрасте до 60 лет без сопутствующих заболеваний	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин внутрь или макролиды внутрь ¹	«Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутрь. Доксициклин внутрь ²	
Нетяжелая ВП у пациентов в возрасте 60 лет и старше и/или с сопутствующими заболеваниями	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат внутрь или цефуроксим аксетил внутрь	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутрь	Сопутствующие заболевания, влияющие на этиологию и прогноз ВП: ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, наркомания

¹ Следует отдавать предпочтение макролидным антибиотикам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин, спирамицин). Также возможно использование мидекамицина, опыт применения которого есть в ряде стран (Испания, Франция и др.).

Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на атипичную этиологию ВП (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*).

² Доксициклин может назначаться при подозрении на атипичную этиологию пневмонии, однако следует учитывать высокий (> 25%) уровень резистентности к нему пневмококков в России.

Таблица 14.72

Стартовая антибактериальная терапия

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии	Альтернативные препараты	Комментарий
Пневмония нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Препараты выбора: Бензилпенициллин в/в, в/м Ампициллин в/в, в/м Амоксициллин/клавуланат в/в Цефуоксим в/в, в/м Цефотаксим в/в, в/м Цефтриаксон в/в, в/м	Альтернативные препараты: «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в	Возможна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение препаратов внутрь
Пневмония тяжелого течения ¹	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Препараты выбора: Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в Цефотаксим в/в + макролид в/в Цефтриаксон в/в + макролид в/в Цефепим в/в + макролид в/в	Альтернативные препараты: «Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин в/в, офлоксацин в/в) + цефалоспорины III поколения в/в	

¹ При подозрении на инфекцию, вызванную *P. aeruginosa*, препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), ципрофлоксацин. Все вышеуказанные препараты можно применять в монотерапии или комбинации с аминогликозидами II–III поколения. При подозрении на аспирацию — амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем).

Таблица 14.73

Выбор антимикробного препарата при неэффективности стартового режима терапии

Препараты на 1-м этапе лечения	Препараты на 2-м этапе лечения	Комментарий
Ампициллин	Заменить на или добавить макролид. При тяжелой ВП заменить на цефалоспорины III поколения + макролид	Возможны атипичные микроорганизмы (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i>)
Амоксициллин/клавуланат Цефуоксим	Добавить макролид	
Цефалоспорины III поколения	Добавить макролид	

тративных изменений в легких (увеличение инфильтрации на 50 % в течение ближайших 2 сут); гематокрит менее 30 % или гемоглобин менее 90 г/л; внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом (рН < 7,35), коагулопатией.

3. Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях.

Вопрос о предпочтительности стационарного лечения ВП может также рассматриваться в следующих случаях:

1. Возраст старше 60 лет.
2. Наличие сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, бронхоэктазия, злокачественные новообразования, сахарный диабет, ХПН, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания).
3. Неэффективность стартовой антибактериальной терапии.
4. Желание пациента и/или членов его семьи.

В тех случаях, когда у больного имеют место признаки тяжелого течения ВП (тахипноэ более 30/мин; систолическое АД < 90 мм рт. ст.; двусторонняя или многодолевая пневмоническая инфильтрация; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких, септический шок или необходимость введения вазопрессоров более 4 ч; ОПН), требуется неотложная госпитализация в ОРИТ.

Критерии тяжелой пневмонии:

1. ЧДД > 30/мин.
2. Тяжелая респираторная недостаточность $PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт. ст.
3. Нарушение сознания.
4. Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит).
5. Лейкопения.
6. Гемоглобин менее 100 г/л.
7. Гематокрит менее 30.
8. Необходимость ИВЛ.
9. Рентгенологические данные, указывающие на двустороннее вовлечение нескольких долей.

10. Шок (систолическое АД < 90 мм рт. ст. и диастолическое АД < 60 мм рт. ст.).

11. Потребность в вазопрессорах более 4 ч.

12. Мочевой объем менее 20 мл/ч или общий мочевой объем менее чем 80 мл за 4 ч свидетельствуют о почечной недостаточности (азот мочевины более 7 ммоль/л), требующей диализа, или о преходящей олигурии, как у больных с шоком. Такие больные требуют лечения в отделениях интенсивной терапии.

Атипичные пневмонии. В 1938 г. Reimann впервые ввел термин «атипичные пневмонии», характеризующиеся наряду с бронхолегочным поражением наличием других системных органных поражений и нетипичными (по тем временам) возбудителями. К основным штаммам, вызывающим атипичное течение пневмоний, относят *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.*, *C. pneumoniae* (TWAR), *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetti* и *Francisella tularensis*, а также вирусы.

По данным Британского многоцентрового исследования (1982–1983 гг.), среди возбудителей ВП выделяют *M. pneumoniae* в 18 % случаев, грипп А — в 7 %, *Legionella spp.* — в 14–15 %. Среди студентов, больных пневмонией, *C. pneumoniae* выделяется в 12 % случаев. Последние исследования указывают, что легионелла вызывает пневмонию в 6,7 % случаев, хламидия — в 6,1 % и микоплазма — в 2 %, т. е. в 14,8 % случаев ВП они вызываются атипичными штаммами.

Особенностью патогенеза атипичных пневмоний является внутриклеточное расположение возбудителя заболевания, что предполагает применение таких антибиотиков, которые хорошо проникают внутрь клеток и создают там высокие бактерицидные концентрации. В первую очередь это эритромицин, тетрациклины и фторхинолоны.

Пневмония, вызванная легионеллами. Предрасполагающими факторами к возникновению легионеллезной пневмонии являются курение, преклонный возраст, хронические бронхолегочные заболевания, кортикостероидная терапия, трансплантация органов, нейтропения и СПИД. После вспышки эпидемии среди американских легионеров в Филадельфии в 1976 г., ассоциировавшейся преимущественно с инфекцией в закрытых коллективах (гостиницы, школы и т. д.)

и с водно-аэрозольным путем распространения, стали описывать спорадические случаи. Частота легионеллезной пневмонии в амбулаторной практике колеблется от 1 до 15%, а в виде НП — от 1 до 40%. К настоящему времени описано около 30 разновидностей бактерий, из которых 19 могут быть причиной пневмонии.

Особенностью патогенеза легионеллеза является инкубационный период 9–10 дней, внутриклеточное расположение микроба, причем он после ингаляции или аспирации аэрозоля или воды фагоцитируется альвеолярным макрофагом. Они там не погибают, а повреждают макрофаги с последующим фагоцитозом других клеток и размножением в них.

Клеточные и гуморальные иммунные механизмы не способны разрушить легионеллы, а ГКС замедляют элиминацию микроба из легких. Именно внутриклеточное расположение микроба и дефект иммунной системы определяют особенности терапии инфекции. Идеальными агентами являются препараты, одинаково эффективные *in vitro* и *in vivo*, накапливающиеся в высоких концентрациях в фагоцитах и хорошо проникающие в бронхиальный секрет. По степени пенетрации антибиотиков в клетку выделяют несколько групп препаратов (табл. 14.74).

Таблица 14.74

Степень внутриклеточной пенетрации антибиотиков (отношение клеточного/внеклеточного — К/В)

Очень хорошая (К/В > 10)	Хорошая (К/В 2–10)
Клиндамицин, эритромицин и другие макролиды	Хлорамфеникол Этамбул Флуцитозин Линкомицин Фторхинолоны Тетрациклин Триметоприм Рифампицин
Промежуточная (К/В = 0,8–1,5)	Низкая (К/В < 0,8)
Аминогликозиды (последние) Изониазид Метронидазол	Аминогликозиды (ранние) Цефалоспорины Пенициллины

Легионелла обладает высокой чувствительностью к эритромицину, особенно к новым макролидам и азилидам, тетрациклинам, фторхиноло-

нам. Эритромицин является препаратом первого ряда (табл. 14.75) в лечении легионеллезной пневмонии, хотя при дозе более 4 г/сут в 10% случаев наблюдаются токсические явления. Тетрациклины также обладают достаточной эффективностью. Наибольшая эффективность наблюдается у новых макролидов (рокситромицин, кларитромицин) и фторхинолонов. МПК фторхинолонов для *L. pneumoniae* колеблется от 0,33 до 1 мг/л. Имеются данные о высокой эффективности ципрофлоксацина у тяжелых больных с легионеллезом.

Таблица 14.75

Дозы и режим применения антибиотиков при легионеллезе

Препарат	Доза, мг	Способ введения	Интервал между введениями, ч
Эритромицин	1000	В/в	6
Рифампицин	600	Внутрь, в/в	12
Триметоприм	160/800	В/в	8
Сульфаметоксазол	160/800	Внутрь	12
Доксициклин	100	Внутрь	12
Миноциклин	100	Внутрь	12
Тетрациклин	500	Внутрь, в/в	6
Ципрофлоксацин	750	Внутрь	12

Примечание. Эритромицин, принимаемый внутрь, не дает стабильных результатов, рифампицин может применяться в виде монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками.

В большинстве случаев внутривенное лечение эритромицином и рифампицином продолжают 5–7 сут, а при приеме внутрь — 10–14 дней. У больных с иммунодефицитом или абсцессом (или эндокардитом) терапия продолжается 3–4 нед.

Новые макролиды (азитромицин, кларитромицин и рокситромицин) также высокоактивны против *Legionella spp.*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Длительный $T_{1/2}$ и высокие концентрации в альвеолярных макрофагах делают азитромицин альтернативой эритромицину при тканевой инфекции. Азитромицин более быстро и полно, чем эритромицин, приводит к очищению ткани от бактерий.

Рокситромицин и кларитромицин также отличаются очень высокой эффективностью при легионеллезной пневмонии.

Пневмония, вызванная микоплазмой. Встречается с частотой 60 случаев на 1000 человек в год, бактерия является источником эпидемий, проявляющихся с периодичностью раз в 4 года, и не зависит от сезона (табл. 14.76). В возрасте от 5 до 14 лет, по некоторым данным, до 50% пневмоний могут быть обусловлены *M. pneumoniae* и наиболее часто встречаются в возрасте до 21 года. Наиболее частым проявлением инфекции является трахеобронхит, а пневмония встречается в 3–10% случаев и нередко сопровождается (20%) плевральным выпотом, респираторной недостаточностью, уплотнением доли легкого, абсцессами и бронхоэктазами. Микоплазма является экстрацеллюлярным патогеном, колонизирующим преимущественно трахеобронхиальный эпителий. В результате продукции супероксидов и пероксидов наблюдается поражение цилиарных клеток.

Таблица 14.76

Респираторные проявления микоплазменной инфекции

Симптом	Частота, %
Ринит/фарингит	25
Отит	12
Трахеобронхит	6–59
Пневмония	3–10

Иммунологическая характеристика определяется активацией поликлональных В-клеток, образованием аутоантител и циркулирующими иммунными комплексами. Диагностика сложна как с точки зрения микробиологических, так и иммунологических тестов.

Микоплазма резистентна к β -лактамам антибиотикам (пенициллины и цефалоспорины) и высокочувствительна к эритромицину (МПК 0,01 мг/л) и новым макролидам (МПК для кларитромицина 0,03 мг/л и для азитромицина 0,001 мг/л), что определяет последние как препараты первого ряда, причем новые макролиды более эффективны в лечении микоплазменной пневмонии, чем эритромицин. Кроме того, *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* чувствительны также к тетрациклинам.

Пневмония, вызванная хламидиями. Хламидии являются маленькими грамотрицательными неподвижными микроорганизмами с пре-

имущественно внутриклеточной локализацией. Через 18–24 ч после включения в клетку и размножения микроорганизмы высвобождаются в окружающую среду с последующим продолжением нового внутриклеточного цикла.

Выделяют три разновидности хламидии по генам, серологически и микроскопически: *C. trachomatis* (возбудитель трахомы и венерических заболеваний), *C. psittaci* (переходный резервуар — птицы), *S. pneumoniae* — возбудитель пневмоний, имеющих два вида: TW-183 и AR-39. Последний выделен в США в 1983 г. у студентов, заболевших острым трахеитом. По некоторым данным, у молодых лиц до 4% бронхитов, нередко носящих подострый характер и сочетающихся с фарингитом, ассоциируются с *S. pneumoniae*. В отдельных странах (Дания, Тайвань, Панама, США) до 10% внебольничных и внутригоспитальных пневмоний могут быть вызваны хламидиями. Примерно 5% синуситов у лиц молодого возраста также вызываются хламидиями. *S. pneumoniae* резистентна к β -лактамам антибиотикам и высокочувствительна к эритромицину и остальным макролидам. Объективность клинической оценки эффективности лечения состоит в подтверждении успешности проводимого лечения с помощью серологических тестов.

Кроме того, *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* чувствительны к тетрациклинам. Последними исследованиями показано, что при пневмониях, вызванных микоплазмой или хламидией, высокой эффективностью обладают новые макролиды и фторхинолоны. В сравнительных исследованиях было показано, что азитромицин был более эффективен, чем эритромицин, в лечении атипичных пневмоний.

Приводятся данные о полном излечении офлоксацином практически всех больных с хламидийной пневмонией.

Таким образом, при атипичных пневмониях эритромицин один или в комбинации с рифампицином является препаратом первого ряда в лечении легионеллеза. Новые макролиды и фторхинолоны являются альтернативой этим двум агентам. Эритромицин или новые макролиды являются основой лечения хламидийной и микоплазменной пневмонии. Тетрациклины относятся к альтернативным агентам при этих пневмониях.

Внутригоспитальные пневмонии. Внутригоспитальная пневмония существенно отличается как по спектру возбудителей заболевания, так и по течению и исходу от ВП. В США среди госпитализированных в стационар больных с пневмонией нозокомиальная инфекция развивалась в 15–25 % случаев и составляла 250 000 пациентов в год, причем в этой группе летальность колеблется от 20 до 40 %, а у больных с НП летальность достигала 55 %, в случаях инвазии синегнойной палочкой повышалась до 70 %. Для сравнения летальность у больных без бактериемии не превышает 20 %.

На этиологию НП оказывают влияние многочисленные факторы, связанные с общим состоянием пациента, основной патологией, профилем отделения, сроком развития НП, объемом и видом проводимой терапии и длительностью пребывания в стационаре. При ранней НП, т. е. развившейся в первые 5 дней госпитализации, у пациентов без предшествующей антибиотикотерапии и факторов риска основными возбудителями являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и энтеробактерии. Преобладающими возбудителями поздней НП, возникающей более чем через 5 дней пребывания в стационаре, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию, являются полирезистентные грамотрицательные бактерии: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, а также MRSA. Таким образом, по мере увеличения длительности госпитализации частота выделения в качестве возбудителей *P. aeruginosa* и *S. aureus* возрастает. В более редких случаях этиологически значимыми агентами являются полирезистентные штаммы *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*.

Предрасполагающими факторами к более тяжелому течению пневмонии служат пожилой возраст больных, наличие хронических сопутствующих заболеваний легких и тяжелой соматической патологии с функциональной недостаточностью органов и систем; предшествующая цитостатическая и глюкокортикоидная терапия, иммунодефицитные состояния. Само по себе пребывание в стационаре, особенно в отделениях интенсивной терапии, интубация ИВЛ, аспирация слизи и желудочного содержимого являются отягощающими факторами в плане

развития внутригоспитальной пневмонии. Так, нозокомиальная инфекция как причина пневмонии наблюдалась в 2,5 раза чаще у больных, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, чем в обычных палатах. Предрасполагающими факторами для возникновения пневмонии явились аспирация (в 3 раза чаще) и ИВЛ, а также дыхательная недостаточность, выявляемая у 70 % больных.

От $1/3$ до $1/2$ всех случаев НП возникает в отделениях интенсивной терапии, особенно в послеоперационных отделениях. У 50 % этих больных имела место механическая респираторная или вентиляционная поддержка. Интубация с механической вентиляцией в 10–12 раз повышает частоту возникновения пневмонии со смертельным исходом, достигающим 67 %, в то время как больные с трахеостомой и без вентиляции умирают гораздо реже (25 % случаев).

Патогенез складывается в основном из следующих моментов: аспирация флоры из верхних дыхательных путей (орофарингс), особенно вследствие интубации, понижения моторики ЖКТ и опорожнения желудка, нарушенного глотания; ингаляция микроорганизмов, содержащихся в аэрозолях, и гематогенное распространение бактерий из других фокусов. Неблагоприятными факторами являются торакальные или абдоминальные хирургические вмешательства, применение антибиотиков широкого спектра действия, длительное использование антацидов, алкоголизм и сахарный диабет.

НП может вызываться различными возбудителями и иметь полимикробный характер. НП наиболее часто вызывается аэробными грамотрицательными микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.* Однако в последнее время отмечается увеличение частоты НП, вызываемых грамположительными микроорганизмами, включая MRSA.

Большое значение имеет колонизация ротоглотки и трахеи грамотрицательными бактериями, что выявляется у $3/4$ больных с пневмонией, находящихся в отделениях интенсивной терапии. Имеет значение pH ротовой полости, предшествующий прием антацидов и блокаторов для колонизации ротоносоглотки.

Бактерионосительство грамотрицательной флоры различно у разных групп пациентов (табл. 14.77).

Таблица 14.77

Колонизация грамотрицательными бактериями ротоглотки у различных пациентов

Обследованные	Колонизация, %
Здоровые лица	2
Пожилые	9
Здоровый госпитальный персонал	30
Персонал отделения интенсивной терапии	60
Госпитализированные больные	16–70
Пациенты, госпитализированные в отделение интенсивной терапии	45
Психические больные	2–10
Алкоголики	35
Наркоманы	20
Больные с сахарным диабетом	36

В Германии у больных, лечащихся в обычных условиях, в 5 раз чаще выделяли типичную для респираторной инфекции флору (пневмококк, гемофильная палочка), а у больных, находящихся в отделении интенсивной терапии, высевают обычно синегнойную палочку, энтеробактерии, золотистый стафилококк, клебсиеллу и легионеллу, что наряду с другими факторами (возраст, иммунодепрессия, сепсис) обуславливают в 2,5 раза чаще летальный исход от пневмонии. В отличие от ВП, где основное место принадлежит грамположительным бактериям, при НП преобладает грамотрицательная инфекция (табл. 14.78). Причем при сравнении данных, опубликованных в США в 1990 г. (NNJS), вид-

но, что частота выделения синегнойной палочки выросла в последние годы в 2 раза (с 15,1 до 31%), а золотистого стафилококка снизилась (в 1980 г. — 12,8%). В те годы клебсиелла выделялась в 12,8% случаев, энтеробактерия — в 10%, кишечная палочка — в 7,1% и *Serratia* — в 5,8%.

Таблица 14.78

Распределение возбудителей у больных с пневмониями, % (Giamarellou H., 1993)

Микроорганизм	НП	ВП
<i>S. pneumoniae</i>	5,6	34
<i>S. aureus</i>	8	15
<i>P. aeruginosae</i>	31	2
<i>Enterobacteriaceae</i>	38	18
<i>H. influenzae</i>	4	9
Анаэробы	2	38
Всего грамотрицательных	85	38
Всего грамположительных	14	57

В настоящее время в родильных домах и отделениях для новорожденных преобладает золотистый стафилококк, а в гинекологических и педиатрических отделениях — клебсиелла. Возрастает роль легионеллы, ацинетобактер, синцитиального вируса, вируса гриппа и парагриппа. Примерно у 50% больных, находящихся на ИВЛ, выделяется *P. aeruginosae*, у каждого третьего пациента — *Acinetobacter anitratus* и у 25% — *Klebsiella*. Довольно редко причиной пневмонии является кишечная палочка, золотистый стафилококк, *Serratia* и *Citrobacter*. Прогноз отягощает то, что инвазия *Klebsiella* и *Acinetobacter* обычно сочетается с ОПН и другими органами поражениями. Наличие почечной недостаточности существенно нарушает фарма-

Таблица 14.79

Частота резистентности к антибиотикам возбудителей нозокомиальной инфекции, по данным Турецкого университета, %

Возбудитель	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин	Имипенем	Цефтазидим	Цефтриаксон	Цефоперазон
<i>K. pneumoniae</i>	18	0	0	0	47	47	47
<i>P. mirabilis</i>	14	0	0	0	29	57	71
<i>E. coli</i>	0	0	6	0	0	6	6
<i>Enterobacter</i>	17	0	0	0	30	42	58
<i>P. aeruginosae spp.</i>	30	0	0	0	22	67	22
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	50	50	0	50	50	50	100

кокинетику препаратов и ограничивает выведение антибиотиков (например, аминогликозидов, гликопептидов и др.). Важнейшей проблемой является наличие множественно резистентных штаммов возбудителей внутригоспитальных пневмоний, как это наглядно продемонстрировано в табл. 14.79.

Как видно из табл. 14.79, довольно высок удельный вес резистентных штаммов внутригоспитальной инфекции к цефалоспорином и сохраняется высокая чувствительность, за исключением ацинетобактер, к амикацину, ципрофлоксацину, имипенему.

Синегнойная палочка полностью резистентна к цефалоспорином I поколения (МПК > 28 мг/л) и к большинству цефалоспоринов II поколения (табл. 14.80).

Таблица 14.80

Активность некоторых антибактериальных препаратов против *P. aeruginosae*

Цефалоспорины	МПК ₉₀	Бактерицидная активность <i>in vitro</i>
I группа	> 128	Нет
II группа		
кроме цефотаксима	8–64	Незначительная
цефтриаксона	4–32	
цефпиром	8–16	
III группа		
Цефоперазон	1–8	Незначительная
Цефсулодин	1–32	
Цефтазидим	0,5–2	
IV группа	> 128	Нет
кроме моксалактама	4–64	Незначительная
азлоциллина	2–32	
карбенициллина	32–128	
гентамицина	0,5–2	Высокая
имипенем	0,5–2	

Что касается цефалоспоринов III поколения, то они сохраняют высокую активность, как и аминогликозиды, монобактамы и, в меньшей мере, азлоциллин. Цефалоспорины III поколения, условно названные «антисинегнойными» цефалоспорином, подавляют большинство штаммов в терапевтических концентрациях.

Резистентность, обусловленная выработкой β-лактамаз, что наблюдается во Франции и Англии примерно у 2% штаммов, определяет

устойчивость синегнойной палочки к цефотаксиму, цефтриаксону, цефоперазону и цефсулодину, а также к азлоциллину и карбенициллину. Механизм резистентности, обусловленный повышенной жесткостью стенки бактерии, встречающийся примерно в 8% случаев, определяет полную резистентность к карбенициллину (МПК > 128 мг/л), частичную — к цефотаксиму, моксалактам.

Появление фторхинолоновых препаратов (офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин и др.) существенно улучшило прогноз больных с синегнойной бронхолегочной инфекцией. Последнее связано с высокой антибактериальной активностью препаратов против грамотрицательных бактерий, в том числе синегнойной палочки. Наибольшей бактерицидной активностью обладают ломефлоксацин и темафлоксацин.

Однако к концу 1980-х годов стали появляться сообщения о росте числа резистентных форм возбудителей внутригоспитальной инфекции, в том числе бронхолегочной, к фторхинолонам. В Испании к 1988 г. число чувствительных к ципрофлоксацину бактерий снизилось: для *E. coli* — со 100 до 91%, для синегнойной палочки — с 93 до 76% и ацинетобактер — с 65 до 50% (Gomez et al., 1992). В Греции примерно в 50% случаев стали встречаться штаммы синегнойной палочки и ацинетобактер, резистентные к трем старым фторхинолонам. С 1989 по 1991 г. в 1,5–2–4 раза увеличилось число устойчивых форм кишечной палочки, клебсиеллы, энтеробактер, хотя число чувствительных форм ацинетобактер и золотистого стафилококка особо не изменилось (Perpas et al., 1992). Скорость нарастания резистентности к фторхинолонам штаммов *P. aeruginosae* составляет примерно 4–7% в год. Существенного роста резистентных форм цитробактер и золотистого стафилококка не наблюдается.

Кроме того, появились штаммы *P. aeruginosae*, резистентные к амикацину и цефтазидиму, что ранее наблюдалось крайне редко. Амикацин- и цефтазидимрезистентные штаммы сохраняют достаточную чувствительность к монобактамам (имипенем, азтреонам), фторхинолонам (табл. 14.81).

Таблица 14.81

**Чувствительность *in vitro* *P. aeruginosae*,
резистентной к амикацину, цефтазидиму
и другим антибиотикам, в мг/л**

Препарат	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон
Тикарциллин	64	> 256	4–256 и более
Имипенем	4	8	0,25–128
Цефтазидим	16	128	0,25–256 и более
Гентамицин	256	> 256	0,25–256 и более
Ципрофлоксацин	8	64	0,12–128
Офлоксацин	32	128	0,12–256
Азтреонам	8	32	0,12–256 и более
Тобрамицин	128	256	0,25–256 и более
Тикарциллин + клавулановая кислота	64	256	2–256 и более
Амикацин	16	128	1–256 и более

При отсутствии эффекта от системного введения цефтазидима при синегнойной бронхолегочной инфекции прибегают к интратрахеальной инстиляции или ингаляции через небулайзер. При этом способе введения в большинстве случаев наблюдают хороший эффект.

Прочие бактерии из группы *Pseudomonas* и *Acinetobacter* имеют довольно низкую чувствительность к цефалоспорином: полностью резистентны к цефалоспорином I поколения (МПК > 128 мг/л) и цефокситину и неодинаково — к другим препаратам этой группы.

Пневмонии, вызванные *Acinetobacter calcoaceticus anitratis*, составляют не более 5% всех нозокомиальных инфекций, тем не менее лечение таких пневмоний является очень сложной проблемой, что обусловлено множественной устойчивостью к различным антибиотикам. Треть всех пневмоний встречается в отделениях интенсивной терапии, причем летальность составляет 40%. По некоторым сведениям, почти все штаммы ацинетобактер резистентны к гентамицину и амикацину, 90% — к цефтазидиму и 20% — к фторхинолонам. Резистентность к аминогликозидам объясняется выработкой различных ферментов, разрушающих эти антибиотики: АРН (3')-I, АРН (3')-VI и другие, а к β-лактамам — β-лактамаз типа TEM. *A. calcoaceticus anitratus* постоянно сохраняют высокую чувствительность к монобактамам, в частности к имипенему и азтреона-

му, что определяет эти препараты как средства первого ряда.

Клебсиелла, выделяемая у больных с бронхолегочной инфекцией, как правило, резистентна к ампициллину и карбенициллину, цефалоспорином I поколения, что обусловлено выработкой β-лактамаз IV и I типов. Наиболее высокая чувствительность наблюдается у цефалоспоринов II–III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтизоксим и др.), а также цефтазидиму, моксалактому и цефотетану.

Основным путем развития резистентности у клебсиеллы и других энтеробактерий является нарушение проницаемости бактериальных мембран для β-лактамовых антибиотиков и выработка различного вида β-лактамаз. Плазмид-ассоциированные β-лактамазы, которых насчитывают около 20, уже в 1965 г. определялись у 50% штаммов *E. coli*. Этот тип резистентности доминирует для всех типов энтеробактерий, включая *K. pneumoniae* и *Serratia*; выработка фермента TEM-1 определяет резистентность этих бактерий к ампициллину и карбенициллину, цефалоспорином I поколения.

Повышенная продукция хромосомных β-лактамаз I и IV классов наблюдается крайне редко у бактерий семейства *Klebsiella* и группы *E. coli*, хотя мутационные изменения могут привести к увеличенному синтезу этих ферментов.

Появились сообщения, что механизм резистентности у *K. pneumoniae*, выделенной у больных с тяжелой бронхолегочной инфекцией, связан с выработкой β-лактамазы SHV-5, гидролизующей цефалоспорины III поколения. Указанные штаммы клебсиеллы резистентны также к пенициллинам, хлорамфениколу, тетрациклину, сульфаметоксазолу, триметоприму, азтреонаму.

Механизм развития резистентности других возбудителей НП — серрации, энтеробактер и индолпозитивного протей — преимущественно обусловлен выработкой хромосомных β-лактамаз I класса.

Все цефалоспорины I поколения, включая пероральные препараты (цефалексин и цефалоридин), не только разрушаются β-лактамазами, но и, по-видимому, стимулируют их выработку и освобождение из бактерий. Имеются сведения, что эта группа бактерий может быть ре-

зистентна и к цефалоспорином III–IV группы. Так, *Serratia marcescens*, выделяемая у больных с пневмонией, устойчива к цефотаксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, азтреонаму в 25–30 % случаев, в 70 % — к карбенициллину, в 75 % — к цефокситину и в 80 % — к цефалоридину. Резистентность к новым антибиотикам обусловлена выработкой хромосомных плазмид-ассоциированных β -лактамаз типа SHV-5 и TEM-1. Сохраняется высокая чувствительность лишь к имипенему.

H. influenzae является одним из частых возбудителей пневмонии и другой респираторной инфекции у взрослых и особенно у детей. Как основная причина пневмоний гемофильная палочка выделяется у 2 % детей, а у взрослых частота значительно варьирует. Эти формы бактерий регистрируются в 50–80 % случаев, причем они являются также причиной острого и хронического бронхита и могут быть причиной тяжелой системной инфекции с хронической обструкцией легких. У детей тип В гемофильной палочки встречается примерно в 50 % случаев и является источником менингита, эпиглоссита, пневмонии, эмпиемы, септического артритита и остеомиелита, целлюлита, перикардита и др.

Внутрибольничная пневмония, как правило, вызывается множественно-резистентными штаммами *H. influenzae*. Основной удельный вес в лечении тяжелых пневмоний падает на цефалоспорины и монобактамы, а также на фторхинолоновые препараты. При этом чувствительность штаммов *H. influenzae*, вырабатывающей β -лактамазу, а также ампициллинрезистентных бактерий, но без продукции β -лактамаз, различна. Низкая антибактериальная активность наблюдается у цефалоспоринов I поколения и более высокая у цефаклора, цефуроксима аксетила и цефиксима. Резистентность к цефалоспорином I поколения и пероральным препаратам, как правило, свойственна ампициллинрезистентным и β -лактамазанегативным штаммам, устойчивым также к амоксициллину и клавулановой кислоте. Высокая активность наблюдается для всех трех видов *H. influenzae* у цефалоспоринов II и III поколений (за исключением цефсудодина, у которого МПК 16–32 мкг/мл), с наибольшей — у моксалактама.

Альтернативой цефалоспорином при НП, вызванной множественно-устойчивыми штаммами *H. influenzae*, служат фторхинолоны.

Начиная с 1940-х годов, когда пенициллин впервые начал применяться для лечения инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus*, прошло полвека. К 1960 г. до 90 % штаммов *S. aureus* были резистентны к пенициллину вследствие продукции бактериями пенициллиназ. Внедрение в 1970-х годах пенициллинастабильных препаратов — метициллина — лишь на короткое время снизило остроту проблемы стафилококковых инфекций: к началу 1980-х годов до 30–40 % штаммов золотистого стафилококка и коагулазанегативных бактерий были резистентны к пенициллину. Механизм резистентности определяется высоким уровнем продукции пенициллинсвязывающего белка (ПСБ-2) и новых ПСБ, которые имеют низкую аффинность к метициллину. Принято выделять три группы стафилококков: пенициллинчувствительные штаммы (МПК < 0,06 мг/л), которые также чувствительны к метициллину (МПК 1–2 мг/л); пенициллиназапродуцирующие штаммы, которые реагируют на низкие концентрации метициллина (4–8 мг/л), и метициллинрезистентные бактерии (МПК > 16 мг/л), которые также вырабатывают пенициллиназу. Причиной внутрибольничных пневмоний, особенно в отделениях интенсивной терапии и в послеоперационных палатах, сопровождающихся гнойной деструкцией легких, как правило, являются MRSA. *S. aureus* также резистентен к эритромицину, гентамицину, сульфаметоксазолу с триметопримом.

По данным итальянских исследователей, число штаммов MRSA достигает 24 %, а для MRCNS — 30 %. Однако эти штаммы чувствительны к гликопептидным антибиотикам.

Основными антибактериальными средствами для лечения стафилококковой пневмонии являются ванкомицин, линезолид и фторхинолоны.

Гликопептидные антибиотики являются, по видимому, наиболее эффективными препаратами при стафилококковой инфекции.

По некоторым данным, до 90 % штаммов *S. aureus* ингибируются ванкомицином в дозе 1 мкг/мл и тейкопланином 2 мкг/мл (табл. 14.82)

и примерно столько же эпидермального стафилококка, в том числе MRSE. Против энтерококка более активен тейкоплагин.

Таблица 14.82

Чувствительность стафилококков и энтерококка к гликопептидным антибиотикам, мкг/мл

Возбудитель	Препарат	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон
<i>S. aureus</i>	Тейкоплагин	0,1	2	0,1–4
	Ванкомицин	0,1	1	0,1–2
<i>S. epidermidis</i>	Тейкоплагин	0,25	1	0,1–4
	Ванкомицин	1	1	0,1–2
<i>E. faecalis</i>	Тейкоплагин	0,1	0,1	0,1–8
	Ванкомицин	1	2	0,1–2

Против *S. aureus* достаточно высоко эффективны фторхинолоновые препараты, которые действуют и на MRSA. Однако в последнее время в изолятах, выделенных из мокроты тяжелых больных с внутрибольничной пневмонией, стали определять не только резистентные штаммы *S. aureus*, но и других возбудителей внутрибольничных инфекций (см. табл. 14.79).

MRSA могут быть чувствительны к ципрофлоксацину (МПК < 2 мкг/мл) и резистентны к нему (МПК > 2 мкг/мл). Причем ципрофлоксацинчувствительные штаммы прекрасно реагировали на офлоксацин и пефлоксацин (МПК₅₀ 0,5 мкг/мл) и удовлетворительно на амифлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, энноксацин. Ципрофлоксацинустойчивый и метициллинрезистентный штаммы золотистого стафилококка не чувствительны к пероральным фторхинолонам. Альтернативой для этих штаммов являются гликопептидные антибиотики ванкомицин и тейкоплагин, подавляющие размножение и рост стафилококка (для обоих МПК₅₀ 0,5 мкг/мл и МПК₉₀ 1 мкг/мл).

Цефтазидим может быть использован при развитии послеоперационных пневмоний и у больных на ИВЛ, которые, как указывалось выше, в подавляющем большинстве вызываются нозокомиальной флорой, чувствительной к препарату. У таких тяжелых больных концентрация препарата в бронхиальном секрете в течение 6–8 ч сохраняется на уровне 6–10 мкг/мл, что составляет 15–20% плазменной концентрации.

Концентрация цефтазидима, достигаемая в мокроте, превышает МПК для многих возбудителей, что объясняет его высокую эффективность даже при пневмонии, вызванной синегнойной палочкой.

В одном рандомизированном многоцентровом исследовании показана более высокая клиническая эффективность цефтазидима по сравнению с имипенемом (81 и 67% соответственно) у больных с тяжелой НП и септицемией. Показано также, что имипенем в отличие от цефтазидима не приводит к элиминации из организма *P. aeruginosae* и не всегда *Enterobacter*, в отношении воздействия на санацию от стафилококка, кишечной палочки, клебсиеллы они сравнимы.

Постановка диагноза НП требует особого подхода к выбору антибактериальных препаратов в связи с наличием, как указано выше, большого числа множественно-резистентных штаммов бактерий.

Следует учесть, что нозокомиальная флора, как правило, соответствует патогенам, находящимся в блоке интенсивной терапии, и в большинстве случаев совпадает с индивидуальной флорой. НП требует применения антибиотиков широкого спектра действия (уреидопенициллины, монобактамы, цефалоспорины III–IV поколения). Подтверждением флоры должно служить исследование мокроты, так как нередко имеет место ассоциация с анаэробами, что диктует необходимость использования клиндамицина, метронидазола.

Следует учесть, что НП часто сочетается с сепсисом, который вызывается высокорезистентными штаммами бактерий. Это требует применения новых фторхинолонов или имипенема, меропенема.

В ранних работах показано, что использование при внутрибольничных пневмониях высокоактивных препаратов азтреонама, цефтазидима, цефоперазона, комбинации тикарциллина с клавулановой кислотой, цефменоксима было более эффективно (88%) по сравнению с комбинированной терапией (76%), хотя появление суперинфекции при комбинированном лечении наблюдалось гораздо чаще.

Используются ингибиторзащищенные цефалоспорины. Данная группа представлена только

одним препаратом — цефоперазоном/сульбактамом, который имеет более широкий спектр активности, чем цефоперазон и другие цефалоспорины. *In vitro* он действует на многие ESBL-продуцирующие микроорганизмы, анаэробы, *Acinetobacter spp.* (за счет сульбактама).

При НП возможно использование комбинации амикацина с линеволидом/ванкомицином.

Применяются фторхинолоны. Среди препаратов этой группы наиболее широкое распространение получили цiproфлоксацин и левофлоксацин, которые обладают хорошей активностью против грамотрицательных аэробных бактерий, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus spp.* (за исключением MRSA), *Legionella spp.*, причем левофлоксацин более активен, чем цiproфлоксацин, в отношении *Staphylococcus spp.*, *S. pneumoniae*, *Chlamydia spp.*, *Chlamydophila spp.* и *Mycoplasma spp.* Самым активным в отношении *S. pneumoniae* и *Staphylococcus spp.* среди фторхинолонов является моксифлоксацин, однако он не обладает клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa*.

Принципы антибактериальной терапии НП приведены в табл. 14.83–14.85.

При пневмониях, вызванных ацинетобактер, возникает проблема, связанная с увеличивающейся резистентностью этого возбудителя даже к новым цефалоспорином и аминогликозидам, а в последние годы и к фторхинолонам. Традиционно надежной активностью в отношении *Acinetobacter spp.* обладают карбапенемы (имипенем, меропенем), сульбактамсодержащие препараты (цефоперазон/сульбактам, ампициллин/сульбактам) и полимиксин В.

Пневмонии у больных с иммунодефицитом в последние годы претерпели значительные изменения. Это связано с двумя факторами. Во-первых, больные с иммунодефицитом имеют высокий риск заболеть не только обычной бронхолегочной, но и так называемой оппортунистической инфекцией. Во-вторых, летальность у таких больных очень высока и достигает 45%; в особых группах легочный аспергиллез при трансплантации костного мозга или мультирезистентный туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных достигают 80%. Альвеолярные макрофаги и полинуклеарные клетки играют большую роль,

ограничивая проникновение и инвазию ингаляционных патогенов в ткань легких.

Снижение числа клеток или их функциональная недостаточность определяют высокий риск заболеть бронхолегочной инфекцией. Дефицит иммуноглобулинов, особенно IgG и IgA, снижение уровня комплемента, нарушение цилиарной функции и трахеобронхиальной мукозы после химиотерапевтического лечения являются определяющими факторами, изменяющими ответ легких и их несостоятельность против инвазии микроорганизмов.

Своеобразие пневмоний у иммунокомпрометированных больных состоит в том, что существует определенное соответствие между иммунным дефектом и возбудителями инфекции. Клеточный иммунодефицит предполагает появление пневмоний, вызываемых различными патогенами: грибами, бактериями, паразитами и вирусами. Среди бактерий обнаруживают легионеллы, *Nocardia spp.* и *Rhodococcus equi*, выявляют такие грибы, как *Coccidioides spp.*, *Histoplasma capsulatum* и *Cryptococcus spp.*, а также вирусы: ЦМВ, ВПГ, герпес *zoster*, *varicella-zoster*, аденовирусы, респираторный синцитиальный вирус. При иммунодефиците обычно выявляют пневмококк и гемофильную палочку (рис. 14.3). К сожалению, вид легочного инфильтрата (локальный, диффузный, интерстициальный, цилиарный, с образованием полостей) не патогномичен для различных возбудителей бронхолегочной инфекции.

Выделяют четыре группы больных с иммунодефицитами. В первую входят больные с гранулоцитопенией с острым началом пневмонии, быстрым уплотнением, нейтропенией и гипоксемией. В данном случае высока вероятность бактериальной пневмонии (до 55% случаев), ассоциирующейся с бактериемией.

У больных с хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой, раком легких, без селезенки, с нейтропенией высок риск не только инвазии грамотрицательными бактериями, но и фульминантной пневмококковой инфекции. Следует помнить, что азтреонам или цiproфлоксацин при достаточной активности против синегнойной инфекции слабо действуют на пневмококк. В данном случае необходимо ком-

Таблица 14.83

Эмпирическая антибактериальная терапия ранней (< 5 дней) нозокомиальной пневмонии любой степени тяжести у пациентов без факторов риска наличия полирезистентных возбудителей (ПРВ)

Предполагаемый возбудитель	Рекомендуемые препараты
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>S. marcescens</i>	Цефалоспорины без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим) или β-лактамы без антисинегнойной активности (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) или Левифлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин или Карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем)

Таблица 14.84

Эмпирическая антибактериальная терапия поздней (> 5 дней) нозокомиальной пневмонии любой степени тяжести или у пациентов с факторами риска наличия ПРВ

Предполагаемый возбудитель	Рекомендуемые препараты
<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> , ESBL(+)* <i>Acinetobacter spp.</i> * <i>L. pneumophila</i> **	Цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефепим, цефтазидим, цефоперазон) или Карбапенем с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем) или β-лактамы с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат) + фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин или левифлоксацин) или Амикацин + линезолид или ванкомицин

* При наличии ESBL-продуцирующего штамма (например, *K. pneumoniae*) или подозрении на *Acinetobacter spp.* оптимальным выбором является карбапенем. Также может быть назначен цефоперазон/сульбактам.

** При подозрении на *L. pneumophila* в качестве одного из компонентов терапии предпочтение следует отдавать фторхинолону (а не аминогликозиду).

Таблица 14.85

Выбор антибактериального препарата для лечения нозокомиальной пневмонии установленной этиологии

Микроорганизм	Препараты выбора	Альтернативная терапия
<i>E. coli</i> , ESBL(-)	ЦС III–IV поколения, или ИЗП, или ФХ	Карбапенемы
<i>E. coli</i> , ESBL(+)	Карбапенемы	ФХ или цефоперазон/сульбактам ± АГ
<i>K. pneumoniae</i> , ESBL(-)	ЦС III–IV поколения, или ИЗП, или ФХ	Карбапенемы ± АГ
<i>K. pneumoniae</i> , ESBL(+)	Карбапенемы	
<i>Enterobacter spp.</i>	Цефепим	ФХ или цефоперазон/сульбактам ± АГ
<i>Morganella spp.</i> <i>Serratia spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Цефепим, или цефтазидим, или цефоперазон ± АГ, или ципрофлоксацин, или левифлоксацин	Карбапенемы ± АГ ФХ ± АГ
<i>Acinetobacter spp.</i>	Цефоперазон/сульбактам или карбапенемы ± АГ	Ципрофлоксацин, или левифлоксацин, или карбапенемы ± АГ
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Цефепим, или цефтазидим, или ФХ ± АГ
MSSA MRSA	Оксациллин, или цефазолин, или амoxicиллин/клавуланат Линезолид	Тикарциллин/клавуланат ФХ или клиндамицин
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим, или цефтриаксон, или цефепим Ципрофлоксацин, или левифлоксацин, или моксифлоксацин	Ванкомицин, или ко-тримоксазол + рифампицин, или ФХ Левифлоксацин, или моксифлоксацин, или амoxicиллин/клавуланат Эритромицин + рифампицин

Примечание: АГ — аминогликозиды; ФХ — фторхинолоны; ИЗП — ингибиторзащищенные пенициллины; ЦС — цефалоспорины.



Рис. 14.3. Распределение патогенов в зависимости от вида иммунодефицита (по М. Aoun и J. Klustersky, 1993):

CMV — цитомегаловирус; HSV — вирус простого герпеса; HZV — герпес varicella-zoster; RSV — респираторно-синцициальный вирус

бинировать их с пенициллином или гликопептидами (ванкомицин или тейкопланин). У пациентов с нейтропенией, а также с возвратной или персистирующей лихорадкой, но с длительным легочным уплотнением (более 4 сут) и образованием нодулярных полостей чаще всего выявляют грибковое поражение легких (аспергиллез, мукормикоз или кандидоз). При этом для лечения целесообразно использовать амфотерицин В в дозе 1 мг/кг/сут (общая доза до 2 г). Следует помнить, что современные липосомные формы амфотерицина В обладают более высокой биодоступностью и меньшим числом побочных эффектов. Имеются данные о высокой эффективности и при микозах легких флуконазола, который обладает гораздо лучшей переносимостью и хорошими фармакокинетическими характеристиками.

Ко второй группе относят больных с пневмонией, Т-клеточным иммунодефицитом и с полостями в верхних долях легкого. Нередко возбудителем такой инфекции является мультире-

зистентная туберкулезная палочка. Подтверждением такого предположения может служить анамнез больного, контакт с туберкулезными больными, ВИЧ-инфекция и положительная туберкулиновая проба.

У больных, перенесших системный микоз или ранее находившихся в эндемических районах, можно предположить легочный кокцидиомикоз или гистоплазмоз. В этих случаях необходимо применение амфотерицина В. У пациентов, имеющих контакт с домашними животными, нередко причиной пневмонии и распада легкого является *Rhodococcus equi*. *Rhodococcus equi* является внутриклеточным патогеном, и для лечения такой инфекции антибиотик должен проникать внутрь клеток. В этих случаях длительно применяют комбинацию эритромицина (или новых макролидов) с рифампицином.

У больных с пневмонией, сочетающейся с подкожными абсцессами и абсцессом мозга, большая вероятность инвазии нокардиями, хорошо реагирующими на применение тримето-

прим/сульфаметоксазола или других сульфаниламидных препаратов.

Третью группу больных составляют пациенты с острым началом пневмонии и диффузными альвеолярными инфильтратами, а также с диареей, головокружением, обмороками, поражением печени. Большая вероятность инвазии легионеллами. При этом препаратами первого ряда являются макролиды или фторхинолоны.

У пациента, имеющего аналогичную клиническую картину, а также уртикарии и зуд, эозинофилию, находившегося ранее в эндемических зонах, можно с большой вероятностью предположить гельминтную инвазию, вызванную *Strongyloides stercorales*. При данной инфекции высокая эффективность отмечается при внутривенном использовании тиабендазола в дозе 25 мг/кг/сут в течение 15 дней.

Четвертую группу больных составляют пациенты с Т-клеточным иммунодефицитом, подострым началом пневмонии, диспноэ и гипоксией, интерстициальным инфильтратом, у которых выделяют *Pneumocystis carini*. У этих больных не обязательно наличие ВИЧ-инфекции. Такие больные подлежат лечению триметоприм/сульфаметоксазолом в дозе 20–100 мг/кг/сут в первые 4 дня внутривенно, а затем внутрь (табл. 14.86).

Таблица 14.86

Лечение пневмонии при СПИДе

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>P. carinii</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. tuberculosis</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Histoplasma</i> и др.	Ко-тримоксазол + ампициллин + итраконазол, флуконазол	Пентамидин + цефалоспорины II–III поколения, ампициллин/ клавуланат, ампициллин

Интерстициальная пневмония в сочетании с поражением кожи и слизистых оболочек может быть вызвана вирусом герпеса (простого или varicella-zoster). В этих случаях выраженный эффект дает применение ацикловира.

У больных с трансплантированными органами и тканями (особенно костного мозга) или со СПИДом имеется высокий риск заболеть ЦМВ-пневмонией. В данной клинической ситуации

принципиально важно отличить ЦМВ-пневмонию от пневмоцистного поражения, чему помогает анализ жидкости при бронхоальвеолярном лаваже. Эффективность ганцикловира при ЦМВ-пневмонии у разных больных различна. У больных СПИДом она выше (60–80%), чем у пациентов с трансплантированным костным мозгом (10–40%), что, вероятно, связано с генезом ЦМВ-пневмонии как иммуномедиаторного заболевания. Дополнительное применение специфического иммуноглобулина повышает выживаемость больных с ЦМВ-пневмонией.

У больных с трансплантированными органами или костным мозгом интерстициальную пневмонию нередко вызывает *Toxoplasma gondii*. При такого рода пневмонии оказывает эффект комбинация пириметамина с сульфадиазином.

14.5.5. Инфекции мочевых путей

Клинические проявления ИМП могут быть различными — от легкого цистита до угрожающего жизни сепсиса. Их возникновению способствуют предшествующие анатомические изменения: стриктуры, камни в мочевых путях, наличие остаточной мочи. Выявление этих изменений требует нередко специального исследования и, при возможности, хирургического лечения. Затруднительно лечение при инфекционном поражении одной почки, так как препарат выделяется преимущественно здоровой почкой.

При выборе антибактериального препарата у больных с острыми и хроническими поражениями мочевых путей огромное значение имеют знания о возбудителе заболевания. Различают неосложненные инфекции мочевыводящей системы, при которых в 80% случаев выделяется *E. coli*, реже — клебсиелла, протей и другие бактерии. В этих случаях препаратами первого ряда являются фторхинолоны и ко-тримоксазол. При осложненной инфекции (беременность, урологические заболевания и аномалии мочевых путей), нередко ассоциирующейся с госпитальной флорой, катетеризацией мочевого пузыря и другими эндоскопическими процедурами, заболевание вызывают клебсиеллы, протей, энтеробактер, энтерококки, синегнойная палочка.

Среди других препаратов, потенциально используемых при ИМП, необходимо отметить

цефалоспорины, в том числе пероральные, ингибиторзащищенные пенициллины, фосфомицин, нитрофурантоин.

ИМП могут быть классифицированы по их локализации: пиелонефрит, цистит, простатит, уретрит, эпидидимит и орхит. Однако различные отделы мочеполового тракта в той или иной степени связаны друг с другом. В связи с этим бактерии, колонизирующие один отдел, также могут присутствовать в любой другой части системы. С практической и клинической точки зрения ИМП и инфекции мужской половой системы классифицируют по ведущим клиническим проявлениям:

- неосложненные инфекции нижних отделов мочевыводящих путей (цистит);
- неосложненный пиелонефрит;
- осложненные ИМП с/без пиелонефрита;
- уросепсис;
- уретрит;
- особые формы: простатит, эпидидимит, орхит.

Клинические проявления и лечение различных ИМП может зависеть от возраста и общего состояния пациента, также должны учитываться и особые группы пациентов (пожилые, пациенты с сопутствующими заболеваниями, иммунокомпromетированные пациенты).

Неосложненные инфекции мочевых путей у взрослых. Острые неосложненные ИМП у взрослых включают эпизоды острого цистита и острого пиелонефрита у практически здоровых взрослых. Такие ИМП чаще всего наблюдаются у женщин с отсутствием других известных факторов, которые повышают риск развития осложнений или неэффективности лечения.

Спектр возбудителей неосложненных инфекций верхних и нижних отделов мочевых путей сходен, при этом *E. coli* является причинным патогеном приблизительно в 70–95 % случаев, *Staphylococcus saprophyticus* — в 5–10 %. Более редко выделяются другие энтеробактерии, такие как *Proteus mirabilis* и *Klebsiella spp.* (IIb).

Острый неосложненный цистит у небеременных женщин в пременопаузе. Помимо физикального обследования для постановки диагноза рекомендуется проведение анализа мочи (например, при помощи тест-полосок) с определением количества лейкоцитов, эритро-

цитов и нитритов (категория В). Выделение из мочи уропатогенного микроорганизма в концентрации 10^3 КОЕ/мл и более считается клинически значимой бактериурией.

Короткие курсы антибиотиков характеризуются высокой эффективностью и являются предпочтительными благодаря тому, что обеспечивают более высокую комплаентность лечения, имеют низкую стоимость и более низкую частоту нежелательных реакций. Терапия одной дозой антибиотика (за некоторым исключением) в целом менее эффективна, чем тот же препарат, назначенный более длительным курсом. Однако при использовании большинства подходящих антибиотиков терапия более 3 дней обычно не дает дополнительных преимуществ, но повышает риск развития нежелательных явлений.

Триметоприм или триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) можно рекомендовать в качестве препаратов первого ряда для эмпирической терапии только в тех регионах, где уровень резистентности уропатогенов к триметоприму составляет менее 20 %. В остальных случаях в качестве альтернативных пероральных препаратов для эмпирической терапии рекомендуются фторхинолоны, фосфомицина триметамол и нитрофурантоин (табл. 14.87). Однако следует отметить, что в некоторых регионах наблюдается также рост резистентности *E. coli* к фторхинолонам.

Острый неосложненный пиелонефрит у небеременных женщин в пременопаузе (табл. 14.88)

Симптомами, позволяющими заподозрить острый пиелонефрит, являются боль во фланках, тошнота и рвота, лихорадка (температура тела более 38 °С) или болезненность при пальпации в области реберно-позвоночного угла. Пиелонефрит может протекать без признаков цистита, таких как дизурия и учащенное мочеиспускание. Помимо физикального обследования для постановки диагноза рекомендуется проведение анализа мочи (например, при помощи тест-полосок) с определением количества лейкоцитов, эритроцитов и нитритов. Выделение из мочи уропатогенного микроорганизма в концентрации 10^4 КОЕ/мл и более может считаться клинически значимой бактериурией.

Таблица 14.87

Рекомендуемые режимы антимикробной терапии при остром неосложненном бактериальном цистите у взрослых небеременных женщин в пременопаузе

Препарат	Доза	Длительность
Цефподоксим	По 100 мг 2 раза в сутки	3 дня
Ципрофлоксацин*	По 250 мг 2 раза в сутки	3 дня
Ципро XR*	500 мг 1 раз в сутки	3 дня
Фосфомицина трометамол	3 г однократно	1 день
Левифлоксацин*	250 мг 1 раз в сутки	3 дня
Нитрофурантоин	По 50–100 мг 3 раза в сутки	5–7 дней
	По 100 мг SR 2 раза в сутки	
Норфлоксацин*	По 400 мг 2 раза в сутки	3 дня
Офлоксацин*	По 200 мг 2 раза в сутки	3 дня
Пивмециллинам	По 200 мг 2 раза в сутки	7 дней
Триметоприм*	По 200 мг 2 раза в сутки	5–7 дней
Ко-тримоксазол*	160/800 мг 2 раза в сутки	3 дня

Примечание: ципро XR — ципрофлоксацин с замедленным высвобождением; SR — форма с замедленным высвобождением.

* Частота резистентности *E. coli* в разных странах Европы существенно различается. Эти препараты рекомендованы для эмпирической терапии только в тех регионах, где резистентность *E. coli* менее 10–20 %.

Таблица 14.88

Режимы пероральной терапии острого неосложненного пиелонефрита у взрослых небеременных женщин в пременопаузе

Препарат	Доза	Длительность
Ципрофлоксацин	По 500 мг 2 раза в сутки	7 дней
Ципро XR	1000 мг 1 раз в сутки	7–10 дней
Цефподоксим проксетил	По 200 мг 2 раза в сутки	10 дней
Левифлоксацин	250 мг 1 раз в сутки	10 дней
Ломефлоксацин	400 мг 1 раз в сутки	10 дней
Ко-тримоксазол	По 160/800 мг 2 раза в сутки	14 дней

Для исключения обструкции мочевых путей или мочекаменной болезни следует провести УЗИ. При сохранении у пациента лихорадки более 72 ч от начала терапии для исключения осложняющих факторов (например, уролитиаза, абсцесса почки или перинефрального абсцесса) следует провести дополнительные исследования, такие как спиральная КТ без контрастирования, экскреторная урография или сканирование с димеркаптоянтарной кислотой.

При пиелонефрите легкой степени в качестве первой линии терапии в регионах с сохраняющейся низкой частотой резистентности *E. coli* к фторхинолонам (< 10 %) рекомендуются

пероральные фторхинолоны в течение 7 дней. В случае обнаружения грамположительного микроорганизма при микроскопии окрашенного по Граму мазка может быть рекомендована терапия ингибиторзащищенными аминопенициллинами. В более тяжелых случаях острого неосложненного пиелонефрита показана госпитализация пациента и парентеральная терапия фторхинолонами (ципрофлоксацин или левифлоксацин), цефалоспорины III поколения или ингибиторзащищенными амино/ациламинопенициллинами в зависимости от состояния пациента и с учетом локальных данных по чувствительности возбудителя к антибиотикам. При улучшении

состояния пациента можно перейти на пероральную терапию фторхинолоном или триметоприм/сульфаметоксазолом (если чувствителен возбудитель инфекции) для завершения одно- или двухнедельного курса лечения соответственно. В регионах с наблюдающимся ростом резистентности *E. coli* к фторхинолонам, а также у пациентов, имеющих к ним противопоказания (например, беременность, лактация, подростковый возраст), рекомендуются пероральные цефалоспорины II или III поколения.

При отсутствии симптомов заболевания культуральное исследование мочи после лечения не показано; для последующего наблюдения достаточно обычного анализа мочи с помощью тест-полосок. У женщин с рецидивом симптомов пиелонефрита в течение 2 нед. после лечения необходимо провести повторное культуральное исследование мочи с определением чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам и дополнительные исследования для исключения структурных нарушений со стороны мочевых путей.

Рецидивирующие неосложненные ИМП у женщин. Рецидивирующие ИМП — распространенное заболевание среди молодых здоровых женщин даже при отсутствии у них анатомических и функциональных нарушений со стороны мочевых путей. Рекомендуются следующие режимы антибиотикопрофилактики рецидивирующих ИМП (табл. 14.89):

- длительный прием антибиотиков в низкой дозе на ночь;
- профилактика после полового контакта (для женщин с эпизодами инфекций после полового контакта);
- самостоятельно начатая пациентом терапия при развитии рецидива ИМП также может быть рекомендована хорошо информированным женщинам молодого возраста.

Альтернативные методы профилактики включают в себя иммунотерапию, терапию пробиотиками, подкисление мочи и употребление клюквенного сока. Эти мероприятия считаются не такими эффективными, как антибиотикопрофилактика, хотя прямые сравнительные исследования в этой области не проводились.

Таблица 14.89

Рекомендации по антибиотикопрофилактике рецидивирующих неосложненных инфекций мочевых путей у женщин (I, категория A)

Препарат (прием на ночь)	Доза
<i>Стандартный режим</i>	
Нитрофурантоин	50 мг/сут (98)
Макрокристаллический нитрофурантоин	100 мг/сут (101, 106)
Ко-тримоксазол	40/200 мг/сут (97) или 3 раза в неделю (110)
Триметоприм	100 мг/сут (103)
Фосфомицина трометамол	3 г/10 дней (109)
<i>«Прорывные» инфекции</i>	
Ципрофлоксацин	125 мг/сут (105)
Норфлоксацин	200–400 мг/сут (101, 111)
Пефлоксацин	800 мг/нед. (104)
<i>Во время беременности</i>	
Цефалексин	125 мг/сут (99)
Цефаклор	250 мг/сут (100)

ИМП у беременных. ИМП во время беременности развиваются достаточно часто. У большинства женщин бактериурия наблюдается еще до беременности, в то время как у 20–40% женщин с бессимптомной бактериурией во время беременности может развиваться пиелонефрит. Лечение бессимптомной бактериурии снижает риск развития пиелонефрита.

При остром пиелонефрите рекомендуются цефалоспорины II или III поколения, аминогликозиды или ингибиторзащищенные аминопенициллины. В I триместре беременности противопоказаны хинолоны, тетрациклины и триметоприм, тогда как сульфаниламиды нельзя применять в последнем триместре. При сохраняющейся лихорадке и расширении верхних отделов мочевых путей может быть показана установка стента в мочеточник и должен быть рассмотрен вопрос о проведении антибиотикопрофилактики вплоть до родов.

ИМП у женщин в постменопаузе. При остром цистите тактика антимикробной терапии у женщин в постменопаузе сходна с таковой у женщин в пременопаузе. Тем не менее терапия короткими курсами антибиотиков у женщин в постменопаузе не так хорошо изучена, как

у женщин молодого возраста. При рецидивирующих ИМП для исключения опухолей, обструкции мочевых путей, слабости детрузора или инфекций половой системы необходимо гинекологическое и урологическое обследование.

У женщин в постменопаузе с рецидивирующими ИМП интравагинальное применение эстриола способно значительно снижать частоту рецидивов. Остальным пациенткам в дополнение к гормональной терапии следует рекомендовать профилактический прием антибиотиков.

При остром пиелонефрите рекомендации по лечению являются такими же, как и для небеременных женщин в пременопаузе.

Острые неосложненные ИМП у молодых мужчин. Лишь небольшое число мужчин в возрасте от 15 до 50 лет страдает острыми неосложненными ИМП. Эти мужчины должны получать антибиотики в течение как минимум 7 дней. У большинства мужчин с ИМП, сопровождающейся лихорадкой, имеется сопутствующая инфекция предстательной железы, о чем свидетельствует транзиторное повышение уровня простатического специфического антигена в сыворотке крови и увеличение объема простаты. У подростков и мужчин с ИМП, сопровождающейся лихорадкой, с пиелонефритом, рецидивирующими инфекциями или с подозрением на наличие осложняющих факторов должно обязательно проводиться урологическое обследование. Минимальная рекомендуемая продолжительность лечения составляет 2 нед. и предпочтительно фторхинолонами, учитывая частое вовлечение в патологический процесс предстательной железы.

Бессимптомная бактериурия является распространенным состоянием. У пациентов со структурными или функциональными нарушениями мочеполового тракта может наблюдаться очень высокая распространенность бактериурии, но даже и у здоровых лиц из мочи часто выделяются микроорганизмы. Бессимптомная бактериурия редко приводит к неблагоприятным последствиям. Скрининг или лечение бессимптомной бактериурии не рекомендуется проводить в следующих группах:

- небеременные женщины в пременопаузе;
- женщины с сахарным диабетом;

- лица старческого возраста, проживающие дома;
- пожилые лица, проживающие в домах престарелых;
- лица с поражением спинного мозга;
- пациенты с постоянным мочевым катетером.

Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии рекомендуется проводить только у определенных групп пациентов, для которых были доказаны преимущества такого скрининга и лечения: беременные женщины; перед проведением трансуретральной резекции предстательной железы и другими травматичными урологическими вмешательствами. Антибактериальная терапия должна быть начата до проведения процедуры.

Инфекции мочевых путей у детей. ИМП являются распространенным заболеванием у детей, причем частота развития их лишь немногим ниже частоты инфекций верхних дыхательных путей и кишечных инфекций.

Заболеваемость ИМП у детей зависит от пола и возраста. На первом году жизни, преимущественно в первые 3 мес., ИМП чаще развиваются у мальчиков (3,7%), чем у девочек (2%); в дальнейшем эти показатели меняются и составляют 3% у девочек и 1,1% у мальчиков. ИМП являются самой частой причиной лихорадки неясного генеза у мальчиков в возрасте до 3 лет. Клинические проявления ИМП у грудных детей и детей раннего возраста могут варьировать от лихорадки до симптомов со стороны ЖКТ, а также верхних и нижних отделов мочевых путей.

Обследование детей с ИМП необходимо проводить после двух эпизодов у девочек и одного эпизода у мальчиков. Целью обследования является исключение необычной обструкции мочевых путей, пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) и функциональных нарушений мочеиспускания, например при неврологических расстройствах.

Склерозирование почки вследствие хронического пиелонефрита у детей развивается очень рано вследствие комбинации ИМП, внутрипочечного рефлюкса и ПМР. Иногда склерозирование почки начинается еще внутриутробно и об-

условлено ее дисплазией. Несмотря на редкость этого состояния, склерозирование почки приводит к тяжелым отдаленным последствиям, таким как артериальная гипертензия и ХПН.

При выявлении ПМР показан длительный профилактический прием антибиотиков. Хирургическая реимплантация или эндоскопическое лечение являются терапией резерва для небольшого числа детей с «прорывной» инфекцией.

При лечении ИМП у детей не рекомендуется применять короткие курсы терапии, поэтому лечение обычно продолжается 5–7 дней и более. В тяжелых случаях, сопровождающихся рвотой и дегидратацией, показаны госпитализация ребенка и проведение стартовой парентеральной антибактериальной терапии.

Дозы для терапии ИМП у детей представлены в табл. 14.90.

ИМП у пациентов с почечной недостаточностью, после трансплантации почки, с сахарным диабетом и иммуносупрессией

Острые эффекты ИМП на почки. При остром пиелонефрите в почках могут развиваться выраженные изменения с локальным снижением перфузии, выявляемым при визуализации,

и соответствующей дисфункцией почечных канальцев. Тем не менее, если у взрослого человека до развития пиелонефрита отсутствовали патологические изменения в почках, то хроническое повреждение почек маловероятно. В настоящее время отсутствуют доказательства того, что более длительное или интенсивное лечение антибиотиками способно сократить продолжительность эпизода острого пиелонефрита или предотвратить развитие осложнений.

При сахарном диабете присоединяющаяся инфекция может способствовать развитию гнойного процесса в почке с образованием внутрпочечного перинефрального абсцесса, эмфизематозного пиелонефрита и (очень редко) специфической формы инфекционной интерстициальной нефропатии. Папиллярный некроз является наиболее распространенным последствием пиелонефрита у пациентов с сахарным диабетом. Женщины, страдающие сахарным диабетом, более предрасположены к развитию бессимптомной бактериурии, чем мужчины, но как у мужчин, так и у женщин с диабетом вероятность прогрессирования бактериурии в клинически манифестный пиелонефрит намного выше,

Таблица 14.90

Дозы антибиотиков у детей в возрасте от 3 мес. до 12 лет

Препарат	Способ применения	Возраст	Суточная доза, мг/кг	Кратность приема/введения
Ампициллин	В/в	3–12 мес.	100–300	3
		1–12 лет	60–150 (300)	3
Амоксициллин	Внутрь	3 мес. — 12 лет	50–100	2–3
Амоксициллин/клавуланат	В/в	3 мес. — 12 лет	60–100	3
	Внутрь	3 мес. — 12 лет	37,5–75	2–3
Цефалексин: – лечение – профилактика	Внутрь	3 мес. — 12 лет	50–100	3
	Внутрь	1–12 лет	10	1–2
Цефаклор: – лечение – профилактика	Внутрь	3 мес. — 12 лет	50–100	3
	Внутрь	1–12 лет	10	1–2
Цефиксим	Внутрь	3 мес. — 12 лет	8–12	1–2
Цефтриаксон	В/в	3 мес. — 12 лет	50–100	1
Гентамицин	В/в	3–12 мес.	5–7,5	1–3
		1–2 лет	5	1–3
Нитрофурантоин: – лечение – профилактика	Внутрь	1–12 лет	3–5	2
	Внутрь	1–12 лет	1	1–2

чем у здоровых лиц. Факторы риска развития бессимптомной бактериурии при сахарном диабете типов 1 и 2 различаются.

Остается спорным тот факт, что пациенты с диабетом предрасположены к быстрому прогрессированию инфекции паренхимы. Тем не менее не следует пытаться устранить бессимптомную бактериурию только для того, чтобы предотвратить развитие осложнений, особенно острого пиелонефрита.

Хроническое заболевание почек и ИМП.

Существует ряд потенциально важных факторов, предрасполагающих к развитию инфекции у пациентов с уремией, включая утрату некоторых защитных механизмов мочевыделительной системы и выраженность иммуносупрессии. Обычно, но не обязательно поликистозная болезнь почек взрослых, ПМР и терминальная стадия обструктивной уропатии являются очагами инфекции или облегчают ее восходящее распространение. Очевидно, что тяжелые ИМП, сопровождающиеся бактериемией, могут ускорять прогрессирование почечной недостаточности. В то же время нет убедительных доказательств того, что интенсивное лечение инфекций более легкой степени или их профилактика способны замедлить прогрессирование нарушений функции почек, если они уже существуют.

У пациентов с ПМР и ИМП в терминальной стадии ХПН двусторонняя нефроуретерэктомия должна проводиться только как «терапия спасения».

Поликистозная болезнь почек взрослых.

У пациентов с острым пиелонефритом и инфицированными кистами (проявляются в виде рецидивирующей бактериемии или локального сепсиса) требуются длительные курсы системных фторхинолонов в высоких дозах с последующим переходом на профилактический прием антибиотиков. Двусторонняя нефрэктомия должна проводиться только как «терапия спасения».

Мочекаменная болезнь и ИМП. Лечение аналогично таковому пациентов без поражения почек, т. е. по возможности удаление камней и минимизация антибактериальной терапии при невозможности удалить камни. Нефрэктомия

должна проводиться только как «терапия спасения», поскольку даже остаточная функция почек может быть жизненно важной.

Обструкция и ИМП. Как и во всех других ситуациях, сочетание обструкции мочевых путей и инфекции является опасным и требует интенсивного лечения. Обструкция может быть скрытой, поэтому для ее выявления могут потребоваться специальные диагностические тесты, например видеоуродинамическое исследование и измерение давления потока мочи в верхних отделах мочевых путей.

ИМП у пациентов после трансплантации почек и пациентов с иммуносупрессией.

У пациентов, нуждающихся в трансплантации почек, необходимость в коррекции уропатии и удалении возможного очага инфекции в критически пораженной почке является еще более актуальной. Даже в таких случаях результаты нефрэктомии, выполненной по поводу склеротических изменений в почке или гидронефроза, могут оказаться разочаровывающими.

Имуносупрессия имеет второстепенное значение, хотя при выраженной степени она будет способствовать, по меньшей мере, персистенции бактериурии, которая может стать клинически манифестной. В контексте трансплантации почек ИМП представляет собой очень распространенное явление, но иммуносупрессия — лишь один из многих факторов, которые преимущественно характеризуются как хирургические.

ВИЧ-инфекция сопровождается острым и хроническим поражением почек, возможно, благодаря механизмам тромботической микроангиопатии и иммунно-опосредованного гломерулонефрита. ГКС, ИАПФ и высокоактивная антиретровирусная терапия способны замедлять прогрессирование поражения почек до терминальной стадии.

Антибактериальная терапия ИМП при почечной недостаточности и у пациентов после трансплантации почек. Принципы антимикробной терапии ИМП при нарушенной функции почек, у пациентов на гемодиализе и после трансплантации почек в обобщенном виде представлены ниже.

Применение антибиотиков при ИМП у пациентов с нарушенной функцией почек

- Большинство антибиотиков имеют широкий терапевтический диапазон. Коррекция дозы не требуется при скорости клубочковой фильтрации более 20 мл/мин, за исключением нефротоксичных антибиотиков, например аминогликозидов.
- Препараты, которые выводятся при диализе, следует применять после завершения диализа.
- Комбинация петлевых диуретиков (например, фуросемида) и цефалоспоринов является нефротоксичной.
- Нитрофурантоин и тетрациклины (кроме доксициклина) противопоказаны.

Таблица 14.91

Степень выведения антибиотиков при гемодиализе

Диализируемые	Частично диализируемые	Не диализируемые
Амоксициллин/ ампициллин	Фторхинолоны*	Амфотерицин
Карбенициллин	Ко-тримоксазол	Оксациллин
Цефалоспорины*	Эритромицин	Тейкопланин
Аминогликозиды*	Ванкомицин	
Триметоприм		
Метронидазол		
Азтреонам*		
Флуконазол*		

* Препараты, которые выводятся при перитонеальном диализе.

Лечение туберкулеза при почечной недостаточности

- Рифампицин и изониазид не выводятся при диализе. Применять пиридоксин.
- Этамбутол не выводится при диализе. Снижать дозу при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.
- Избегать одновременного применения рифампицина с циклоспорином.

Рекомендации по профилактике и лечению ИМП у пациентов после трансплантации почек

- Лечение инфекции у реципиента до трансплантации.
- Культуральное исследование образца донорской ткани и перфузионного раствора.
- Периоперационная антибиотикопрофилактика.
- Ко-тримоксазол в низкой дозе в течение 6 мес. (Ib, категория A).
- Эмпирическая терапия явной инфекции (хинолоны, ко-тримоксазол в течение 10–14 дней).

Осложненные ИМП, обусловленные патологией мочевых путей. Осложненная ИМП — это инфекция, возникающая на фоне структурных или функциональных нарушений мочевых путей либо на фоне сопутствующих заболеваний, влияющих на защитные механизмы макроорганизма и повышающих риск развития инфекции или неэффективности лечения.

Осложненные ИМП могут вызываться широким спектром микроорганизмов. Этот спектр намного больше, чем при неосложненных ИМП, при этом имеется более высокая вероятность того, что возбудители будут резистентны к антибиотикам, особенно при осложненной ИМП, связанной с лечением.

Ведущими возбудителями осложненных ИМП являются энтеробактерии, среди которых первое место занимает *E. coli*. Однако грам-отрицательные неферментирующие бактерии (например, *Pseudomonas aeruginosa*) и грамположительные кокки (например, стафилококки и энтерококки) также могут играть важную роль в развитии этих инфекций в зависимости от сопутствующих условий.

Тактика лечения осложненных ИМП зависит от степени тяжести заболевания. Лечение состоит из трех основных направлений: устранение урологических нарушений, антимикробная терапия и, при необходимости, поддерживающая терапия. Пациенты с осложненными ИМП часто нуждаются в госпитализации. Для того чтобы избежать появления резистентных штаммов, терапия, по возможности, должна проводиться на основании результатов культурального исследования мочи.

При необходимости проведения эмпирической терапии спектр активности выбранно-

го антибиотика должен охватывать наиболее вероятных возбудителей. Рекомендуемыми препаратами являются фторхинолоны с преимущественным выведением почками, ингибиторзащищенные аминопенициллины, цефалоспорины II или III группы или, при необходимости проведения парентеральной терапии, аминогликозиды.

При неэффективности стартовой терапии или в случае клинически тяжелой инфекции следует выбрать антибиотик с более широким спектром, который будет также активен и в отношении *Pseudomonas spp.*, например фторхинолон (если не использовался для стартовой терапии), ингибиторзащищенный ациламинопенициллин (пиперациллин), цефалоспорин III группы или карбапенем с/без аминогликозида.

Продолжительность лечения обычно составляет 7–14 дней, но иногда может быть увеличена до 21 дня.

Добиться полного излечения без рецидивов инфекции обычно невозможно до тех пор, пока не будут полностью устранены предрасполагающие факторы. Культуральное исследование мочи следует проводить через 5–9 дней после завершения терапии и затем еще через 4–6 нед.

Факторы, обуславливающие осложненные ИМП

- Наличие постоянного катетера, стента или фиксатора (уретрального, мочеточникового, почечного) или периодическая катетеризация мочевого пузыря.
- Объем остаточной мочи более 100 мл.
- Обструктивная уропатия любой этиологии, например инфравезикальная обструкция (включая нейрогенный мочевой пузырь), камни и опухоли.
- ПМР или другие функциональные нарушения.
- Реконструктивные операции на мочевых путях с использованием сегмента подвздошной кишки или созданием кондуита.
- Химические или лучевые повреждения уроэпителия.
- Пери- и послеоперационные ИМП.
- Почечная недостаточность и трансплантация почек, сахарный диабет и иммунодефициты.

Режимы эмпирической антимикробной терапии

Антибиотики, рекомендуемые для стартовой эмпирической терапии

- Фторхинолон.
- Ингибиторзащищенный аминопенициллин.
- Цефалоспорин II или IIIa группы.
- Аминогликозид.

Антибиотики, рекомендуемые для эмпирической терапии при неэффективности стартовой терапии или при тяжелых инфекциях

- Фторхинолон (если не использовался для стартовой терапии).
- Ингибиторзащищенный уреидопенициллин (пиперациллин).
- Цефалоспорин IIIb группы.
- Карбапенем.
- Комбинированная терапия:
 - аминогликозид + ингибитор β -лактамаз;
 - аминогликозид + фторхинолон.

Антибиотики, не рекомендуемые для эмпирической терапии

- Аминопенициллины (амоксциллин, ампициллин).
- Ко-тримоксазол (только при доказанной чувствительности к нему возбудителя).
- Фосфомицина трометамол.

Уросепсис. Диагноз уросепсиса следует устанавливать как можно раньше, особенно у пациентов с осложненными ИМП. Синдром системного воспалительного ответа (лихорадка или гипотермия, лейкоцитоз или лейкопения, тахикардия, тахипноэ) считается первым событием в каскаде полиорганного поражения. При развитии тяжелого сепсиса или септического шока летальность резко возрастает, хотя прогноз при уросепсисе в целом лучше, чем при сепсисе с очагами инфекции другой локализации.

Лечение уросепсиса состоит из адекватных мероприятий по поддержанию жизни, своевременной и соответствующей антибиотикотерапии, дополнительной терапии (например, симпатомиметики, гидрокортизон, контроль гликемии, рекомбинантный активированный протеин С) и оптимального лечения нарушений мочевых путей. Устранение любой обструкции мочевых путей при ее наличии является необходимым первоочередным лечебным мероприятием.

Урологам рекомендуется лечить пациентов с уросепсисом совместно с реаниматологами и специалистами по инфекциям.

Уросепсис может быть следствием как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций. В большинстве случаев развития нозокомиального уросепсиса можно избежать путем проведения стандартных мероприятий по инфекционному контролю в стационаре, таких как сокращение длительности госпитализации, как можно более раннее удаление постоянных уретральных катетеров, стремление избегать неоправданных катетеризаций, правильное использование закрытых дренажных систем и ежедневное соблюдение правил асептики для предупреждения перекрестного инфицирования.

14.5.6. Инфекции системы пищеварения

Инфекции желудка

Основным возбудителем инфекций желудка является *H. pylori*, который колонизирует слизистую оболочку желудка у значительной части взрослого населения. К настоящему времени убедительно показано, что эрадикация *H. pylori* из слизистой оболочки желудка не только приводит к ускорению заживления язвы, но и предотвращает ее рецидив.

Несмотря на чувствительность *H. pylori in vitro* ко многим препаратам, в клинике при проведении монотерапии всеми известными препаратами удается получить лишь невысокий процент эрадикации возбудителя, что вызвало необходимость разработки схем комбинированной терапии.

Различают терапию первой и второй линий.

В терапию первой линии входят три компонента:

- ИПП¹ или висмута цитрат;
- кларитромицин;
- амоксициллин или метронидазол.

В случае неуспеха терапии первой линии, назначают терапию второй линии, в которую входят четыре компонента:

- ИПП;

- препарат висмута (субцитрат или субсалицилат);
- метронидазол;
- тетрациклин.

Инфекции кишечника

Острая диарея. Этиологическими агентами диареи могут быть бактерии, вирусы и простейшие. Этиология, патогенез и клинико-лабораторная картина диареи в значительной степени связаны между собой, что позволяет со значительной долей вероятности обосновывать эмпирическую терапию до выявления этиологии микробиологическими методами.

Водянистая диарея. Непосредственной причиной диареи, вызываемой *V. cholerae*, энтеротоксигенными и энтеропатогенными *E. coli*, а также некоторыми сальмонеллами, является продукция микроорганизмами энтеротоксинов, вызывающих выход электролитов и жидкости в просвет кишечника. Перечисленные микроорганизмы способны к адгезии к кишечному эпителию, пролиферации и токсинообразованию в кишечнике, однако для них нехарактерны инвазия и цитотоксические эффекты в отношении кишечного эпителия. *B. cereus*, *C. perfringens* и *S. aureus* вызывают диарею в результате продукции различных по свойствам токсинов. Токсинообразование происходит в ходе пролиферации микроорганизмов в контаминированных пищевых продуктах, в то время как пролиферация микроорганизмов в кишечнике не имеет существенного значения. Вирусы и *G. lamblia* поражают проксимальные отделы тонкого кишечника, не вызывая выраженного местного воспаления.

Кровянистая диарея (дизентериеподобный синдром). Возбудителями диареи, сопровождающейся поражением слизистой оболочки толстого и дистального отдела тонкого кишечника, являются *Shigella spp.*, энтероинвазивные *E. coli*, *V. parahaemolyticus* и некоторые сальмонеллы (чаще *S. enteritidis*). Отдельного упоминания заслуживают штаммы энтерогеморрагической *E. coli* (серотип O157:H7, реже других серотипов), продуцирующие токсин, сходный с токсином Шиги, и вызывающие кроме геморрагического колита гемолитико-уремический синдром. Поражения кишечника, вызываемые

¹ ИПП — ингибиторы протонной помпы: омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол.

Y. enterocolitica и *C. jejuni*, связаны, в основном, с инвазивными свойствами этих микроорганизмов. *C. difficile* вызывает заболевания различной степени тяжести от сравнительно легких антибиотик-ассоциированных диарей до угрожающего жизни псевдомембранозного колита. Псевдомембранозный колит вызывают штаммы микроорганизма, продуцирующие цитотоксины. Из простейших наиболее частым возбудителем диареи с выраженными признаками воспаления является *E. histolytica* (амебная дизентерия).

«Диарея путешественников». Под «диареей путешественников» понимают три случая неоформленного стула в сутки и более при перемещении места постоянного жительства. Возбудителя-

ми «диареи путешественников» могут быть все известные кишечные патогены в зависимости от их преваляирования в отдельных географических регионах. Так, например, у лиц, побывавших в России, часто описывают легкую водянистую диарею, вызываемую *C. parvum*.

Подходы к терапии инфекционной диареи представлены в табл. 14.92.

Острый холецистит

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон или цефоперазон) + метронидазол; цефоперазон/сульбактам.

Альтернативные препараты: ампициллин + аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин

Таблица 14.92

Препараты выбора для лечения диареи известной этиологии

Возбудитель	Взрослые
<i>Shigella spp.</i> , этероинвазивные <i>E. coli</i> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Plesiomonas spp.</i>	Фторхинолоны Норфлоксацин по 0,4 г каждые 12 ч в течение 3–5 дней Ципрофлоксацин по 0,5 г каждые 12 ч в течение 3–5 дней Офлоксацин по 0,2 г каждые 12 ч в течение 3–5 дней Ко-тримоксазол по 0,96 г каждые 12 ч
<i>Salmonella spp.</i>	При легких формах водянистой диареи антибиотики не показаны При тяжелых формах и у пациентов с сопутствующими заболеваниями — фторхинолоны (внутрь или парентерально) Норфлоксацин по 0,4 г каждые 12 ч в течение 5–7 дней Ципрофлоксацин по 0,5 г каждые 12 ч в течение 5–7 дней Офлоксацин по 0,2 г каждые 12 ч в течение 5–7 дней Цефтриаксон по 1–2 г каждые 24 ч в течение 5–7 дней
<i>S. typhi</i> <i>S. paratyphi</i> A, B, C	Ципрофлоксацин по 0,5 г каждые 12 ч в течение 10 дней Цефтриаксон по 2 г каждые 24 ч в течение 10 дней
<i>Campylobacter spp.</i>	Эритромицин по 0,5 г каждые 6 ч в течение 5 дней Фторхинолоны Норфлоксацин по 0,4 г каждые 12 ч в течение 5–7 дней Ципрофлоксацин по 0,5 г каждые 12 ч в течение 5–7 дней Офлоксацин по 0,2 г каждые 12 ч в течение 5–7 дней
<i>V. cholerae</i>	Ципрофлоксацин 1 г однократно Норфлоксацин по 0,4 г каждые 12 ч в течение 3 дней Доксициклин внутрь 0,3 г однократно
<i>V. parahaemolyticus</i>	Эффективность антибиотиков не доказана, возможно применение тетрациклинов, фторхинолонов
<i>E. coli</i> O157:H7	Целесообразность антибактериальной терапии не подтверждена, возможно ухудшение состояния
<i>Y. enterocolitica</i>	Ко-тримоксазол по 0,96 г каждые 12 ч Фторхинолоны Норфлоксацин по 0,4 г каждые 12 ч в течение 5 дней Ципрофлоксацин по 0,5 г каждые 12 ч в течение 5 дней Офлоксацин по 0,2 г каждые 12 ч в течение 5 дней Цефтриаксон по 1–2 г каждые 24 ч в течение 5 дней
<i>E. histolytica</i>	Метронидазол 30 мг/кг/сут в 3 приема в течение 8–10 дней
<i>G. lamblia</i>	Метронидазол по 0,25 мг каждые 8 ч в течение 7 дней

или нетилмицин) + метронидазол; цефепим + метронидазол; фторхинолоны внутривенно (ципрофлоксацин, офлоксацин или пефлоксацин) + метронидазол.

Длительность терапии при отсутствии факторов риска и симптомов системной воспалительной реакции — 48–72 ч; при холангите — в зависимости от клинико-лабораторной симптоматики (до регресса признаков воспалительного процесса).

Перитонит

Первичный перитонит

Препараты выбора: цефуроксим + аминогликозиды II–III поколения.

Альтернативные препараты: аминогликозиды II–III поколения + ванкомицин + метронидазол; цефалоспорины III поколения + аминогликозиды II–III поколения + метронидазол; карбапенемы; тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам; цефепим + метронидазол.

При выделении грибов рода *Candida*: флуконазол или амфотерицин В.

Вторичный перитонит

Препараты выбора: ампициллин + аминогликозиды II–III поколения + метронидазол; аминогликозиды II–III поколения + линкозамиды; цефалоспорины III–IV поколения + метронидазол; тикарциллин/клавуланат (или пиперациллин/тазобактам) + аминогликозид; цефоперазон/сульбактам.

Альтернативные препараты: карбапенемы; фторхинолоны + метронидазол.

Послеоперационный перитонит

Препараты выбора: карбапенемы; цефепим + метронидазол; амикацин (или нетилмицин) + метронидазол; тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам; цефоперазон/сульбактам.

Альтернативные препараты: фторхинолоны + метронидазол; тикарциллин/клавуланат (или пиперациллин/тазобактам) + аминогликозиды II–III поколения.

Инфицированные формы панкреонекроза, панкреатогенный абсцесс или перитонит

Препараты выбора: карбапенемы; цефепим + метронидазол.

Альтернативные препараты: фторхинолоны (особенно пефлоксацин) + метронидазол; тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам.

Третичный перитонит

Препараты выбора: карбапенемы; фторхинолоны + аминогликозиды II–III поколения + метронидазол; цефепим + метронидазол; цефоперазон/сульбактам.

Альтернативные препараты: азтреонам + линкозамиды.

При выделении MRS: + гликопептид, линезолид или рифампицин.

Антибиотикотерапию следует продолжать до полного регресса локальной и системной симптоматики воспалительного процесса. В некоторых случаях, в частности при инфицированном панкреонекрозе и его осложнениях, антибиотикотерапия может продолжаться 3–4 нед.

При распространенном перитоните и гнойно-септических осложнениях панкреонекроза (инфицированный панкреонекроз, панкреатогенный абсцесс или перитонит) парентеральное введение антимикробного препарата целесообразно сочетать с пероральной селективной деконтаминацией ЖКТ (см. выше).

Профилактика интраабдоминального кандидоза: при интраабдоминальном кандидозе летальность, несмотря на проведение фунгицидной терапии, может достигать 70%. Факторами риска развития внутрибрюшного и инвазивного кандидоза являются несостоятельность анастомозов ЖКТ и деструктивный панкреатит. При наличии любого из этих факторов имеются основания для профилактического применения флуконазола.

14.5.7. Артриты и остеомиелит

Причиной артрита наиболее часто являются гонококки, золотистый и эпидермальный стафилококки, стрептококки, грамотрицательные бациллы, анаэробы, у детей — *H. influenzae*. Причем отмечается зависимость этиологического фактора от возраста больного (табл. 14.93). Применяют антибиотики в соответствии с чувствительностью выделенных возбудителей (табл. 14.94).

Таблица 14.93

Этиологические причины бактериального артрита, %

Возбудитель	Дети		Взрослые	
	до 5 лет	старше 5 лет	16–50 лет	все возрасты
<i>S. aureus</i>	12	33	15	70
<i>H. influenzae</i>	29	1	—	1
<i>Streptococcus</i>	12	13	5	17
Грамотрицательные бактерии	5	6	—	8
Анаэробы	0	1	—	1
Нейссерии	5	8	75	—
Прочие	2	5	5	0
Неизвестная флора	35	34	5	3

14.5.8. Менингиты

Различают бактериальные, вирусные, грибковые, туберкулезные менингиты и поражение оболочек мозга при blastomax, в том числе и при лейкозах. Антимикробный препарат выбирают исходя из этиологии этого заболевания. Кроме того, учитывают фармакокинетические параметры лекарственного средства, так как ряд препаратов с большей интенсивностью проникает в СМЖ при воспалении, что повышает их эффективность. Хорошо проникают через ГЭБ цефалоспорины III–IV поколения, хлорамфеникол, рифампицин.

У новорожденных наиболее частым возбудителем бактериального менингита являются стрептококки группы В и *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, сальмонеллы. У детей в возрасте от 2 мес. до 10 лет в 40–70 % случаев менингит вызывают *H. influenzae*, в 20 % — *N. meningitidis* и в 10–15 % — пневмококк. Ранее препаратами первого ряда в лечении менингита считались ампициллин и хлорамфеникол (внутривенно), но с появлением штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β-лактамазы и устойчивых к ампициллину и хлорамфениколу, ведущее место стали занимать цефалоспорины III–IV поколения.

Причиной бактериального менингита у взрослых является менингококк (до 50 %), пневмококк (до 20 %), гемофильная палочка (до 15 %). На основании идентификации возбудителя в СМЖ выбирают препарат, который должен хорошо проникать в ликвор. Внутривенное введение препаратов следует комбинировать с их внутривенным применением.

При так называемых госпитальных менингитах или возникших у детей с иммунодефицитом, агаммаглобулинемией, асплениями наиболее частой причиной являются клебсиеллы, кишечная палочка, множественно-резистентные штаммы серрации, энтеробактера, синегнойной палочки. Травматический менингит ассоциируется с золотистым стафилококком, ацинетобактером, синегнойной палочкой. У взрослых препаратами первого ряда являются пенициллин и ампициллин, хотя их вытесняют цефалоспорины.

Цефалоспорины I группы плохо проникают через ГЭБ, их антибактериальная активность против возбудителей менингита низка. Используют цефалоспорины III–IV группы с учетом их бактерицидной активности против бактерий, выделенных из СМЖ, и степени проникновения через ГЭБ.

Ниже приведена концентрация некоторых цефалоспоринов в СМЖ у детей и взрослых (табл. 14.95).

С учетом создания в СМЖ бактерицидных концентраций для многих возбудителей, за исключением синегнойной палочки и ацинетобактера, наибольшей эффективностью по сравнению с ампициллином (амоксикаллином), хлорамфениколом, в том числе в сочетании с аминогликозидами, обладают, по-видимому, цефалоспорины III–IV группы (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим). У больных менингитом, вызванным синегнойной палочкой и ацинетобактером, а также другими множественно-резистентными штаммами госпитальной инфекции, эффективны цефта-

Антибактериальная терапия инфекций костей и суставов

Особенности пациентов и патологии	Основной возбудитель	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
<i>Гематогенный</i>				
Новорожденные	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Стрептококки группы В	Цефазолин, или цефуроксим, или оксациллин ± Гентамицин или амикацин	Имипенем Ванкомицин + цефотаксим, или гентамицин, или амикацин	Дозы см. в гл. 11
Дети до 4 лет	<i>H. influenzae</i> типа b <i>Streptococcus spp.</i> <i>S. aureus</i>	Цефепим в/м, в/в 150 мг/кг/сут в 3 введения Цефотаксим в/м, в/в 150 мг/кг/сут в 4 введения Цефтриаксон в/м, в/в 75 мг/кг/сут в 2 введения Цефуроксим в/м, в/в 100 мг/кг/сут в 3 введения	Амоксициллин/клавуланат Имипенем в/в 60 мг/кг/сут в 4 введения	При иммунизации снижается частота <i>H. influenzae</i> типа b
Дети старше 4 лет	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>H. influenzae</i> типа b	Амоксициллин/клавуланат в/в 90 мг/кг/сут (по амоксициллину/клавуланату) в 3 введения Цефуроксим в/м, в/в 100–150 мг/кг/сут в 3 введения Цефепим в/м, в/в 150 мг/кг/сут в 3 введения (не более 2 г/сут)	Оксациллин в/м, в/в 200–300 мг/кг/сут в 4–6 введений Цефазолин в/м, в/в 100 мг/кг/сут в 2–3 введения Клиндамицин в/м, в/в 25 мг/кг/сут в 3–4 введения Ванкомицин в/в 40–60 мг/кг/сут в 4 введения (не более 2 г) Линезолид в/в 20 мг/кг/сут в 2 введения (не более 0,6 г)	
Взрослые	<i>S. aureus</i>	Оксациллин в/м, в/в по 2–3 г 4 раза в сутки Цефазолин в/м, в/в по 2 г 3 раза в сутки	Клиндамицин в/м, в/в по 0,6 г 3–4 раза в сутки Линкомицин в/м по 1,2 г 2 раза в сутки Ванкомицин в/в по 15 мг/кг 2 раза в сутки Линезолид в/в по 0,6 г 2 раза в сутки Левифлоксацин в/в по 0,5 г 1–2 раза в сутки	
<i>Негематогенный</i>				
Послеоперационный или посттравматический	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i>	Оксациллин в/м, в/в по 2–3 г 4 раза в сутки или цефазолин в/м, в/в по 2 г 3 раза в сутки + Амикацин в/м, в/в 15–20 мг/кг 1 раз в сутки Цефепим в/в по 1–2 г 2 раза в сутки Левифлоксацин в/в по 0,5 г 1–2 раза в сутки	Имипенем в/в по 0,5 г 4 раза в сутки Ципрофлоксацин в/в по 0,6 г 2 раза в сутки + рифампицин в/в по 0,3 г 2 раза в сутки Ванкомицин в/в по 15 мг/кг 2 раза в сутки или линезолид в/в по 0,6 г 2 раза в сутки ± Цефтазидим в/м, в/в по 1–2 г 3 раза в сутки	При хроническом остеомиелите антибактериальная терапия назначается только на основании результатов микробиологического исследования
При сахарном диабете, атеросклерозе сосудов нижних конечностей	<i>Полимикробная:</i> Грамположительные кокки Грамотрицательные палочки + анаэробы	Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3 раза в сутки Цефепим в/в по 1–2 г 2 раза в сутки, или цефтриаксон в/в 1–2 г 1 раз в сутки, или цефотаксим в/в по 2 г 3 раза в сутки + метронидазол в/в по 0,5 г 3 раза в сутки, или клиндамицин в/м, в/в по 0,6 г 3–4 раза в сутки, или линкомицин в/м по 1,2 г 2 раза в сутки	Цефоперазон/сульбактам в/в по 2–3 г 2 раза в сутки Имипенем в/в по 0,5 г 4 раза в сутки Меропенем в/в по 1 г 3 раза в сутки Эртапенем в/в 1 г 1 раз в сутки	

зидим и карбапенемы, в том числе в сочетании с аминогликозидами.

Таблица 14.95

**Концентрация цефалоспоринов
в спинномозговой жидкости при менингите**

Препарат	Доза, мг/кг	Концентрация, мг/л	
		Дети	Взрослые
Цефуросим	75	10–12	НД*
Цефотаксим	20–36	0,0–18	0,8–44
Цефтизоксим	20–35	0,6–17	0,6–30
	25–75	0,6–30	НД
Цефтриаксон	40–75	0,3–30	НД
	50–75	0,2–30	НД
	50	10	НД
	25	НД	1–12
Цефтазидим	25–50	7,4	2,5–30
Моксалактам	25–30	НД	0,5–45
	50–75	1,5–33	НД

* НД — нет данных.

При туберкулезном менингите используют изониазид (10 мг/кг массы тела в сутки), этамбутол (25 мг/кг в сутки) и рифампицин (600 мг/сут). Препаратами второго выбора считаются стрептомицин, этионамид и циклосерин.

Грибковые менингиты лечат так же, как системные микозы, с учетом возбудителя. Особенно хорошо проникают через ГЭБ 5-фторцитозин, производные имидазола и триазола (флуконазол).

14.5.9. Инфекционные заболевания репродуктивных органов

Вагинит. Причиной вагинита являются трихомонады, дрожжи *Candida*, кориннебактерии и вирус герпеса.

При кандидозных вагинитах применяют в основном местные противогрибковые средства типа вагинальных таблеток нистатина (дважды в сутки в течение 10 дней) и кремовые аппликации миконазола (1 раз на ночь в течение недели) или клотримазолом. Высокоэффективно однократное применение внутрь 150 мг флуконазола.

При трихомонадном вагините назначают метронидазол по 250 мг 3 раза в сутки. Этот препарат противопоказан при беременности.

Вагинит, вызванный *G. vaginalis*, лечат метронидазолом (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед.). Можно использовать также тетрациклины или клиндамицин.

Герпетический вагинит хорошо поддается лечению ацикловиром.

Цервицит наиболее часто вызывается гонококком, *C. trachomatis*. При выявлении хламидий применяют доксициклин или макролиды, гонококка — цефалоспорины III поколения или фторхинолоны.

Сальпингит вызывают гонококк, аэробные бактерии (кишечная палочка, стрептококки, стафилококки), анаэробы (*B. fragilis*), возможно наличие хламидий.

Абсцесс малого таза. Наиболее частой причиной тубоовариальных и овариальных абсцессов является смешанная микрофлора (анаэробы и аэробы).

Послеродовые эндометриты. Этиологическим фактором возникновения эндометритов может служить нормальная микрофлора, которая при определенных условиях становится патогенной, а также *B. fragilis*, *Clostridium*, *Streptococcus*, в частности *S. pyogenes*, *E. coli*, другие грамотрицательные бактерии.

Подходы к терапии инфекций органов малого таза представлены в табл. 14.96.

Гонорея. Для лечения гонореи могут быть рекомендованы следующие антибиотики:

- Цефиксим внутрь в дозе 400 мг однократно.
- Цефтриаксон внутримышечно (с местным анестетиком) в дозе 125 мг однократно.
- Ципрофлоксацин внутрь в дозе 500 мг однократно.
- Офлоксацин внутрь в дозе 400 мг однократно.
- Левофлоксацин внутрь в дозе 250 мг однократно.

Обратите внимание, что такие фторхинолоны, как ципрофлоксацин, левофлоксацин и офлоксацин, противопоказаны у подростков (до 18 лет) и беременных женщин.

Антимикробная терапия инфекций в акушерстве и гинекологии

Особенности пациентов и патологии	Основной возбудитель	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
После родов, кесарева сечения	Полимикробная: <i>Enterobacteriaceae</i> Стрептококки группы В <i>Enterococcus spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>C. trachomatis</i>	Септический аборт, амнионит, послеродовый эндометрит Цефепим в/м, в/в по 1–2 г 2 раза в сутки, или цефотаксим в/м, в/в по 2 г 3 раза в сутки, или цефтриаксон в/м 1–2 г 1 раз в сутки + Метронидазол в/в по 0,5 г 3 раза в сутки Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3 раза в сутки	Левифлоксацин в/в 0,5 г 1 раз в сутки или ципрофлоксацин в/в по 0,4–0,6 г 2 раза в сутки + Метронидазол в/в по 0,5 г 3 раза в сутки Имипенем в/в по 0,5 г 4 раза в сутки Меропенем в/в по 1 г 3 раза в сутки Эртапенем в/в 1 г 1 раз в сутки	
Сальпингит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит и др.	Полимикробная: <i>C. trachomatis</i> <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>	Воспалительные заболевания органов малого таза Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3 раза в сутки или внутрь по 0,625 г 3 раза в сутки + Доксициклин внутрь по 0,1 г 2 раза в сутки 7 дней, или азитромицин внутрь 0,5 г однократно, затем 0,25 г 1 раз в сутки 6 дней, или кларитромицин внутрь по 0,25 г 2 раза в сутки 7 дней, или эритромицин внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки 7 дней Левифлоксацин в/в, внутрь 0,5 г 1 раз в сутки + Метронидазол в/в, внутрь по 0,5 г 3 раза в сутки	Цефепим в/м, в/в по 1–2 г 2 раза в сутки, или цефотаксим в/м, в/в по 2 г 3 раза в сутки, или цефтриаксон в/м 1–2 г 1 раз в сутки + Метронидазол в/в, внутрь по 0,5 г 3 раза в сутки + Доксициклин внутрь по 0,1 г 2 раза в сутки 7 дней, или азитромицин внутрь 0,5 г однократно, затем 0,25 г 1 раз в сутки 6 дней, или кларитромицин внутрь по 0,25 г 2 раза в сутки 7 дней, или эритромицин внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки 7 дней Цефоперазон/сульбактам в/в по 2 г 2 раза в сутки или эртапенем в/в 1 г 1 раз в сутки + Доксициклин внутрь по 0,1 г 2 раза в сутки 7 дней, или азитромицин внутрь 0,5 г однократно, затем 0,25 г 1 раз в сутки 6 дней, или кларитромицин внутрь по 0,25 г 2 раза в сутки 7 дней, или эритромицин внутрь по 0,5 г 4 раза в сутки 7 дней Клиндамицин в/в по 0,9 г 3 раза в сутки или линкомицин в/м по 1,2 г 2 раза в сутки + Гентамицин в/м, в/в по 1,5 мг/кг 3 раза в сутки или 4 мг/кг 1 раз в сутки	Необходимо обследование и превентивная терапия у полового партнера (цефтриаксон 0,25 г однократно + доксициклин по 0,1 г 2 раза в сутки 7 дней)

14.5.10. Туберкулез

Клинические формы туберкулеза мало влияют на методику химиотерапии, большее значение имеет величина бактериальной популяции. Исходя из этого, все больные могут быть разделены на четыре группы.

I. Пациенты с впервые выявленным легочным туберкулезом (новые случаи) с положительными результатами исследования мазков, тяжелым абациллярным туберкулезом легких и тяжелыми формами внелегочного туберкулеза.

II. К этой категории относятся лица с рецидивом болезни и те, у кого лечение не дало ожидаемого эффекта (положительный мазок мокроты) или было прервано. По окончании начальной фазы химиотерапии и при отрицательном мазке мокроты приступают к фазе продолжения. Однако при обнаружении микобактерий в мокроте начальную фазу следует продлить еще на 4 нед.

III. Пациенты, страдающие туберкулезом легких с ограниченным поражением паренхимы и имеющие отрицательные мазки мокроты, а также пациенты с нетяжелым внелегочным туберкулезом.

Значительную часть этой категории составляют дети, у которых легочный туберкулез почти всегда протекает на фоне отрицательных мазков мокроты. Другую часть составляют пациенты, инфицированные в подростковом возрасте, у которых развился первичный туберкулез.

IV. Больные хроническим туберкулезом. Эффективность химиотерапии больных этой категории даже в настоящее время низкая. Необходимо использование резервных препаратов, возрастает продолжительность лечения и процент нежелательных реакций, требуется высокое содействие самого пациента.

Таблица 14.97

Схемы химиотерапии у различных групп больных туберкулезом

Группа больных	Начальная фаза			Фаза продолжения			Всего	
	схема	число месяцев	число доз	схема	число месяцев	число доз	число месяцев	число доз
I. Новый случай бациллярной формы туберкулеза	HRZE	2	60	HR	4	120	6	180
Тяжелый абациллярный туберкулез	HRZS	2	60	H3R3	4	48	6	108
Тяжелый внелегочный туберкулез	H3R3Z3E3	2	24	HE	6	180	8	204
II. Продолжение бактериовыделения после лечения	HRZES+	2+	90	HRE	5	150	8	240
Рецидив	HRZE	1		H3R3E3	5	60	8	150
Другие случаи повторного лечения	H3R3Z3E3	3	36	H3R3E3	5	60	8	96
III. Абациллярная форма туберкулеза (нетяжелая)	HRZ	2	60	HE	6	180	8	240
Внелегочный туберкулез (нетяжелый)	H3R3Z3	2	24	H3E3	6	72	8	96
IV. Хронические формы туберкулеза	AZPEO	3	90	PZEO	5	150	8	240

Примечание: H — изониазид, R — рифампицин, Z — пиразинамид, E — этамбутол, S — стрептомицин, A — амикацин, P — протионамид, O — офлоксацин, H3R3 и т. д. — прием препаратов через день.

Таблица 14.98

Рекомендуемые дозы основных противотуберкулезных препаратов

Препарат	Доза, мг/кг		
	Ежедневно	Интермиттирующий прием	
		3 раза в неделю	2 раза в неделю
Изониазид	4–6	8–12	13–17
Рифампицин	8–12	8–12	8–12
Пиразинамид	20–30	30–40	40–60
Стрептомицин	12–18	12–18	12–18
Этамбутол	15–20	25–35	40–50

Для обозначения схем лечения используются стандартные шифры. Весь курс лечения отражается в виде двух фаз. Цифра, стоящая в начале шифра, показывает продолжительность этой фазы в месяцах. Цифра внизу после буквы ставится, если препарат назначается менее 1 раза в сутки, и обозначает кратность приема в неделю (например, E3). Альтернативные препараты обозначают буквами в скобках. Например, начальная фаза 2HRZS(E) означает ежедневный прием изониазида, рифампицина, пиразинамида в сочетании либо со стрептомицином, либо с этамбутолом в течение 2 мес. После завершения начальной фазы при отрицательном результате микроскопии мазка мокроты приступают к фазе продолжения химиотерапии. Однако, если через 2 мес. лечения в мазке обнаруживают микобактерии, начальную фазу лечения следует продлить на 2–4 нед. В фазу продолжения, например 4HR или 4H3R3, изониазид и рифампицин применяют ежедневно или 3 раза в неделю в течение 4 мес.

В табл. 14.97 и 14.98 представлены рекомендуемые схемы химиотерапии у различных групп больных туберкулезом и дозы основных противотуберкулезных препаратов соответственно.

14.6. ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Малярия

Эффективная терапия этого заболевания должна быть направлена на формы возбудителя, находящиеся как в крови, так и в ткани. Выделяют две формы заболевания: относительно доброкачественную, с преходящей гиперпирексией и тенденцией к многократным рецидивам, которая вызывается *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, и прогрессирующую, со злокачественным течением, которая без лечения часто заканчивается летально и вызывается *P. falciparum*.

При повторных приступах малярии вырабатывается частичный иммунитет против нее, что способствует более легкому течению заболевания, в том числе и при повторном заражении. У лиц, не имеющих иммунитета против малярии, течение заболевания более тяжелое, что

при необходимости требует проведения и более эффективных профилактических мер.

Для лечения малярии применяют ряд активных препаратов: производные 4-аминохолина (хлорохин, амодиахин, нивахин, плаквенил), 8-аминохинолины (примахин), хинин, прогуанил (пириметамин), сульфаниламиды.

4-аминохинолины воздействуют на способность паразита поглощать гемоглобин эритроцитов, содержащий необходимые для развития плазмодия аминокислоты, нарушают также функцию ДНК. Эти препараты хорошо всасываются из кишечника, на 50% связываются с белками крови и концентрируются в различных тканях (печень и почки, селезенка, глаза). 4-аминохинолины выделяются из организма медленно в неизменном состоянии; этот процесс ускоряется при кислой реакции мочи. Препараты малотоксичны, но иногда возникают диспептические явления, головная боль, дерматит. При длительном лечении возможно токсическое действие на глаза, в частности на сетчатку. Беременность не считается противопоказанием к их применению.

8-аминохинолины (примахин) действуют на митохондрии паразитов, прежде всего тех форм, которые развиваются в печени. При приеме внутрь препараты хорошо всасываются, концентрация их в крови достигает максимума через 6 ч; быстро метаболизируются, умеренно концентрируются в тканях. При лечении 8-аминохинолинами могут возникать диспептические явления, метгемоглобинемия, гемолитическая анемия, особенно у лиц с генетически обусловленным дефицитом Г-6-ФДГ эритроцитов.

Прогуанил (пириметамин) является бигуанидом, ингибирует фермент, который превращает фолиевую кислоту в фолиновую (преимущественно в клетках паразита, но не в тканях человека). Неплохо всасывается из кишечника и связывается в основном с белками плазмы крови, мало концентрируется в тканях. Побочное действие препарата проявляется диспепсией.

Клинические проявления малярии — следствие превращений малярийного плазмодия, находящегося в эритроцитах. Наиболее эффективны в этом случае 4-аминохинолины, например хлорохин. Больные, которые не имеют иммунитета против малярии, получают 3-дневный курс

лечения. Они принимают хлорохин (0,6 г в первый прием, через 6 ч — 0,3 г, а затем по 0,3 г/сут в течение 2 дней), амодиахин (0,6 г в первый прием, затем по 0,4 г ежедневно в течение 2 дней). Для лиц с частичным иммунитетом достаточно бывает однократной дозы хлорохина (0,6 г). Осложненное течение болезни, вызванной *P. falciparum*, протекающей с высокой температурой тела при угрожающей коме, может потребовать парентерального введения хлорохина (по 0,3 г внутримышечно через каждые 6 ч) с преднизолоном (или дексаметазоном). При других формах болезни необходима деструкция не только эритроцитарных, но и печеночных форм плазмодия. Последнее может быть достигнуто применением примахина. Стандартный курс терапии продолжается 14 дней. При этом имеется риск возникновения гемолитической анемии. При возможности переходят на пероральный прием препарата.

Профилактику клинических проявлений малярии проводят с целью разрушения бесполок эритроцитарных форм плазмодия. Препараты следует вводить регулярно для длительного поддержания в крови достаточной концентрации лекарственного вещества. Их начинают принимать за день до приезда в местность, где распространена малярия. Прием препаратов продолжают в течение 6 нед. после прекращения возможного контакта с переносчиком возбудителя.

Для профилактического лечения применяются: хлорохин — 0,15 г в первый прием, затем 0,3 г 1 раз в неделю; амидиахин — 0,2 г в первый прием, затем 0,4 г 1 раз в неделю; пириметамин — 25 мг однократно, затем 25 мг 1 раз в неделю.

Резистентность к пириметамину может возникать при различных формах малярийного плазмодия. Устойчивость к хлорохину может наблюдаться у *P. falciparum*. В этих случаях применяют пириметамин с сульфаниламидом. Возможно также использование хинина, вслед за которым вводят 0,5 г сульфадиметоксина и 25 мг пириметамина.

Амебиаз

Это заболевание вызывается *E. histolytica*. Оно существует в двух формах. Кишечный амебиаз (бессимптомный) характеризуется выделением

амеб и кист с калом, лечится гидроксихинолинами и тетрациклинами. Тканевый амебиаз (с симптомами дизентерии и поражением печени) требует введения метронидазола, эметина.

Метронидазол является очень активным средством. При острой амебной дизентерии метронидазол назначают по 0,8 г 3 раза в сутки в течение 5–10 дней. При тяжелом течении болезни лечение дополняется тетрациклином. При печеночном амебиазе принимают по 0,4 г метронидазола 3 раза в сутки в течение 5–10 дней.

Эметин (алкалоид ипекакуаны) применяют при плохой переносимости или неэффективности метронидазола. Этот препарат иногда оказывает токсическое действие на миокард. При появлении аритмий, нарушений проводимости лечение эметином прекращают. Вводят эметин по 60 мг внутримышечно в течение 5–10 дней.

Хлорохин эффективен только при печеночном амебиазе (причем еще в меньшей степени, чем эметин). Вводится по 0,5 г ежедневно в течение 2 дней, затем по 0,25 г ежедневно в течение 2–3 нед.

Трипаносомозы

Заболевание встречается в тропических странах. **Африканская форма** характеризуется лихорадкой неправильного типа, высыпаниями на коже, лимфаденопатией, сонливостью. Диагноз ставится при исследовании крови и пунктата шейных лимфатических узлов.

В начальной стадии болезни при отсутствии поражения ЦНС назначают сурамин или пентамидин. Сурамин вводят по 1 г внутривенно в виде 10% водного раствора. Проводят 5–6 инъекций (1 раз в неделю). При поражении ЦНС эти средства неэффективны. Назначают содержащий мышьяк меларсопрол (арсобал). Применяют его внутривенно в виде 3,6% раствора. Курс лечения состоит из трех циклов по 3 дня с интервалом 1 нед. При каждом введении назначают 3–5 мл раствора препарата, проверяя в первом цикле его переносимость (начинают с меньшей дозы).

Болезнь Шагаса в острой форме характеризуется лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, поражением сердца, нервной системы. При хронической форме болезни наблюдают застойную кардиомиопатию, пора-

жение пищеварительного тракта. При острой форме болезни трипаномы обнаруживаются в мазках крови, при хронической — возможна серологическая диагностика.

Лечение обеих форм болезни проводят нифуртимоксом (производное нитрофурана). При остром течении его принимают до 1,5–2 г/сут 3–4 мес., при хроническом — эффект лечения нифуртимоксом не столь отчетлив. При обычных реакциях (анорексия, снижение массы тела, неврологические расстройства) дозу препарата значительно уменьшают.

Гельминтозы

Шистосомоз (бильгарциоз). Тропический гельминтоз с поражением мочеполовых органов и пищеварительного тракта. Для его лечения применяют ряд препаратов.

Ниридазол близок по строению к метронидазолу. Воздействует на половую функцию паразита. Препарат выпускают в виде таблеток по 0,1 и 0,5 г, которые хорошо всасываются в ЖКТ. Противопоказан при поражении печени и ЦНС. Рекомендуются принимать внутрь 1,5–2 г препарата в сутки в 3 приема в течение 5–7 дней.

Метрифонат — антихолинэстеразное средство. Его выпускают в таблетках по 0,1 г, назначают по 0,4–0,6 г в виде однократной дозы. Иногда повторяют лечение через 2–4 нед. К побочным явлениям относятся диспепсии, диарея, слабость.

Филяриатозы. Возбудителями филяриатозов являются филярии, которые относятся к не-

матодам. Заболевание характеризуется поражением лимфатической системы (часто с отеком подкожной клетчатки), глаз, а также эозинофилией. Продукты распада паразитов могут вызвать тяжелую общую реакцию с лихорадкой, слабостью, мышечной и суставной болью. Существует несколько различных видов филярии.

Для лечения применяют диэтилкарбамазин (дитризин), который назначают внутрь. Препарат малотоксичен, но при лечении им могут отмечаться диспептические явления. При аллергических реакциях, связанных с массовой гибелью филярии, используются ГКС. В качестве дополнительного средства лечения филяриатоза показан сурамин.

Стронгилоидоз. Это гельминтоз, протекающий с аллергическими явлениями, желудочно-кишечными и желчно-пузырными расстройствами. Возбудитель (кишечная угрица) паразитирует в слизистой оболочке тонкой кишки.

Лечение проводят тиабендазолом, принимая его внутрь в суточной дозе 1,5–2 г в 3 приема после еды 2 дня подряд.

Анкилостомидоз. Заболевание вызывается мелкими круглыми гельминтами, которые паразитируют в тонком кишечнике.

Для лечения назначают мебендазол по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 3 дней подряд. Тиабендазол вводят 2 дня подряд в дозе 0,6–1 г/сут в 2 приема.

Аскаридоз. Применяют пиперазин или мебендазол в дозе 0,5 г в течение 1–2 дней.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ И ДРУГИХ ОПУХОЛЯХ

В последние годы достигнуты определенные успехи в раскрытии патогенеза онкологических заболеваний вообще и опухолевых заболеваний крови в частности. Следствием этого явилось значительное увеличение продолжительности жизни больных с некоторыми формами острых и хронических лейкозов, лимфогранулематоза, миеломной болезни и других гемобластозов.

Существует мнение о принципиальной возможности полного излечения некоторых гемобластозов. Подобная эволюция взглядов на течение и исход гемобластозов стала возможной благодаря появлению новых противоопухолевых препаратов.

Основной задачей клинической фармакологии опухолевых заболеваний является создание препаратов, селективно воздействующих на опухоль и не повреждающих при этом здоровые ткани. Решение этой задачи осложняется родством биохимических и биологических свойств здоровых и опухолевых клеток, а также чрезвычайным разнообразием опухолей.

Большинство цитостатиков влияет либо на обмен нуклеиновых кислот, либо на их продукцию. Известно два типа воздействия препара-

тов на обмен ДНК и РНК: непосредственное взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, взаимодействие с ферментами, ответственными за синтез и функционирование нуклеиновых кислот.

Известно, что пролиферирующие клетки последовательно проходят две фазы клеточного (митотического) цикла: 1) митоз (деление), длящийся около 1 ч и характеризующийся расхождением хромосом, образованием дочерних клеток; 2) подготовка к нему (интерфаза). Интерфаза состоит из нескольких фаз. Постмитотическая фаза (G_1), или фаза постмитотического отдыха, отражает период стабильности, т. е. отсутствие интенсивного метаболизма нуклеиновых кислот. Фаза синтеза ДНК клетки (S) длится 20–40 ч, к концу ее количество ДНК удваивается. В премитотической фазе (G_2) длительностью около 2 ч клетка содержит тетраплоидное количество ДНК и уже способна к делению. Общая продолжительность митотического цикла бластных клеток около 80 ч.

Выделяют две стороны взаимодействия цитостатика и клетки: строго связанное с дозой препарата (уменьшение количества опухолевых клеток прямо пропорционально дозе) и завися-

щее от влияния препарата на ту или иную фазу митотического цикла.

Цитостатический эффект препарата определяется тремя факторами: фармакокинетика препарата, время генерации лейкозных клеток, влияние препарата на переход клеток из одной фазы клеточного цикла в другую.

По влиянию на клеточную кинетику все препараты условно можно разделить на две группы:

- 1) специфически действующие на клеточный цикл, относящиеся к ингибиторам синтеза ДНК S-фазоспецифические (цитозар, препараты мочевины) и циклонеспецифические, вызывающие гибель клеток более чем в одной митотической фазе (метотрексат, пуринетол, винбластин);

- 2) собственно циклонеспецифические, нарушающие структуру клетки в любой функциональной стадии (алкилирующие соединения).

Эффективность цитостатической терапии тем выше, чем больше фаз клеточного цикла находится под контролем цитостатических препаратов. В основу цитостатической терапии положен принцип синхронизации, предусматривающий накопление основной массы опухолевых клеток в одной из митотических фаз под влиянием цитостатиков. При этом введение одного из цитостатических препаратов именно в этой фазе приводит к наибольшей гибели клеток. Синхронизирующая терапия включает в себя три фазы.

Первая фаза — введение цитостатического препарата, блокирующего клетки в определенной стадии митотического цикла; вторая фаза — интервал, в течение которого происходит синхронизация клеток — накопление их в фазе блокады и одновременный переход в следующую стадию митоза; третья фаза — цитостатическое действие фазовозависимого препарата. Такой способ синхронизации называется методом блокирования.

Существует синхронизация методом «окна». При этом накопление клеток в отдельных фазах клеточного цикла происходит в результате гибели клеток под влиянием фазовоспецифического препарата (например, препараты мочевины, барвинка розового).

Под действием цитостатиков часть делящихся опухолевых клеток погибает, а другая часть

Таблица 15.1

Классификация противоопухолевых препаратов

I. Алкилирующие агенты	
1. Хлорэтиламины	Хлорамбуцил, мелфалан, циклофосфамид, тиофосфамид
2. Производные нитрозомочевины	Кармустин, ломустин, арабинопиранозилметил нитрозомочевина
3. Метилирующие агенты (триазины)	Дакарбазин
4. Комплексные соединения платины	Цисплатин, карбоплатин
II. Антиметаболиты	
1. Антагонисты фолиевой кислоты (антифолаты)	Метотрексат
2. Антагонисты пурина	Меркаптопурин, тиогуанин
3. Антагонисты пиримидина	Фторурацил, цитарабин
III. Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты	
1. Актиномицины	Дактиномицин
2. Антрациклины	Доксорубин, эпирубицин, идарубин
3. Антрацендионы	Митоксантрон
4. Флеомицины	Блеомицин
5. Прочие антибиотики	Митомицин
IV. Препараты растительного происхождения	
1. Ингибиторы митоза — алкалоиды Винкаалкалоиды Таксаны	Винбластин, винкристин Паклитаксел, доцетаксел
2. Ингибиторы топоизомераз ДНК Ингибиторы топоизомеразы I Ингибиторы топоизомеразы II	Иринотекан, топотекан Этопозид
V. Ферментные препараты	
Фермент	Аспарагиназа
VI. Другие цитостатические средства	
Моноклональные антитела (МоАб) Ингибиторы тирозинкиназы	Ритуксимаб, трастузумаб Иматиниб

переходит в функционально неактивную покоящуюся субпопуляцию «дремлющих» клеток, на которые цитоспецифические препараты не действуют.

Из противоопухолевых препаратов мы рассмотрим следующие: алкилирующие соединения, производные нитрозомочевины, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, алкалоиды, ферменты. Они применяются в фармакотерапии не только гемобластозов, но и других опухолевых заболеваний.

Наиболее частые осложнения химиотерапии:

- 1) миелосупрессия;
- 2) желудочно-кишечные расстройства;
- 3) локальное повреждение тканей в месте введения;
- 4) токсическое поражение органов (сердце, печень, почки, легкие, гонады, нервная система).

В табл. 15.1 представлены основные группы противоопухолевых препаратов в зависимости от их механизма действия.

15.1. АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Алкилирующие препараты — одна из наиболее распространенных групп цитостатиков. Механизм их действия связан с нарушением синтеза ДНК и, в меньшей степени, РНК. В результате использования бифункциональных алкилирующих агентов возникает перекрестное связывание двух нитей ДНК и нарушается деление этих нитей во время репликации ДНК.

Производные хлорэтиламина

Хлорбутин (хлорамбуцил, лейкеран) — циклоспецифический препарат, хорошо всасывается в ЖКТ. Рекомендуются при лечении хронического лимфолейкоза, лимфогранулематоза, лимфо- и ретикулосаркомы, болезни Брилла—Симмерса (микрофолликулярная лимфома), рака яичников.

Суточная доза 2–10 мг. Общая доза на курс лечения 300–600 мг. Продолжительность курса лечения 4–9 нед. Поддерживающая доза 0,03–0,1 мг/кг в сутки.

Нередко возникают грануло- и тромбоцитопении.

Допан используется преимущественно при лимфогранулематозе, реже при хроническом миелолейкозе и ретикулосаркоматозе. Его применяют после еды в дозе 6–10 мг через каждые 5 дней, при хроническом миелолейкозе — каж-

дые 3–4 дня, а затем по 10 мг (общая доза на курс 30–130 мг).

Допан назначается в комбинации с другими препаратами и лучевой терапией. Побочное действие — угнетение кроветворения. По спектру действия препарат близок к эмбихину.

Сарколизин (алкеран, мелфалан) хорошо всасывается в ЖКТ. Активность его сохраняется в течение 6 ч. Применяется при лечении миеломы, ретикулосаркомы и семиноме яичка. Препарат вводят внутривенно, внутриартериально, в серозные полости и применяют перорально. Внутрь и внутривенно препарат назначают 1 раз в неделю в дозе 0,5–0,7 мг/кг, курс лечения 4–7 нед.; также применяют его в высокой дозе (80–100 мг) 1 раз в 2–3 нед. или назначают ежедневно либо через день внутрь по 10–15 мг (общая доза на курс лечения 200–300 мг). В брюшную полость вводят 40–100 мг препарата, в плевральную — 20–80 мг.

Если после 2–3 введений препарата терапевтический эффект отсутствует, то лечение нецелесообразно из-за нечувствительности данной опухоли к сарколизину.

Асалин близок по строению и механизму действия к сарколизину. Клинически эффективен при миеломной болезни, гематосаркоме, семиноме яичка. Практически не угнетает кроветворения.

Препарат применяют внутрь по 1 г ежедневно (общая доза на курс лечения 20–30 г). Из побочных явлений следует отметить снижение аппетита, тошноту и рвоту; очень редко наблюдается тромбоцитопения.

Лофенал используется при лимфогранулематозе, хроническом лимфолейкозе, раке яичников. Применяют внутрь по 0,6–1,2 г. Курсовая доза препарата составляет 30–50 г.

Дегранол назначают при лимфогранулематозе, хроническом миелозе, реже — при лимфолейкозе, гематосаркомах, миеломной болезни. Вводят внутривенно (50–100 мг/сут). Общая доза 600–1000 мг.

Циклофосфан (эндоксан, циклофосфамид) является циклоспецифическим препаратом, действующее начало образуется в результате метаболизма циклофосфана.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Биодоступность при приеме внутрь составляет 90%. Объем рас-

пределения равен 0,6 л/кг. Связано с белками 12–14 % циклофосфана. Препарат проникает в СМЖ и асцитическую жидкость. Кривая концентрации соответствует биэкспонентной модели. Лишь при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин требуется коррекция дозы циклофосфамида. Поражение печени увеличивает время биотрансформации препарата, а средства, угнетающие микросомные ферменты, увеличивают его. $T_{1/2}$ циклофосфана составляет 4–6 ч. С мочой выводится 60 % препарата в виде метаболитов. Метаболизм циклофосфана происходит в микросомах печени: в результате гидроксирования образуются 4-гидроксициклофосфамид и альдофосфамид, являющиеся транспортной формой. В результате дальнейших ферментных превращений этих метаболитов образуются еще два вещества: 4-кетоциклофосфамид и карбоксифосфамид (выводятся с мочой).

Показания. Циклофосфан применяется при мелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы, гематолимфосаркоме и других саркомах, миеломной болезни, лимфогранулематозе, остром и хроническом лейкозе, опухоли Вильмса (эмбриональная нефрома).

Побочные действия. Из побочных явлений следует отметить тошноту и рвоту, алопецию, лейкопению, геморрагический цистит.

Режим дозирования. Используют три схемы лечения: 1) 3 мг/кг ежедневно или 6 мг/кг через день; 2) 15 мг/кг 1 раз в 5 дней внутривенно; 3) 30–45 мг/кг 1 раз в 2–3 нед. внутривенно.

Общая курсовая доза составляет 6–12 г. Большие дозы используют при опасных для жизни синдромах сдавления.

Производные этиленимина

Тиофосфамид (тиоТЭФ) оказывает быстрое действие. Применяют при раке яичников (для послеоперационного лечения при поражении плевры и брюшины), неоперабельном раке молочной железы (рецидивах и метастазах) и других опухолях. Вводят внутривенно, внутримышечно, внутривенно и внутривенно по 15 мг 3 раза в неделю (курсовая доза 150–250 мг). После лучевой или другой химиотерапии дозу следует уменьшить, при внутривенном введении она может достигать 40–60 мг 1 раз в неделю (или 80–100 мг 1 раз в 3–4 нед.).

В плевральную полость вводят по 20–40 мг после удаления экссудата.

Побочные действия: грануло- и тромбоцитопения в отдаленный период после лечения.

Дипин используется при хроническом лимфолейкозе с опухолевым разрастанием, раке гортани III–IV стадии и метастазах гипернефромы.

Режим дозирования. При хроническом лимфолейкозе препарат вводят либо по 5 мг ежедневно, либо по 10–15 мг через день (курсовая доза составляет около 200 мг). Контроль за эффективностью лечения осуществляется по падению содержания лейкоцитов (до 3×10^3 в 1 мкл).

При гипернефроме и раке гортани дипин применяют по 30–40 мг 1 раза в 3–4 дня до снижения количества лейкоцитов до 30×10^9 /л. Курсовая доза 200–400 мг.

Побочные действия. К побочным явлениям относятся лимфо- и тромбоцитопения.

Для терапии *тиодипином* показания те же, что для дипина, но тиодипин эффективен при приеме внутрь. Кроме того, он показан при резистентности больных хроническим миелолейкозом к миелосану, при метастазах гипернефромы.

Препарат назначают ежедневно в суточной дозе для взрослых 5–20 мг (общая курсовая доза 500–750 мг).

Лечение тиодипином проводят под контролем количества тромбоцитов и лейкоцитов и прекращают при тех же показателях крови, что и при лечении дипином.

Бензотэф по механизму действия близок к тиофосфамиду. Его вводят внутривенно по 24 мг 3 раза в неделю (курсовая доза 480 мг).

Имифос (маркофан) используется преимущественно при эритремии и нечувствительности к радиоактивному фосфору. Препарат вводят внутривенно или внутримышечно по 50 мг через 1 или 2–4 дня (общая курсовая доза 500–600 мг).

Пафенцил — отечественный противоопухолевый препарат, применяется при хроническом лимфолейкозе, протекающем с высоким лейкоцитозом. Назначают в разовой дозе 25–75 мг ежедневно или через день, на курс 500–1200 мг. Препарат дает цитопенический эффект иногда через 7–15 дней после отмены, поэтому лече-

ние прекращают при количестве лейкоцитов $40-60 \times 10^3$ в 1 мкл с одновременным гематологическим контролем. При соответствующих показаниях по окончании курса возможно поддерживающее лечение пафенцилом по 50–75 мг 1–2 раза в неделю. При выраженной цитопении назначают ГКС. Препарат противопоказан в терминальной стадии болезни с угнетением гемопоэза, при патологии печени, почек.

Фотрин — отечественный препарат, производное этилениминов, обладает выраженными лимфо- и гранулоцитопеническими свойствами, что и определяет его показания к применению. В связи с возможностью развития глубокой гранулоцитопении после отмены фотрина лечение прекращают при снижении числа лейкоцитов до $80-60 \times 10^3$ в 1 мкл. Начальная разовая доза 2–5 мг, в дальнейшем ее увеличивают до 10–15 мг.

Производные нитрозометилмочевины. Нитрозометилмочевина и другие близкие к ней соединения относятся к фазовоспецифическим препаратам.

Фармакокинетика. Вследствие растворимости в жирах биодоступность нитрозометилмочевины высокая. $T_{1/2}$ составляет 24–72 ч, 35–50 % препарата в течение 24 ч выводятся с мочой. Препарат метаболизируется в печени (денитронизация, гидрокселирование) с обратной элиминацией его в кишечнике. Препарат быстро распределяется в тканях, проходит через ГЭБ. После введения радиоактивного препарата 60 % его через 48 ч выводятся с мочой. Объем распределения составляет 1,1 л/кг. Фенобарбитал снижает противоопухолевую активность препарата.

Применение. Его применяют при генерализованных формах лимфогранулематоза. Комбинируют с циклофосфаном и метотрексатом.

Препарат вводят внутривенно в дозе 6–10 мг/кг 1 раз в 2–3 дня. Курсовая доза 3–4 г.

Побочные действия. При лечении нитрозометилмочевинной могут наблюдаться тошнота, рвота, лейко- и тромбоцитопения.

Карбоплатин — производное платины, образует сшивки между соседними парами оснований гуанина в ДНК. В отличие от цисплатина, обладает меньшей нефро- и ототоксичностью, сильнее угнетает гемопоэз. Вызывает остановку роста и обратное развитие многих видов опухолей.

Показания: рак яичников (первичное лечение в составе комбинированной химиотерапии и вторичное — паллиатив на поздних стадиях), герминогенные опухоли, меланома, опухоли головы и шеи, рак легкого (мелкоклеточный и немелкоклеточный), рак шейки и тела матки, рак мочевого пузыря, саркома мягких тканей.

Противопоказаниями к назначению карбаплатина являются хроническая почечная недостаточность, кровоточащие опухоли, угнетение костномозгового кроветворения.

Побочные действия: миелосупрессия (дозозависимая), тошнота, рвота, стоматит, периферическая полинейропатия, азооспермия, аменорея, гипомагнемия, гипокалиемия, гипокальциемия, повышение склонности к инфекционным заболеваниям, кровотечения, алоpecia.

Препарат вводят только внутривенно капельно в дозе 300–400 мг/м².

Цисплатин — неорганическая соль платины с двумя амидными и двумя хлоридными группами. Селективно подавляет синтез ДНК вследствие встраивания в ее молекулу. Механизм действия близок к таковому алкилирующих агентов.

Фармакокинетика. Цисплатин в организме подвергается неферментной трансформации с образованием ряда метаболитов, которые быстро связываются с белками плазмы. Цитостатической активностью обладает свободный метаболит (2–5 % дозы данного препарата).

Препарат на 90 % связывается с белком, распределяется в тканях, больше всего в печени и почках, меньше — в ткани мозга, поскольку в небольшом количестве проникает через ГЭБ. Выводится преимущественно с мочой, в меньшей мере с калом. Изменение концентрации цисплатина в крови носит биэкспоненциальный характер ($T_{1/2\alpha}$ составляет 25–50 мин, $T_{1/2\beta}$ — 60–96 ч). Не связанная с белком цитостатически активная форма препарата имеет следующие константы: $T_{1/2\alpha}$ 8–30 мин, $T_{1/2\beta}$ 40–48 мин.

Применение. Цисплатин нефротоксичен. Используется при опухолях яичка, яичников, мозга, раке головы и шеи, нейробластоме, меланоме, остеогенной саркоме, опухоли Вильмса, при гемобластозах. Вводится в вену в дозе 120 мг/м² в течение 5 дней в большом количестве жидкости.

15.2. АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Антиметаболиты являются антагонистами фолиевой кислоты и пурина, т. е. нарушают метаболизм ДНК и РНК. Антагонисты фолиевой кислоты ингибируют дигидрофолатредуктазу и тем самым подавляют образование кофермента тетрагидрофолата, а следовательно, превращение фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую.

Метотрексат (аметоптерин, метоптерин) действует на S-фазу клеточного цикла.

Фармакокинетика. Биодоступность препарата колеблется в широких пределах. Он мало метаболизируется; 60–90% его выводится с мочой в течение 24 ч. $T_{1/2}$ составляет 50–100 мин, фармакокинетика его описывается по трехкомпонентной модели с энтерогепатической рециркуляцией и ренальной реабсорбцией. При длительном применении метотрексата возможно поражение почек, что следует учитывать при его назначении больным с хроническими воспалительными заболеваниями почек. Метотрексат хорошо всасывается из пищеварительного тракта и выделяется с мочой в течение 12 ч, при внутривенном введении — в течение 6 ч. Проникает через ГЭБ; вместе с тем при поражении ЦНС для усиления эффекта его вводят интралюмбально.

Применение. Выбор дозы препарата зависит от заболевания и переносимости больным. При применении супердоз метотрексата во избежание тяжелых токсических проявлений необходимо динамическое определение концентрации препарата в крови. При передозировке возникает поражение кожи и слизистых оболочек ЖКТ (энтерит, стоматит, рвота, диарея), цистит, алоpecia. Токсическое действие препарата может быть устранено или уменьшено приемом лейковорина в дозе 3–6 мг (однако это возможно лишь в первые 4 ч после введения метотрексата).

Фопуриин — отечественный препарат, аналог аденина, обладает свойствами антиметаболита и алкилирующего соединения. Вводят внутривенно (40–120 мг) и внутримышечно (не более 60 мг). При лечении острого лейкоза препарат используется вместо 6-меркаптопурина.

Гексафосфамид — отечественный препарат, этилениминное производное с алкилирующим механизмом действия. Препарат вызывает эф-

фект при резистентности к другим цитостатикам. При лейкоцитозе более 100×10^3 в 1 мкл гексафосфамид назначают по 20 мг/сут, при $(40-60) \times 10^3$ /мкл — по 10–20 мг 2 раза в неделю. Снижение числа лейкоцитов до $(10-15) \times 10^3$ /мкл требует отмены препарата. Курсовая доза составляет 150–600 мг за 10–30 дней. Реакция на лечение проявляется через 1–2 нед. и заканчивается через 2 нед. после отмены препарата.

Антагонисты пурина

6-меркаптопуриин (пуринетол, исмипур, меркалейкин) — тиоловый дериват гипоксантина. Подавляет образование пурина. Основное показание к применению — острый лейкоз и бластные кризы.

В течение суток выводится с мочой 35–60% принятой дозы препарата, 25% метаболита составляет тиомочевая кислота. Назначают препарат в дозе 2–5 мг/кг в сутки. Аллопуринол может повышать токсичность 6-меркаптопурина, подавляя его метаболизм.

Тиогуанин — структурный аналог гуанина. Применяется в комбинации с цитозин-арабинозидом для лечения острого миелобластного лейкоза. Препарат в организме почти полностью метаболизируется путем метилирования. Выделяется преимущественно почками в виде тиомочевины и других метаболитов.

Производные пиримидина. В клинической практике используются фторпроизводные пиримидина.

5-фторурацил — является конкурентным ингибитором тимидинсинтетазы, которая участвует в образовании тимидиловой кислоты и тем самым нарушает синтез нуклеиновых кислот.

5-фторурацил повреждает активно пролиферирующие ткани кроветворных органов и слизистой оболочки ЖКТ. Метаболизм препарата связан с образованием 5-флюороуридина и 5-флюородеоксиуридина, которые прямо подавляют пиримидинфосфорибозилтрансферазу и тимидилатсинтетазу.

Фармакокинетика. Биодоступность 5-фторурацила колеблется от 0 до 74% (в среднем около 28%). Начальный объем распределения достигает 0,4 л/кг, $T_{1/2}$ — 10–20 мин. Метаболиты 5-фторурацила выводятся с мочой (15–20%), остальные — с выдыхаемым воздухом.

Показания. Применяют преимущественно при злокачественных новообразованиях ЖКТ, молочной железы, легкого.

Вводят его внутривенно капельно в дозе 10–15 мг/кг в день или внутриартериально регионально.

Побочные действия. Препарат оказывает такие побочные действия, как угнетение кроветворения (обычно на 8–14-й день применения), нарушение функции почек, вызывает стоматит, энтероколит, эзофагит, конъюнктивит, дерматит, алопецию.

Фторафур близок по механизму действия к фторурацилу. Активен при раке молочной железы и ЖКТ. Препарат применяют внутривенно и *per os*. Суточная доза 30 мг/кг, но не более 2 г. Побочные эффекты такие же, как у фторурацила.

Цитарабин (цитозин-арабинозид, цитозар) ингибирует полимеразу ДНК, воздействует на S-фазу клеточного цикла.

Фармакокинетика. Препарат быстро фосфорилируется внутри клетки с образованием цитарабина трифосфата и уридина арабинозида. Кинетика описывается по биэкспоненциальному типу. $T_{1/2}$ составляет 110–160 мин. За сутки выделяется через почки около 90 % препарата в виде уридинарабинозида (почечный клиренс равен 80 мл/мин, общий клиренс — 850 мл/мин).

Применение. Препарат наиболее эффективен при остром миелобластном лейкозе. Оптимально применение комбинации с другими противоопухолевыми средствами (циклофосфан, рубомицин, тиогуанин). Вводят препарат внутривенно, иногда в виде длительной инфузии в дозе 2–4 мг/кг в сутки.

Побочные действия: панцитопения, мегалоптоз, тошнота и рвота, диарея, язвенный стоматит, тромбоз флебит, лихорадка, нарушение функции печени.

15.3. ПРОЧИЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

К этой группе относятся препараты с неизвестным механизмом действия или не принадлежащие к известным классам химических соединений.

Проспидин используется преимущественно при раке гортани, папилломатозе верхних дыхательных путей, ангиосаркомах, ретикулобластомах, лимфогранулематозе. Применяется парентерально. Средняя суточная доза 0,1–0,2 г.

Прокарбазин (натулан) — производное метилгидразина, рекомендуется преимущественно для лечения лимфогранулематоза, лимфо- и гематосарком. Назначается чаще в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Применяют внутрь, реже внутривенно. Суточная доза 150–300 мг, курсовая — 4–7 г.

Натулан почти полностью абсорбируется при приеме внутрь. $T_{1/2}$ составляет 10 мин, препарат активно метаболизируется, за сутки выводится 45–70 % принятой дозы с мочой в виде изопротилфталановой кислоты. Побочное действие проявляется в виде угнетения миело- и тромбоцитопоэза, тошноты и рвоты, сонливости, спутанности сознания (натулан проникает через ГЭБ).

Миелосан (бисульфан) относится к производным метансульфооксикислот. Хорошо зарекомендовал себя в лечении хронического миелолейкоза и эритремии. Применяется по 4–6 мг/сут длительно, с перерывами или без них. Поддерживающая доза составляет 2 мг/сут. Побочные явления: фиброз легочной ткани и повреждение эпителия.

Миелобромол применяется для лечения хронического миелолейкоза в дозе 4 мг/кг (0,25 г) в сутки до клинико-гематологической ремиссии, затем дозу снижают вдвое или назначают 2–4 мг/кг (0,125–0,25 г) в сутки 2 раза в 7–10 дней.

Спиробромин — отечественный препарат, по химическому строению близок к хлорэтиламинам, вводится внутривенно, внутримышечно, при необходимости — в полости. При хроническом лимфолейкозе препарат вводят в разовой дозе 500–800 мг внутривенно в течение 10–12 дней. Спиробромин оказался эффективным при кожных ретикулезах. Цитопения обычно не возникает.

15.4. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Эти препараты делятся на несколько групп: 1) актиномицины (дактиномицин); 2) митозаны

(митоцин С, порфирамицин); 3) производные ауреловой кислоты (оливомицин, хромомицин, митрамицин); 4) антрациклины (дауномицин, рубомицин, адриамицин, карминомицин); 5) стрептонигрины; 6) высокомолекулярные соединения белковой природы (блеомицины, флеомицины).

Актиномицины

Дактиномицин (актиномицин D) образует устойчивый комплекс с ДНК, при этом нарушается ДНК-зависимый синтез РНК вследствие подавления РНК-полимеразы. Препарат применяется при опухоли Вильмса (эмбриональная нефрома), лимфосаркоме, лимфогранулематозе, рабдосаркоме, тератобластоме, меланобластоме, саркоме яичка. Дактиномицин комбинируют с винбластином, метотрексатом, нитрозометилмочевинной.

При лечении препаратом могут наблюдаться угнетение кроветворения, поражения ЖКТ, алоpecia. Побочные эффекты обратимы.

Оливомицин по механизму действия аналогичен дактиномицину. Его применяют при различных видах опухолей (тератобластома, семинома, хориокарцинома, ангиогенная саркома и др.). Нередко препарат комбинируют с циклофосфаном, метотрексатом, дактиномицином. Вводят оливомицин внутривенно в дозе 0,25 мг/кг. Курсовая доза 150–300 мг.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: тошнота, рвота, панцитопения, кардиотоксическое действие. Комбинация препарата с оливомицином, винбластином, циклофосфаном, преднизолоном оказывается эффективной при резистентности опухоли к адриамицину.

Митрамицин ингибирует ДНК-зависимую РНК- и ДНК-полимеразу.

Препарат показан при эмбриональном раке яичка. Из побочных явлений следует назвать геморрагический диатез, обусловленный не только тромбоцитопенией.

Антрациклины

Рубомицин (дауномицин) подавляет синтез ДНК и РНК, действует на G₂-фазу и в меньшей степени на все фазы клеточного цикла (нециклоспецифичен).

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Как и другие антрациклины, рубомицин быстро связывается с бел-

ками плазмы и тканей, не проникает через ГЭБ. Выделяется в неизменном виде или в виде метаболитов преимущественно с желчью (42% — доксорубомицин и 52% — прочие метаболиты), 15% препарата и его метаболитов экскретируются с мочой. Фармакокинетика рубомицина описывается трехфазной кривой: T_{1/2} первой фазы — 12 мин, второй — 3,5 ч, третьей — 30 ч.

П р и м е н е н и е. Рубомицин эффективен при остром лейкозе, гематосаркомах, различных солидных опухолях у детей, хориокарциноме, ретикулосаркомах. Вводится по 0,5–0,8 мг/кг внутривенно курсами по 5 дней, с перерывом 7–10 дней.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: панцитопения, поражения ЖКТ, сердечно-сосудистой системы (развитие сердечной недостаточности, аритмия).

Адриамицин (доксорубин, адриабластин) по химическому строению близок к рубомицину. Препарат оказывает антимитотическое и антипролиферативное действие, ингибируя в малых дозах профазу и блокируя митоз клеток в целом в больших дозах. Синхронизированные клетки более чувствительны к адриамицину в S- и G₂-фазах. Отрицательное свойство адриамицина — выраженная кардиотоксичность (лекарственный миокардит).

П р и м е н е н и е. Препарат эффективен при лимфо- и ретикулосаркомах, лимфогранулематозе, острых лейкозах, раке молочной железы, легкого, яичка, саркоме мягких тканей и костей, нейробластоме, опухоли Вильмса. Применяется часто в комбинации с блеомицином, циклофосфаном, винкристином, эмбихином, натуланом, имидазол-карбоксамином. Применяют внутривенно по 30 мг/м² 3 дня с перерывом 3 нед. или 60–75 мг/м² 1 раз в 4 нед.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: тошнота, рвота, диарея, стоматит, алоpecia, флебит, дерматит, панцитопения. Серьезным осложнением является сердечная недостаточность с одышкой, болью в сердце, изменениями на ЭКГ, артериальной гипотензией, рефрактерностью к сердечным гликозидам.

Карминомицин по механизму действия близок к рубомицину, но более токсичен. Препарат состоит из трех компонентов.

Применение. Препарат применяют в двух режимах:

1. Продолжительный режим: препарат вводят внутривенно по 7,5 мг/м² 2 раза в неделю в течение 3 нед., курсовая доза 60–75 мг, интервал между курсами 4 нед.
2. Короткий режим: препарат вводят по 5 мг/м² ежедневно в течение 5 дней, курсовая доза 20–25 мг, интервал между курсами 3–4 нед.

Побочные действия. Из побочных явлений следует назвать тошноту, рвоту, общую слабость, тахикардию, боль в области сердца, изменения на ЭКГ, панцитопению.

Блеомицины

Блеомицин является смесью антибиотиков. Воздействует на синтез ДНК, активен в G₁-фазе и в начале S-фазы клеточного цикла. Отличительное свойство блеомицина — малое влияние на гемопоэз.

Фармакокинетика препарата в крови описывается биэкспоненциальной кривой (T_{1/2α} составляет 25 мин, T_{1/2β} — 4 ч).

За сутки выводится с мочой 50–70% препарата. Общий клиренс его равен 50 мл/мин/м², а почечный — 25 мл/мин/м². У больных со снижением клубочковой фильтрации до 35 мл/мин/м² T_{1/2} препарата резко удлиняется, что требует коррекции дозы. В значительных количествах накапливается в коже.

Применение. Блеомицин вводят либо 3 раза в неделю, либо ежедневно по 15 мг, при повторных курсах дозу снижают. Интервал между курсами — 2 мес.

Применяют при плоскоклеточном раке, ретикулосаркоме, лимфогранулематозе, тератобластоме яичка и яичника.

Побочные действия. К побочным действиям блеомицина относятся повышение температуры тела, дерматоз, стоматит, алопеция, лекарственная пневмония, легочный фиброз.

15.5. АЛКАЛОИДЫ

Алкалоиды представлены двумя препаратами растительного происхождения: винбластин и винкристин, которые получены из *Vinca rosea L.*

Винбластин. Изменение концентрации винбластина в крови описывается трехэкспонен-

циальной кривой. При хроматографии плазмы, желчи и мочи выделяют 10–13 метаболитов алкалоидов. Препарат быстро связывается тканями. Конечный объем распределения для винбластина — 1650 л/м², для винкристина — 600 л/м²; 75% алкалоидов в плазме связаны с белками плазмы крови, остальное количество — с форменными элементами. Незначительное количество препарата проникает через ГЭБ. Винкристин экскретируется с калом (70%) и мочой (12%), в виде метаболитов алкалоидов (40–50%).

Применение. Препарат применяют при лимфогранулематозе, лейкозах. Вводят его внутривенно 1 раз в неделю по 0,15–0,3 мг/кг (курсовая доза 100–120 мг). В период ремиссии при лимфогранулематозе вводят 10 мг 1 раз в 10 дней. Прекращают лечение при снижении количества лейкоцитов менее 3×10³ в 1 мкл.

Побочные действия. К основным побочным действиям препарата относятся панмиелофтиз, лейкопения, парестезии, тошнота и рвота, флебит.

Винкристин (онковин) применяют при лейкозах, лимфогранулематозе. Отличается от винбластина по спектру противоопухолевого действия. Препарат вводят, начиная с 0,03–0,05 мг/кг, увеличивая дозу до 0,15 мг/кг, 1 раз в неделю.

Побочные действия. Винкристин нейротоксичен: вызывает парестезии, атаксию, арефлексию, невралгическую боль. Наблюдаются также тошнота и рвота, запор, стоматит, флебит, алопеция. Лейкопения встречается реже, чем при лечении винбластином.

К таксанам относят доцетаксел и паклитаксел.

Механизм действия *доцетаксела* связан с накоплением тубулина в микротрубочках, что препятствует их распаду, нарушает фазу митоза и межфазные процессы в опухолевых клетках.

Показания. Препарат применяют при раке молочной железы (РМЖ), раке легкого, злокачественных опухолях головы и шеи, раке яичников, предстательной железы.

Побочные действия. Среди побочных эффектов наиболее часто встречаются нейтропения, тромбоцитопения, анемия, тошнота, рвота, диарея, стоматит, повышение активности АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия, артралгия, миалгия,

алопеция, задержка жидкости. Препарат назначают внутривенно по 100 мг/м² каждые 3 нед. При развитии побочных эффектов дозу уменьшают до 50–75 мг/м².

Сходным механизмом действия обладает препарат *паклитаксел*.

Показания: рак яичников [терапия первой линии больных с распространенной формой заболевания или остаточной опухолью (> 1 см) после лапаротомии (в комбинации с цисплатином) и терапия второй линии при метастазах после стандартной терапии, не давшей положительного результата]; РМЖ (наличие пораженных лимфатических узлов после стандартной комбинированной терапии — адъювантное лечение, после рецидива заболевания, в течение 6 мес. после начала адъювантной терапии — терапия первой линии; метастатический РМЖ после неэффективной стандартной терапии — терапия второй линии); немелкоклеточный рак легкого [терапия первой линии больных, которым не планируется проведение хирургического лечения и/или лучевой терапии (в комбинации с цисплатином)]; саркома Капоши у больных СПИДом — вторичная терапия; плоскоклеточный рак головы и шеи; переходноклеточный рак мочевого пузыря; рак пищевода; лейкомия.

Противопоказания. К противопоказаниям для назначения препарата относятся нейтропения (< 1,5×10³/мкл), тромбоцитопения (< 100×10³/мкл), инфекционные заболевания, аритмия, угнетение костномозгового кроветворения после химио- или лучевой терапии.

Режим дозирования. Назначают препарат внутривенно капельно 1 раз в 3 нед. При раке яичников — 135–175 мг/м²; при РМЖ, немелкоклеточном раке легких — 175 мг/м²; при саркоме Капоши — 135 мг/м² или по 100 мг/м² 1 раз в 2 нед.

15.6. ДРУГИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Ферментные препараты. Одним из мощных цитостатиков является L-аспарагиназа. L-аспарагиназу (краснитин) получают из культуры кишечной палочки. T_{1/2} L-аспарагиназы составляет 14–22 ч.

Ее применяют преимущественно при остром лимфобластном лейкозе. Вводят медленно внутривенно 200 МЕ/кг ежедневно в течение 4 нед. При отсутствии эффекта в течение 2 нед. лечение прекращают.

Моноклональные антитела. К созданным в последние годы на основе генно-инженерных технологий относятся противоопухолевые препараты ритуксимаб, трастузумаб, иматиниб.

В основе препарата *ритуксимаб* — моноклональные антитела, которые специфически связываясь с трансмембранным антигеном CD20 на пре-B-лимфоцитах и зрелых B-лимфоцитах, инициируют лизис B-клеток.

Применение. Препарат назначают при лечении B-клеточной неходжкинской лимфомы (рецидивирующая или химиоустойчивая). Вводят внутривенно капельно в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю на протяжении 4 нед.; начальная скорость инфузии при первом введении 50 мг/ч с постепенным увеличением на 50 мг/ч каждые 30 мин (максимальная скорость 400 мг/ч).

Трастузумаб — рекомбинантные моноклональные антитела, взаимодействуя с рецепторами (HER2) эпидермального фактора роста клеток РМЖ человека, подавляют пролиферацию опухолевых клеток, характеризующихся гиперэкспрессией HER2.

Показания: метастазирующий рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (монотерапия после одной или более схем химиотерапии, в комбинации с паклитакселом в случае отсутствия предшествующей химиотерапии).

Применение. Препарат вводят внутривенно капельно в начальной дозе 4 мг/кг; поддерживающая доза — 2 мг/кг/нед.

Препарат *иматиниб* является ингибитором протеинтирозинкиназы (Src-Abl тирозинкиназы) — аномального фермента, продуцируемого филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе.

Показания. Препарат назначают при хроническом миелолейкозе в стадии обострения, включая бластный криз, и в стадии ремиссии при резистентности к лечению ИФН-α.

Применение. Препарат применяют перорально в дозе 400–600 мг/сут.

15.7. ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ

Острый лейкоз. При цитостатической терапии острого лейкоза следует учитывать клинимоρφологические варианты болезни, а также возможности и квалификацию персонала, обеспечение реабилитации больных при развитии миелодепрессии.

При проведении лечения в условиях стационара различают три этапа: индукция ремиссии, консолидация ремиссии, лечение в период ремиссии.

Индукция ремиссии заключается в курсовой циклической интенсивной цитостатической химиотерапии согласно варианту заболевания с использованием одной из программ. При этом противопоказаниями к терапии не являются анемия, глубокая тромбоцитопения и лейкопения, выраженная интоксикация, геморрагический диатез. При резко выраженной тромбоцитопении и лейкопении перед применением цитостатиков показана трансфузия лейко- и тромбоцитной массы.

Индукция ремиссии предусматривает не менее двух циклов химиотерапии. Отсутствие полного лечебного эффекта после 1–2 курсов свидетельствует о первичной резистентности больных к данной комбинации лекарств и диктует необходимость выбора другой программы. Часто после первого курса полихимиотерапии развивается индуцированная гипоплазия кроветворения, что является сигналом к проведению целого комплекса лечебных мероприятий.

Второй этап лечения — консолидация ремиссии — проводится в период становления ремиссии, подтвержденной данными анализа периферической крови и картиной костного мозга. Основные направления лечения: эрадикация лейкозных клеток и депрессивное влияние на лейкозную субпопуляцию. Фармакотерапия консолидации представляет собой дополнительный курс индукционного цитостатического лечения. Третий этап лечения — период ремиссии — означает дальнейшую максимальную редукцию бластных клеток, а также уменьшение числа (величины) лейкозной инфильтрации.

Дифференцированная фармакотерапия острого лейкоза основана на неодинаковом подходе к больным разного возраста (дети, молодые

люди до 20 лет и взрослые) и с различной клинимоρφологической формой заболевания.

Острый лимфобластный лейкоз — одна из благоприятных для лечения форм лейкоза. Наиболее распространена схема VAMP. При выраженном опухолевом росте (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, тотальное поражение костного мозга) как средство выбора используют схему CVAMP, в которой противоопухолевое действие усилено циклофосфаном.

При лейкопенических вариантах заболевания в схему включается L-аспарагиназа. Для индукции ремиссии наиболее эффективно сочетанное применение винкристина, преднизолона и аспарагиназы. Винкрестин 1,5 мг/м² (не более 2 мг) внутривенно в 1, 7, 14 и 21-й дни; L-аспарагиназа 600 МЕ/м² внутривенно или внутримышечно 3 раза в неделю, начиная с 3-го дня курса; преднизолон 40–60 мг/м² ежедневно в течение всего курса. После 3 доз винкристина исследуют костный мозг и при снижении количества бластных клеток более чем на 50% лечение продолжают до 42-го дня с контролем костного мозга каждые 2 нед. Если в костном мозге число бластных клеток составляет более 50% первоначального числа, 2 дня внутривенно вводят рубомицин 45–60 мг/м² или адриамицин 30–40 мг/м².

При высоком начальном лейкоцитозе можно начинать лечение с внутривенного введения циклофосфана 600 мг однократно. Остается распространенной для индукции ремиссии болезни схема VAMP.

Противорецидивное лечение по схеме VAMP предусматривает введение препаратов в 3, 6, 9, и 12-й месяцы и далее каждый 6-й месяц ремиссии или чаще.

При неэффективности схемы VAMP или CVAMP прибегают к другим программам (AVAMP, COAP, OAP). Следует отметить, что схемы программного применения цитостатических средств быстро меняются и совершенствуются в зависимости от эффективности и безопасности лечения.

Острый миелобластный лейкоз. По сравнению с острым лимфобластным лейкозом острый миелобластный лейкоз значительно хуже поддается лечению. Наиболее эффективна схема AVAMP.

При быстро прогрессирующих формах лейкоза применяют комбинации рубомицина и цитозара («7+3» и «5+2»). При этом цитозар (100 мг/м^2) вводится ежедневно внутривенно в течение 7 или 5 дней, а рубомицин (или рабдомицин) — в течение первых 3 (45 мг/м^2) или 2 (100 мг/м^2) дней внутривенно. Для сублейкемических форм острого миелобластного лейкоза применяется схема СОАР.

Программой выбора является схема ОАР, включающая онковин, цитозин-арабинозид и преднизолон. Применяют также схему, включающую карминомицин.

Основным ограничением для применения цитостатиков при остром миелолейкозе является резкая гипоплазия кроветворения с развитием геморрагического диатеза и инфекционных осложнений, требующих соответствующей коррекции.

Фармакотерапия острого промиелоцитарного лейкоза складывается из ликвидации ДВС-синдрома с последующим лечением рубомицином и цитозаром.

Профилактика нейролейкоза состоит из облучения головы (24 Гр на голову) и 5-кратного эндолюмбального введения метотрексата (по 2 введения в неделю) из расчета $12,5 \text{ мг/м}^2$. В период профилактики нейролейкоза общая цитостатическая терапия продолжается.

Хронический лимфолейкоз. В настоящее время выделяют В- и Т-формы хронического лимфолейкоза (А. И. Воробьев и М. Д. Бриллиант), а также несколько вариантов его течения. Доброкачественный вариант характеризуется умеренной лимфаденопатией, лимфоцитарным лейкоцитозом до $20\text{--}30 \times 10^3$ в 1 мкл, исчезающим при инфекционных осложнениях, и медленным течением. При этой форме заболевания цитостатическая терапия показана при нарастании слабости, потливости, лейкоцитозе до $50 \times 10^3/\text{мкл}$. Применяют лейкеран в суточной дозе 5–10 мг, добиваясь снижения количества лейкоцитов до $20\text{--}30 \times 10^3/\text{мкл}$, но не менее.

Прогрессирующий вариант (прогрессивное увеличение лимфатических узлов, повышение содержания лейкоцитов) является классическим проявлением болезни.

Применяют три схемы лечения.

Схема 1. Лейкеран 5–10 мг/сут.

Схема 2. Циклофосфан 200 мг/сут при опухолевом увеличении лимфоузлов (как в первой, так и во второй схеме необходим контроль за лейкоцитозом, который не должен превышать $50 \times 10^3/\text{мкл}$).

Схема 3 (программа М-2). 1-й день: винкристин (2 мг) и циклофосфан (10 мг/кг), кармустин (BCNLJ, алкилирующее соединение) (0,5 мг/кг); с 1-го по 4-й день — мелфалан (алкеран) (0,25 мг/кг) или сарколизин (0,3 мг/кг). Преднизолон: с 1-го по 7-й день — 1 мг/кг, с 7-го по 14-й день — 0,5 мг/кг, с 14-го по 35-й день — 0,25 мг/кг.

Поддерживающая терапия циклофосфаном по 200 мг через день в течение 2 нед. с перерывом между курсами 2 нед.

При опухолевом варианте хронического лимфолейкоза наблюдается значительное увеличение лимфоузлов, миндалин, селезенки при незначительном лейкоцитозе — до $20\text{--}30 \times 10^3/\text{мкл}$. Применяются три схемы лечения.

Схема 1. 1-й день: циклофосфан — 750 мг/м^2 ; винкристин — 8 мг внутривенно; адриабластин — 50 мг/м^2 . С 1-го по 5-й день применяется преднизолон внутрь по 100 мг/сут с перерывом 3 нед. Обычно проводят 6 курсов лечения с последующей поддерживающей терапией циклофосфаном.

Схема 2. 1-й и 8-й дни: циклофосфан 600 мг/м^2 , винкристин 60 мг/сут, начиная с 10-го дня дозу преднизолона ежедневно снижают на 10 мг. Перерыв между курсами лечения 14 дней, проводят 6 таких курсов. Поддерживающая терапия циклофосфаном.

Схема 3. 1-й и 8-й дни: мустарген 6 мг/м^2 и винкристин 2 мг внутривенно; с 1-го по 14-й день преднизолон 60 мг/сут с постепенным снижением дозы, начиная с 10-го дня по 10 мг. Кроме того, применяют лучевую терапию как самостоятельный или вспомогательный метод.

При спленомегалической форме хронического лимфолейкоза (относят к опухолевой форме) сначала удаляют селезенку, а затем проводят лечение по схеме 3 и 1.

Лечение волосатоклеточного лейкоза начинают с удаления селезенки, а затем вводят хлорбутин, реже — рубомицин.

Костномозговой вариант хронического лимфолейкоза характеризуется цитопенией с абсолютным лимфоцитозом и замещением костного мозга лимфоцитами. Для лечения используют схему VAMP.

При T-форме хронического лимфолейкоза облучают кожу, а также применяют цитозин-арабинозид в течение 5 дней в суточной дозе 100 мг/м² внутривенно с перерывом 14 дней.

Хронический миелолейкоз. Постановка диагноза хронического миелолейкоза является показанием к фармакотерапии. В развернутой стадии болезни основной метод лечения — прием миелосана (милеран, бусульфан), начиная с малых доз — 4–6 мг/сут или 0,06–0,1 мг/кг массы тела. При уменьшении числа лейкоцитов вдвое дозу препарата снижают наполовину, а затем при уменьшении числа лейкоцитов до $15\text{--}20 \times 10^3$ в 1 мкл переходят на поддерживающую дозу (2 мг препарата 1–2–3 раза в неделю). При количестве лейкоцитов 10×10^3 и 20×10^3 в 1 мкл дозы миелосана обычно составляют 2 и 4 мг/сут соответственно.

Наблюдается потливость и исчезает слабость, уменьшается селезенка, в течение 2–3 нед. увеличивается число лейкоцитов за счет молодых форм, затем количество лейкоцитов падает. Нередко лечение миелосаном комбинируют с облучением селезенки.

Кроме миелосана, особенно при развитии к нему резистентности, для лечения используют миелобромол в дозе 250 мг/сут ежедневно или через день в течение 2–3 нед.; 6-меркаптопурин — 100–150 мг/сут; гидроксимочевину — 1000–2500 мг/сут.

Нередко применяют комбинацию цитозин-арабинозида с тиогуанином в течение 5 сут с интервалом 9–14 дней до достижения глубокой цитопении.

Лечение бластного криза проводят по схеме VAMP, схемам «5+2» или «7+3», а также TRAMPOL (тиогуанин + рубомицин + цитозин-арабинозид + винкристин + метотрексат + преднизолон + циклофосфан + L-аспарагиназа) факультативно в виде 5-дневных курсов с интервалом 9 дней.

Эритремия. При эритремии показано применение химиотерапевтических препаратов, если

лечение с помощью кровопусканий неэффективно, а заболевание протекает тяжело с панцитозом (лейкоцитоз более 10×10^3 /мкл, тромбоцитоз более 10×10^5 /мкл) и спленомегалией при возрасте больного старше 50 лет.

Наиболее часто назначается имифос в суточной дозе 50 мг внутривенно или внутримышечно ежедневно в течение 3 дней, затем через день при курсовой дозе 400–600 мг. Для лечения используют миелобромол, особенно в поликлинической практике, и при наличии лейко- и тромбоцитоза в дозе 250 мг ежедневно, а по мере уменьшения числа лейкоцитов — через день и реже (курсовая доза 7,5–10 г). Миелосан, хотя и применяется, опасен ввиду возможности развития аплазии кроветворения.

Рекомендуется также хлорбутин в суточной дозе 8–10 мг внутрь в течение 5–6 нед. до развития цитопении, после чего лечение прерывают. Используют также циклофосфан в суточной дозе 100–150 мг внутрь ежедневно до появления ремиссии или цитопении, после чего лечение прерывают.

Лимфогранулематоз. На сегодняшний день наиболее принятой является схема комплексного лечения лимфогранулематоза в зависимости от стадии заболевания и распространенности процесса. Эта схема включает в себя спленэктомия, лучевую и полихимиотерапию (табл. 15.2).

Химиотерапия в значительной степени повышает эффективность лечения при радиорезистентных и диссеминированных формах лимфогранулематоза.

Применяют также несколько схем полихимиотерапии. При этом большое разнообразие схем обусловлено особенностями течения болезни и развитием ее резистентных форм, в частности к химиотерапевтическим препаратам. Наиболее эффективны схемы COPP (CVPP), MOPP (табл. 15.3). При лечении по этим схемам ремиссия достигается более чем в 80 % случаев. Методика полихимиотерапии по схеме COPP (CVPP) предусматривает проведение 12 двухнедельных циклов с двухнедельным интервалом между ними, которые необходимы для профилактики угнетения миелоидного кроветворения. Обычно эффект наступает после 1–2 циклов и выражается в купировании интоксикации,

Таблица 15.2

Программа фармакотерапии лимфогранулематоза

Препарат	Доза, мг/м ²	Метод введения	День цикла	Перерыв, сут
<i>Программа DVPP (14-дневный курс)</i>				
Допан	4	Внутрь	1-й и 8-й	14
Винбластин	6	Внутривенно		14
Прокарбазин	100	Внутрь	Ежедневно	
Преднизолон	100			
<i>Программа ABVP (28-дневный курс)</i>				
Адриамицин	25	Внутривенно	1-й и 14-й	14
Блеомицин	10			
Винбластин	6			
Преднизолон	40	Внутрь	Ежедневно	—

Таблица 15.3

Программы химиотерапии лимфогранулематоза

Препарат	Доза, мг/м ² /сут	Метод введения	День цикла	Продолжительность цикла, сут	Перерыв, сут
<i>Программа COPP (CVPP)</i>					
Циклофосфан	600	Внутривенно	1–8-й	14	14
Онковин	1,4				
Винбластин	6				
Прокарбазин	100	Внутрь	Ежедневно		
Преднизолон	40				
<i>Программа MOPP (MVPP)</i>					
Мустарген	6	Внутривенно	1–8-й	14	14
Онковин	1,4				
Винбластин	6				
Прокарбазин	100	Внутрь	Ежедневно		
Преднизолон	40				

уменьшении размера лимфоузлов и объема органных проявлений. После 2–4 циклов обычно наступает полная ремиссия. Поддерживающая терапия назначается после 12 циклов по той же схеме, по которой получена ремиссия, но с 3-месячным перерывом между ними.

При частичной ремиссии в схеме лечения заменяют циклофосфан мустаргеном, допаном, адриамицином, блеомицином, нитрозометилмочевинной. Эффективность схемы MOPP (MVPP) также довольно высокая и не зависит от предшествующего лучевого лечения и полихимиотерапии.

При лечении лимфогранулематоза получили признание схемы с включением не только алкилирующих соединений, но и алкалоидов

(винкристин, винбластин), а также производных подофилотоксина, которые дают возможность получить ремиссию при генерализованных формах болезни.

При развитии резистентности к лечению и при диссеминированных формах болезни используют другие схемы, включающие антибиотики и цитостатики в различной комбинации (ABVD — адриамицин, блеомицин, винбластин, прокарбазин; B-MOPP — блеомицин — программа MOPP), а также производные мочевины.

Полихимиотерапия должна проводиться под строгим контролем периферической крови с подсчетом ретикулоцитов и тромбоцитов не реже 1 раза в неделю перед введением препарата.

Парапротеинемические гемобластоzy. Для лечения миеломной болезни применяют сарколизин или циклофосфан в комбинации с ГКС и анаболическими стероидами, а при неэффективности этой терапии добавляют прокарбазин. Обычно используют несколько подходов к лечению.

Схема 1. Сарколизин 10 мг внутрь ежедневно или через день (в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов) при курсовой дозе 200–300 мг, неробол 10–15 мг/сут (ретаболил 50 мг внутримышечно 1 раз в неделю), преднизолон 10–20 мг/сут в течение всего курса лечения. Поддерживающая терапия: сарколизин 10 мг/сут внутрь 1 раз в 5–10 дней, преднизолон и неробол по 10–15 мг/сут в течение 10 дней каждого месяца.

Схема 2. Циклофосфан внутривенно, внутримышечно или внутрь в дозе 400 мг через день при курсовой дозе 8–10 г, преднизолон и ретаболил, как в схеме 1. Поддерживающее лечение: циклофосфан 400 мг 1 раз в 5–10 дней, преднизолон и ретаболил, как в схеме 1. Прерывистая ударная терапия высокими дозами цитостатиков и гормонов.

Схема 3. С 1-го по 4-й день сарколизин 10 мг/м² и преднизолон по 60 мг/м². Перерыв между курсами лечения 6 нед.

Схема 4. К схеме 1 добавляется прокарбазин по 150 мг/м²/сут с 1-го по 9-й день или по 200 мг/м²/сут с 1-го по 6-й день цикла.

Схема 5. К схеме 4 добавляется винкристин в дозе 1 мг/м² на 10–14-й день.

Схема 6. Циклофосфан 1 мг/м² в 1-й день, преднизолон по 200 мг с 1-го по 4-й день курса лечения. Перерыв между курсами 3 нед.

Схема 7. Начало лечения — схема 2, продолжение — по схеме 6. Поддерживающая терапия малыми дозами цитостатиков.

Схема 8. Алкеран (сарколизин) 0,02–0,04 мг/кг массы тела в сутки ежедневно.

Схема 9. Циклофосфан 1,2 мг/кг массы тела в сутки ежедневно. В указанных схемах преднизолон используют лишь при гиперкальциемии, гемолизе, тромбоцитопении до ликвидации этих осложнений. Следует соблюдать осторожность в назначении сарколизина при ХПН.

Не следует забывать о применении при этом заболевании плазмафереза, средств, влияющих

на гиперкальциемию и азотемию, о лечении переломов и инфекционных осложнений.

К критериям эффективности лечения относятся:

- 1) снижение уровня патологических иммуноглобулинов более чем на 50 %;
- 2) уменьшение экскреции белка Бенс-Джонса на 50 % и более;
- 3) регрессия площади опухоли на 50 % и более;
- 4) появление рентгенологических признаков заживления костных дефектов.

Для лечения макроглобулинемии Вальденстрема используют хлорбутин (лейкеран) в дозе от 4 до 12 мг/сут в зависимости от показателей периферической крови и выраженности лейкоцитарной инфильтрации. При достижении клинического эффекта переходят на терапию поддерживающими дозами препарата.

При неэффективности лейкерана с успехом применяют циклофосфан в дозе 50–200 мг/сут в сочетании с лучевой терапией, особенно при лимфаденопатии и спленомегалии.

Кроме того, рекомендуются ГКС и анаболические гормоны, а также гемотрансфузии, при синдроме высокой вязкости — плазмаферез.

При болезни «тяжелых цепей» применяют эмбихин, мельфалан, циклофосфан, облучение селезенки, ГКС.

15.8. ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

Тошнота и рвота среди побочных эффектов химио- и лучевой терапии бывают очень мучительными и иногда ведут к прекращению лечения.

Селективные антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (гидрокситриптаминовых), играющих важную роль в патогенезе рвоты при химиотерапии, препятствуют реализации рвотного рефлекса и вызывают четкий клинический эффект. К этому новому поколению антиэметиков относятся *ондансетрон* (зофран), *трописетрон* (новобан). В условиях максимально эметогенной химиотерапии полного контроля рвоты при терапии зофраном удавалось добиться в 70 % случаев, а в сочетании с дексаметазоном — в 90 %. Предупреждение рвоты достигалось однократным

внутривенным введением 8–32 мг зофрана непосредственно перед началом химиотерапии.

При нарушениях со стороны системы крови в онкологии все чаще применяют факторы роста гематопоэза. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин является эффективным средством лечения почечной анемии.

В последние годы особый интерес вызывает изучение эффективности эритропоэтина при анемиях, злокачественных опухолях и противоопухолевой химиотерапии, ревматоидном артрите, ВИЧ-инфекции и др. Основанием для применения эритропоэтина послужил тот факт, что при анемии у больных со злокачественными опухолями повышение уровня эритропоэтина может не соответствовать степени снижения содержания гемоглобина. Применяют эпоэтин-β (рекормон) и эпоэтин-α (эпрекс) парентерально. По данным плацебо-контролируемых исследований, терапия эритропоэтином была эффективной у 32–82% больных опухолевой анемией. Эпоэтин-α применяют по 150 ЕД/кг 3 раза в неделю (при необходимости дозу повы-

шали до 300 ЕД/кг в неделю) в течение не более 4 мес. Было отмечено увеличение среднего уровня гемоглобина и улучшение показателей качества жизни.

Миелоидные факторы роста, или колоние-стимулирующие факторы (КСФ), — это гликопротеиды, стимулирующие пролиферацию и дифференциацию клеток-предшественниц гематопоэза. Некоторые из них синтезированы с помощью рекомбинантного метода. Наиболее хорошо изучены эффекты Г-КСФ (филграстим, ленограстим, нартограстим) и ГМ-КСФ (молграмостим, сарграмостим). Первый стимулирует образование, главным образом, нейтрофилов, в то время как второй оказывает действие на продукцию клеток различных линий, в том числе эозинофилов, нейтрофилов и монофилов.

Основным показанием к назначению КСФ является нейтропения при цитотоксической химиотерапии, которая может препятствовать проведению ее в адекватной дозе.

Применение КСФ сдерживает их высокая стоимость.

Существует несколько групп анемий. Среди них следует выделить:

- анемии, связанные с дефицитом в организме железа и недостатком витамина В₁₂ и фолиевой кислоты;
- анемии гемолитические, связанные с приобретенной или врожденной патологией эритроцитов с их усиленным разрушением;
- анемии апластические, обусловленные патологией клеток костного мозга;
- анемии, обусловленные дефицитом гемопэтина, вырабатываемого почками;
- анемии более сложного и не совсем ясного происхождения при ревматоидном артрите, опухоли, хронической инфекции.

К анемиям примыкают нейтропении и агранулоцитоз.

16.1. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

Анемии, связанные с дефицитом железа в организме взрослых, развиваются обычно в результате незначительных, но частых и длительных кровопотерь. Причиной развития железодефицитной анемии может быть недостаточное поступление железа с пищей (например, при

голодании, вегетарианстве); недостаточное его усвоение (после резекции желудка, больших отделов тонкого кишечника, при заболеваниях тонкого кишечника и мальабсорбции, приеме лекарственных средств, угнетающих всасывание железа); повышенная потребность организма в железе в переходном возрасте, главным образом у девушек (ювенильный хлороз), во время беременности и лактации, у женщин в пременопаузальный период, а также при лечении макроцитарной анемии витамином В₁₂; хроническая кровопотеря при желудочно-кишечных кровотечениях (при рефлюкс-эзофагите, эрозивно-язвенных заболеваниях желудка, опухолях желудка и толстой кишки, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, дивертикулитах, кровоточащем геморрое и др.), маточных (обильные менструации, маточные кровотечения), носовых, почечных (при гломерулонефрите, мочекаменной болезни, опухолях) и др.

Небольшую роль играют нарушения всасывания железа при пониженной желудочной секреции и уменьшении поступления его с пищей, а также наследственное снижение количества трансферрина.

Общие запасы железа в организме составляют 2–4 г (мужчины — 50 мг/кг, женщины — 35 мг/кг массы тела). Около $\frac{2}{3}$ этого количества железа содержится в гемоглобине, остальное, включая ферритин и гемосидерин, — в костном мозге, селезенке, мышцах. Большая часть железа из разрушающихся эритроцитов (более 20 мг ежедневно) вновь поступает в гемоглобин.

Суточная потребность в железе составляет для мужчин 10 мг, для женщин 18 мг (в период беременности и лактации — 38 и 33 мг соответственно). Суточный рацион питания взрослого человека содержит в среднем 10–15 мг железа, однако всасывается лишь 1–3 мг железа (около 10%).

Железо, попадая в организм с пищей, всасывается (главным образом, в виде его двухвалентной формы) в двенадцатиперстной кишке и начальном отделе тощей кишки. В желудке железо попадает сначала в клетки слизистой оболочки, где оно образует комплекс с белком апоферритином — ферритин. Транспорт железа в крови происходит в виде комплекса с белком трансферрином, в составе которого железо доставляется ко всем тканям организма, включая костный мозг (где включается в гем нормобластов), клетки печени (здесь откладываются запасы ферритина) и другие клетки (где в составе железосодержащих ферментов оно участвует в различных физиологических процессах, например образовании миоглобина). В крови содержится лишь небольшое количество ферритина, который высвобождается из разрушающихся клеток различных тканей. Всасывание железа в ЖКТ ограничено и контролируется его концентрацией в плазме (соотношением белков — апоферритина, свободного от железа, и ферритина).

При дефиците железа его всасывание значительно увеличивается, при этом контроль за усвоением железа может быть нарушен, что приводит к его избытку и отложению в органах в виде гемосидерина. Нарушение всасывания наблюдается при патологии тонкой кишки и гастрэктомии. При этом в щелочном содержимом кишечника возможно образование нерастворимых соединений, например фосфата железа, в результате чего не усваиваются даже большие дозы назначаемых препаратов. Установлено, что

железо может усваиваться в той или иной степени из всех его соединений, попадающих в желудок. Нарушение всасывания железа имеет место при одновременном применении тетрациклина, антацидов.

Дефицит железа проявляется гипохромной микроцитарной анемией. Помимо снижения среднего объема эритроцитов и содержания в них гемоглобина, уменьшена концентрация железа и ферритина в плазме, увеличена способность плазмы связывать железо, что обусловлено трансферрином.

Терапия препаратами железа показана при его дефиците. Если анемия поддается этой терапии, отмечается повышение содержания гемоглобина в крови.

Следует иметь в виду, что при некоторых системных заболеваниях, протекающих с гипохромной анемией, содержание ферритина в плазме соответствует норме или повышено, что указывает на нарушенное усвоение железа, которое поступает в организм в достаточном количестве. В этом случае терапия препаратами железа не показана, как и при гемолитической анемии.

При лечении железodefицитной анемии необходимо учитывать, что возместить дефицит железа с помощью диетотерапии невозможно, так как всасывание железа из пищевых продуктов ограничено. Необходим длительный прием препаратов железа внутрь в умеренных дозах (в среднем 2–3 мес.). Не следует прекращать их прием при нормализации гемоглобина, так как при этом не восполняются запасы железа в организме (ферритин). Гемотрансфузии должны проводиться только по жизненным показаниям.

Важным в терапии железodefицитной анемии является выбор препарата, поскольку длительность лечения составляет несколько месяцев. При этом важна не только высокая эффективность лечения, но и отсутствие нежелательных реакций, а также приверженность к проводимой терапии.

По классификации, все препараты железа подразделяются на препараты железа для приема внутрь и парентеральные препараты железа. Среди пероральных препаратов железа выделяют:

- простые (солевые или ионные) препараты железа, содержащие двухвалентное (Fe^{2+})

и трехвалентное (Fe^{3+}) железо: железа сульфат, железа глюконат, железа fumarat, железа хлорид;

- препараты улучшенной переносимости (хелатные соединения железа Fe^{2+} и Fe^{3+}), в состав которых введены кислоты (аскорбиновая, никотиновая, фолиевая и др.) и другие компоненты (ферменты, витамины, аминокислоты): тардиферрон, актиферрин, сорбифер, фенюльс;
- сложные (неионные) полинуклеарные гидроксидные комплексы трехвалентного железа (Fe^{3+}): мальтофер, феррум-лек.

Данная классификация основана на различных механизмах всасывания и переносимости препаратов железа.

Простые препараты железа. Всасывание железа из ионных соединений происходит преимущественно в двухвалентной форме, тогда как активность утилизации его из препаратов, содержащих соли трехвалентного железа, зависит от уровня рН желудочного сока. При высокой кислотности желудочного сока образуются труднорастворимые гидроксиды железа, что снижает биодоступность этих препаратов. Вследствие этого наиболее часто используются двухвалентные препараты железа, обладающие хорошей растворимостью и высокой способностью к диссоциации.

При поступлении в ЖКТ соединения двухвалентного железа проникают в мукозные клетки слизистой оболочки кишечника, а затем путем пассивной диффузии — в кровеносное русло, где происходит восстановление двухвалентного железа в трехвалентную форму методом окисления с участием ферроксидазы-I. Трехвалентные формы железа соединяются с трансферрином и ферритином, образуя пул депонированного железа, которое используется при необходимости в синтезе гемоглобина, миоглобина и других железосодержащих соединений. Свободные ионы железа, выделяющиеся в ЖКТ, имеют низкую молекулярную массу, поэтому попадают в кровь даже после того, как исчерпаны возможности физиологического транспортного механизма, создавая риск перенасыщения железом.

Образующиеся свободные ионы железа вызывают локальное раздражение и повреждение

слизистой оболочки желудка в месте их высвобождения. В связи с этим возникают неприятные нежелательные реакции в виде тошноты, боли в животе, чувства переполнения и давления в области эпигастрия. Неприятный металлический привкус и окрашивание эмали зубов также связывают со свободными ионами железа.

При окислении ионов Fe^{2+} в Fe^{3+} высвобождаются электроны, которые приводят к образованию высокореактивных свободных радикалов, активирующих процессы перекисного окисления липидов, которые вызывают повреждение и гибель клеток ЖКТ.

Эти особенности преобразования простых препаратов железа обуславливают их высокую токсичность при длительном применении.

Характерной особенностью простых препаратов железа является то, что ионы железа образуют нерастворимые соединения с такими пищевыми компонентами, как танин (кофе, чай), фитин (рис, соя), фосфаты (рыба, морепродукты).

Таким образом, лечение простыми солевыми препаратами железа эффективно, просто, дешево, но ограничено нежелательными реакциями, низкой комплаентностью, плохой всасываемостью.

Препараты улучшенной переносимости. Препараты железа улучшенной переносимости представляют собой те же солевые препараты Fe^{2+} и Fe^{3+} в сочетании с кислотами (аскорбиновой, никотиновой, фолиевой и др.) и мукопротеазой или аминокислотами (D,L-серин). Данные комплексы улучшают переносимость препаратов железа и делают терапию комплаентной.

Сложные (неионные) препараты железа. Неионные препараты железа, созданные на основе гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа, по химической структуре максимально приближены к структуре естественных соединений железа с ферритином и имеют большую молекулярную массу. Всасывание железа из этих комплексов происходит путем переноса через щеточную каемку мембраны кишечника с помощью транспортного белка, а затем высвобождения для связывания с трансферрином и ферритином. При этом характерны физиологические процессы саморегулирования: при насыщении организма железом всасывание

прекращается по принципу обратной связи, что исключает возможность передозировки и отравления.

Неионные соединения железа не диссоциируют в ЖКТ с высвобождением свободных ионов железа, что проявляется хорошей их переносимостью.

В гидроксид-полимальтозном комплексе железа гидроксид железа (Fe^{3+}) окружена нековалентно связанными молекулами полимальтозы. В физиологических условиях гидроксид-полимальтозный комплекс железа стабилен, поэтому препараты на его основе имеют приятный вкус и практически не приводят к окрашиванию эмали зубов.

Парентеральные препараты железа. Существует четыре группы парентеральных препаратов железа, классифицируемых по кинетическим и термодинамическим критериям, различающихся по стабильности комплекса, молекулярной массе, токсичности, гистотоксичности, фармакокинетики и наличию нежелательных реакций.

Комплексы I типа: декстран железа и декстрин железа. Характеризуются стабильностью и высокой молекулярной массой (> 100 кДа). Благодаря высокой структурной гомогенности комплексы I типа медленно выделяют железо, которое захватывается эндогенными железосвязывающими белками и попадает в РЭС. Полураспад декстрана железа составляет 3–4 дня. Железо связывается с трансферрином и частично вновь попадает в плазму, откуда транспортируется в костный мозг и утилизируется для синтеза гемоглобина. Высокая комплексная стабильность и медленное выделение железа позволяют классифицировать данные комплексы как клинически безопасные. Нежелательные лекарственные реакции маловероятны, однако в очень редких случаях могут вызывать аллергические реакции.

Комплексы II типа: представляют собой комплексы средней стабильности — железо (Fe^{3+})-гидроксид сахарозный комплекс (Венофер®) с молекулярной массой от 30 до 100 кДа. Период полураспада железа составляет около 6 ч. Железо доставляется преимущественно в РЭС и печень трансферрином и апоферритином, а также обнаруживается в почках и костном мозге. Оно

быстро метаболизируется и становится доступным для эритропоэза. Стабильность комплекса и распределение железа делает эту группу клинически безопасной. Ввиду отсутствия биологических полимеров анафилактические реакции возникают очень редко.

Комплексы III типа: содержат лабильные и слабые комплексы железа с низкой молекулярной массой (< 50 кДа): железа глюконат (Fe^{3+}), железа цитрат (Fe^{3+}) и железа сорбитол (Fe^{3+}). Благодаря низкой молекулярной массе глюконат железа проникает не только в РЭС, но и в паренхиму печени, что ведет к радикал-индуцируемому липидному окислению. Применение железа глюконата в дозах, используемых для препаратов I и II типа, вызывает тяжелый и обширный некроз печени. Цитрат железа и сорбитол железа имеют очень низкую молекулярную массу (около 8,7 кДа) и быстро выводятся почками, поэтому только очень маленькое количество железа может быть захвачено эндогенными железосвязывающими белками.

Комплексы IV типа: совмещают, как минимум, два комплекса разных классов и выделяют железо, которое может быть захвачено всеми типами белков. При этом количественная связь с трансферрином или апоферритином возможна только в случае применения очень малых доз. Лишнее железо захватывается альбуминами и метаболизируется.

Исходя из ненадежности комплексов III и IV типов и модели распределения железа при их использовании, эти препараты не могут быть рекомендованы для парентерального введения, так как даже при очень малых терапевтических дозах возможны токсические реакции.

В России широко применяются два макромолекулярных соединения железа для парентерального введения: соединения железа (Fe^{3+}) на основе полимальтозы (декстрин) (Мальтофер®) или полиизомаальтозы (декстран) (Феррум Лек®).

Показаниями для парентерального введения железа являются: тяжелая железodefицитная анемия (с уровнем гемоглобина менее 60–70 г/л), нарушение всасывания железа в ЖКТ (мальабсорбция), непереносимость пероральных препаратов железа, социальные показания, анемии,

возникающие при гельминтозах и паразитарных заболеваниях, ревматоидный артрит.

Дозирование препаратов железа. Минимальной эффективной суточной дозой препарата железа для взрослого человека является 100 мг элементарного железа, что обеспечивает ежедневное поступление в организм больного железодефицитной анемией до 20–30 мг Fe^{2+} . При хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают до 300–400 мг/сут в 3–4 приема.

Сульфат железа выпускается в таблетках по 0,2 г, которые содержат 60 мг элементарного железа. Суточная доза 1–3 таблетки.

Ферроградумет — таблетки сульфата железа, содержат 105 мг элементарного железа. Суточная доза 1–2 таблетки.

Феррамид — комплексное соединение железа с никотинамидом (таблетки по 100 мг). Содержание элементарного железа 10 мг. Суточная доза взрослым до 5–10 таблеток.

Ферролекс — драже, содержащие 50 мг сульфата железа (элементарное железо 10 мг) и 30 мг аскорбиновой кислоты. Суточная доза составляет 2–8 драже.

Сорбифер дурулес — таблетки, содержащие 100 мг сульфата железа и аскорбиновую кислоту (элементарное железо 100 мг). Суточная доза составляет 1–3 таблетки.

Тардиферон — таблетки, содержащие сульфат железа, аскорбиновую кислоту и мукопротеазу (элементарное железо 80 мг). Суточная доза 1–2 таблетки.

Актиферрин — капсулы, содержащие сульфат железа и D,L-серин (элементарное железо 111,3 мг). Суточная доза 1–2 капсулы.

Фенюльс — капсулы, содержащие сульфат железа + аскорбиновая кислота + рибофлавин + никотинамид + пиридоксин + кальция пантотенат. Элементарное железо 45 мг. Суточная доза 1–2 капсулы.

Феррум-лек для внутримышечного введения содержит в ампуле (2 мл) 100 мг железа в комплексе с мальтозой. В ампуле для внутривенного введения (5 мл) содержится 100 мг сахара железа. Внутримышечные инъекции делают через день. Внутривенно препарат вводят медленно, разводя предварительно содержимое ампулы изотоническим раствором натрия хлорида до 10 мл.

Ферковен для внутривенного введения (ампулы по 5 мл) включает железа сахарат, кобальта глюконат и раствор углеводов. В 1 мл препарата содержится 20 мг железа. Вводят его внутривенно в течение 10–15 дней, сначала по 2 мл, начиная с 3-го дня — по 5 мл, разводя изотоническим раствором. Для поддержания эффекта затем переходят на прием препарата внутрь. Возможны побочные явления в виде гиперемии лица, шеи, изредка приступов стенокардии.

Сорбитол железа (жектофер) представляет собой низкомолекулярный комплекс и содержит в 2 мл препарата 10 мг железа. За сутки почками выводится 30 % дозы с мочой темного цвета (она может темнеть позже за счет образования под влиянием бактерий сульфида железа). Препарат увеличивает лейкоцитирию у больных с инфекцией мочевых путей, что следует учитывать при его назначении. Сорбитол железа связывается с глобулинами плазмы, трансферрином и откладывается в костном мозге и печени, особенно в ее ретикулоэндотелии. Несвязанная часть железа выделяется с мочой. Сорбитол железа вводится внутримышечно (инъекции часто болезненны). Возможны реакции на введение: головная боль, головокружение, тошнота, дезориентация, иногда непосредственно после введения препарата ощущается металлический вкус во рту.

Декстран железа (имферон) содержит в 1 мл 50 мг железа. Может вводиться как внутримышечно, так и внутривенно. Имеет высокую молекулярную массу и медленно всасывается из места введения в мышцу. Декстран железа не связывается с трансферрином и накапливается в основном в ретикулоэндотелии. Не исключено, что многократное введение препарата в один участок мышцы, где часть его длительно сохраняется, может способствовать канцерогенезу. Введение декстрана железа может осложняться лихорадкой, крапивницей, артралгией, лимфаденопатией. В мировой практике это наиболее часто используемый препарат железа.

Прием препаратов железа внутрь приводит к потемнению кала и может дать ложноположительные результаты проб на кровь в кале.

Терапия препаратами железа должна продолжаться до восстановления уровня гемоглобина и затем еще 2 мес. в меньших дозах для попол-

нения запасов железа в организме. Длительное лечение массивными дозами препаратов может привести к развитию гемосидероза.

Препараты железа назначают парентерально в случае плохой переносимости при приеме внутрь, нарушении всасывания в кишечнике (с отсутствием достаточного терапевтического эффекта от приема железа внутрь), по социальным показаниям. Общая доза препарата для парентерального введения рассчитывается по специальным формулам.

При терапии препаратами железа железodefицитной анемии реакция кроветворения в виде повышения ретикулоцитоза наблюдается в пределах 7 дней. Повышение уровня гемоглобина на 50 % происходит приблизительно в течение 1 мес. Однако восстановление запасов железа происходит позже, в течение еще нескольких месяцев. Величина этих запасов оценивается по уровню ферритина плазмы.

Большие дозы препаратов железа, принимаемых внутрь, могут вызвать диспептические явления вследствие раздражения (а иногда некроза) слизистой оболочки кишечника, особенно если доза железа превышает 180 мг/сут. При очень больших дозах может развиваться коллапс и даже кома вследствие повреждения мозга и печени.

При опасности острого отравления промывают желудок 1% раствором соды. Для связывания препаратов железа в ЖКТ принимают сырые яйца и молоко внутрь. Внутримышечно вводят 1–2 г (до 80 мг/кг в сутки) десферроксамина, который связывает железо и в виде ферроксамина выводится почками.

16.2. ПЕРНИЦИОЗНАЯ АНЕМИЯ

Мегалобластная анемия связана с нарушением синтеза ДНК в молодых клетках красной крови. Наиболее частой причиной этого является дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты, значительно реже — острый лейкоз, химиотерапия цитостатиками, отравление мышьяком. В свою очередь, дефицит витамина B_{12} может быть связан со многими заболеваниями желудка, тонкой кишки, поджелудочной железы, при которых нарушается его всасывание. Особое место занимает пернициозная анемия, возникающая в результа-

те нарушения выработки в желудке внутреннего фактора Касла, с которым связывается витамин B_{12} пищи, что необходимо для его усвоения. В настоящее время показано, что большие дозы витамина B_{12} усваиваются при приеме внутрь даже при отсутствии внутреннего фактора.

Витамин B_{12} , или цианокобаламин, представляет собой сложную молекулу, которая включает в себя атом кобальта. В пище он содержится в продуктах животного происхождения (печень, яйца, молоко). Попадая в желудок, он связывается с внутренним фактором — гликопротеидом и позже всасывается в тонкой кишке. В дальнейшем он соединяется с белком-носителем — транскобаламином, который доставляет его к клеткам различных тканей. В развитии пернициозной анемии в настоящее время придается значение аутоиммунным механизмам с повреждением соответствующих клеток слизистой оболочки желудка.

Дефицит витамина B_{12} в организме вызывает: 1) мегалобластную анемию; 2) дегенеративные изменения в нервной системе (головной и спинной мозг, периферические нервы); 3) изменения эпителиальной ткани, особенно в ЖКТ.

Цианокобаламин является коэнзимом, который играет важную роль в метаболизме фолиевой кислоты, в частности участвует в ее транспорте в клетки. Минимальная суточная потребность в этом витамине составляет 1 мкг. В норме организм располагает его запасами, причем существует кишечно-печеночная рециркуляция витамина B_{12} . Поэтому проявления дефицита возникают значительно позже нарушения усвоения витамина в ЖКТ. Часть витамина B_{12} синтезируется бактериями в толстой кишке, однако из этого отдела кишечника он практически не всасывается.

Показанием к назначению витамина B_{12} являются состояния, обусловленные его дефицитом и проявляющиеся мегалобластной анемией и неврологическими расстройствами (изредка они могут возникать раньше анемии).

Кроме пернициозной анемии, введение витамина B_{12} дает хороший результат при многих заболеваниях желудка и кишечника, протекающих с нарушением всасывания. Цианокобаламин широко применяется в больших дозах

в неврологической практике, в частности при полиневритах.

Подтверждением того, что анемия возникла вследствие дефицита в организме витамина B_{12} , является быстрое повышение количества ретикулоцитов крови после введения лечебной дозы витамина. Проводят также более сложный диагностический тест. При пероральном приеме небольшого количества радиоактивного B_{12} у больных пернициозной анемией он не всасывается и не выделяется с мочой, радиоактивность которой остается очень низкой.

Введение витамина B_{12} больным анемией, происхождение которой остается неясным, нежелательно.

Препараты витамина B_{12} содержат его в количестве 30, 100, 200 и 500 мкг в 1 мл и вводятся внутримышечно: при неосложненной анемии — по 500 мкг ежедневно или через день в течение 10–14 сут, затем по 250 мкг еженедельно до полного восстановления количества эритроцитов. В дальнейшем вводят ежемесячно эту же дозу или 500 мкг 1 раз в 2 мес.

В настоящее время имеется препарат гидроксикобаламин, который лучше связывается с белками плазмы и меньше выделяется с мочой. В связи с этим при лечении им возможно применение меньших доз препарата и с большими интервалами.

В связи со значительной активностью кровотока таким больным приходится дополнительно вводить препараты железа, реже — калия (ввиду опасности развития гипокалиемии). Отсутствие четкого терапевтического эффекта указывает на неточный диагноз и, в частности, позволяет подозревать неопластическое заболевание, гипотиреоз или хронический инфекционный процесс. При наличии неврологических осложнений доза препарата должна быть удвоена, причем лучше вводить гидроксикобаламин и при этом увеличить количество инъекций.

При длительном поддерживающем лечении содержание гемоглобина следует контролировать не реже, чем 1 раз в полгода. При этом следует иметь в виду, что возможно развитие железодефицитной анемии в связи с раком желудка, который возникает у 5% больных пернициозной анемией.

Нежелательно введение витамина B_{12} как общеукрепляющего средства, так как при этом могут быть заглушены ранние гематологические проявления пернициозной анемии и возможно развитие в дальнейшем тяжелых неврологических расстройств.

Не рекомендуется также назначение при B_{12} -дефицитной анемии фолиевой кислоты. Несмотря на то что при этом анемия устраняется быстрее, неврологические расстройства могут прогрессировать. Не показано применение с «общеукрепляющей целью» комбинированных препаратов, содержащих железо, другие витамины, экстракты печени, у пожилых лиц с начальными проявлениями анемии или неврологическими нарушениями, так как в результате подобной терапии диагноз дефицита B_{12} может быть поставлен с запозданием.

Фолиевая кислота относится к водорастворимым витаминам и позволяет излечить некоторые виды макроцитарной анемии.

Сама фолиевая кислота неактивна. В организме она превращается в биологически активный коэнзим — тетрагидрофолиевую кислоту, которая играет важную роль в биосинтезе аминок- и нуклеиновых кислот и вследствие этого в делении клеток. Аскорбиновая кислота предотвращает окисление активной тетрагидрофолиевой кислоты, поэтому при цинге анемия иногда носит макроцитарный характер.

Фолиевая кислота имеется в зеленых овощах, грибах, печени. В пище она содержится в конъюгированной форме (полиглутамат). Во многих тканях есть фермент, который высвобождает фолиевую кислоту из этого конъюгата. Суточная потребность человека в ней — 50 мкг. Кроме того, фолиевая кислота синтезируется бактериями в толстой кишке, однако эта часть ее остается практически неиспользованной. Запасы фолиевой кислоты в организме достаточны для нормальной жизнедеятельности в течение нескольких месяцев.

Показанием к применению фолиевой кислоты является мегалобластная анемия вследствие дефицита этой кислоты. Нехватка фолиевой кислоты в пище может иметь место у населения слаборазвитых стран при общей недостаточности питания. Это возможно также при синдроме

нарушенного всасывания в тонкой кишке со статореей, при спру. При беременности суточная потребность в фолиевой кислоте возрастает до 100 мкг (800 мкг полиглутамата). Назначение фолиевой кислоты, особенно в I триместре беременности, предупреждает формирование врожденных пороков развития у плода.

При хронических гемолитических анемиях потребность в фолиевой кислоте повышена. Дефицит фолиевой кислоты иногда возникает при лечении некоторыми противомаларийными, противосудорожными средствами и пероральными контрацептивами.

Приема препаратов фолиевой кислоты в виде таблеток по 5–15 мг/сут вполне достаточно для лечения соответствующей мегалобластной анемии. Аллергические и другие побочные реакции при этом очень редки.

16.3. АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ ЭРИТРОПОЭТИНА

Наиболее убедительно дефицит эритропоэтина доказан при ХПН, особенно у больных, находящихся на гемодиализе.

Эпоэтин — рекомбинантный человеческий эритропоэтин. Помимо ХПН показаниями к его применению служит еще целый ряд состояний: миеломная болезнь, опухоли, ревматоидный артрит, миелодиспластические синдромы, трансплантация костного мозга, синдром приобретенного иммунодефицита, анемия новорожденных.

Фармакодинамика. Человеческий эритропоэтин является гликопротеидом, интенсивно гликосилированным, отщепление сиаловой кислоты сопровождается быстрой инактивацией в печени. Действие эпоэтина начинается со связывания с рецепторами на поверхности эритроцитов. Выделены три формы гена этих рецепторов, определяющие в конечном счете различия эффекта эпоэтина.

Фармакокинетика эпоэтина зависит от способа введения: подкожно или внутривенно. $T_{1/2}$ после внутривенного введения около 5 ч, после подкожного — более 20 ч с повышенной концентрацией препарата в крови через 48 ч.

Поэтому препарат следует вводить 3 раза в неделю.

Применение. При гемодиализе в среднем вводят 75 ЕД/кг внутривенно для поддержания гематокрита более 35%. Однако некоторым больным, ориентируясь на гематокрит, приходится удваивать эту дозу. Вопрос об увеличении дозы следует решать не ранее чем через 4 нед. после начала лечения. Если стоит вопрос о рефрактерности к эпоэтину, следует оценить возможность иного происхождения анемии (кровотечение, инфекция, опухоль, гиперспленизм, перегрузка алюминием). При лечении анемии при опухолях или инфекциях требуются значительно большие дозы — порядка 200 ЕД/кг 3 раза в неделю. Ориентируясь на концентрацию эпоэтина в крови до начала лечения можно предположить реакцию на него.

Эффект препарата следует оценивать через 2–4 нед., причем нередко желательное одновременное включение в терапию препаратов железа.

При хорошем эффекте наряду с повышением гемоглобина и гематокрита значительно повышается качество жизни больных, улучшается переносимость физической нагрузки, аппетит, уменьшается депрессия.

Побочные действия. Характерные побочные явления терапии эпоэтином — это гриппоподобные явления (лихорадка, артралгия, миалгии), головная боль, тромбоз шунта, гипертензия. Всегда следует учитывать возможность различных состояний, увеличивающих толерантность к эпоэтину.

16.4. АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Апластические анемии — это гетерогенная группа заболеваний, связанных с дефектом гематопоэтических клеток костного мозга. В настоящее время наибольший интерес в качестве причины нарушения созревания и роста клеток в костном мозге привлекают исследования, показывающие избыточное образование интерферона. Предполагают также значение иммунных факторов (скорее всего, это Т-клетки), что подтверждает благоприятный результат иммунодепрессивной терапии.

Хотя причина болезни чаще остается неустановленной, в ряде случаев обнаружена связь с инфекционными факторами — вирусами гепатита, парвовирусом, радиацией, но чаще всего с лекарственными средствами: хлорамфениколом (левомицетин), препаратами пиразолонового ряда — метамизолом натрия (анальгин), сульфаниламидами, препаратами золота, психотропными средствами (мепробамат, хлорпромазин), антиэпилептическими средствами (карбамазепин), противоопухолевыми препаратами. У больных с лекарственной аплазией выделяют две формы: 1) зависящая от дозы — обратимая и дозозависимая; 2) идиосинкратическая необратимая. Последняя может возникнуть через несколько недель и даже месяцев после начала терапии. При лечении хлорамфениколом частота аплазии оценивается порядка 1:30 000.

Профилактика аплазии связана с возможно более редким употреблением средств, которые ее вызывают наиболее закономерно. Во многих странах запрещено употребление распространенных пиразолонов — метамизола натрия, пирамидона.

Тяжесть течения аплазии костного мозга может быть различной, что часто определяет и лечение. В более легких случаях возможна выжидательная тактика. При более тяжелой форме этой патологии решаются вопросы назначения иммунодепрессивной терапии, а также применения факторов роста и трансплантации костного мозга. Применение андрогенов в настоящее время рассматривается у более пожилых больных с относительно нетяжелой аплазией и обычно в сочетании с ГКС. В наиболее тяжелых случаях у молодых лиц показана трансплантация костного мозга от донора, подобранного с учетом HLA, с последующим назначением циклоспорина. Пятилетняя выживаемость после этого вмешательства составляет 70%. Риск осложнений увеличивается при наличии сопутствующих инфекций, необходимости переливаний крови и у пожилых больных.

Иммунодепрессивная терапия чаще всего используется у этих больных. Наиболее эффективным считается применение циклоспорина совместно с антилимфоцитарным глобулином. Лечение начинают с одновременным приме-

нием ГКС, желательнее метилпреднизолона в дозе 60–80 мг/сут со снижением и быстрой отменой его.

Гематopoэтические факторы роста или КСФ могут использоваться в лечении этого состояния. Они имеют также большое значение для онкологии. КСФ-гликопротеидные гормоны регулируют пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток-предшественниц гематopoэза различных типов.

В настоящее время имеются следующие препараты этих факторов: Г-КСФ — филграстим, ленограстим, нартограстим и ГМ-КСФ — молграмостим, сарграмостим. При внутривенном введении препараты существенно быстрее выводятся, чем при подкожном, хотя величина пика концентрации зависит только от дозы. При подкожном введении терапевтическая концентрация поддерживается от 8 до 24 ч. Эффекты введения этих препаратов состоят в следующем:

1. В костном мозге увеличивается количество клеток, эритроидно-миелоидное отношение, количество предшественников эозинофилов.
2. В периферической крови увеличивается количество предшественников эритроцитов, после быстропроходящей лейкопении и тромбоцитопении возникает нейтрофилия со сдвигом влево, увеличивается также количество моноцитов и эозинофилов, продукция ИФН и ФНО с одновременным увеличением цитотоксичности моноцитов.
3. При биохимическом исследовании крови увеличена активность ЛДГ, щелочной фосфатазы, лизоцима; мочеваая кислота; уменьшена концентрация альбумина и холестерина.
4. Рекомендуются дозы этих препаратов колеблются в больших пределах, что зависит от их эффекта.
5. Побочные явления КСФ могут проявляться лихорадкой (особенно ГМ-КСФ), болями в костях, миалгией, спленомегалией, отеками, реакцией в месте инъекции, аллергическими реакциями, гидротораксом и асцитом. Назначение парацетамола облегчает некоторые из этих симптомов.

При апластической анемии Г-КСФ индуцирует, прежде всего, значительное увеличение ко-

личества нейтрофилов, что важно в связи с угрозой инфекционного процесса. Однако широкое применение этих препаратов при апластической анемии было поставлено под вопрос после сообщений о том, что КСФ могут приводить к миелодисплазии, развитию злокачественных состояний. Длительное наблюдение показало, что у 25–40% больных развивались миелодисплазия или лейкоз, пароксизмальная гемоглобинурия, особенно у пациентов, леченных иммунодепрессантами. Поддерживающая терапия при апластической анемии должна быть направлена на контроль кровотечений, инфекции. В связи с этим целесообразно применение антибиотиков, противовирусных препаратов, трансфузии эритроцитарной массы и тромбоцитов.

Врожденная апластическая анемия, или анемия Фанкони, связана с генетическими отклонениями, причем у некоторых из этих больных развивается лейкоз или миелодисплазия. Таким больным показана трансплантация костного мозга, которая позволяет добиться 5-летней выживаемости 65% больных. Применялись также с некоторым эффектом циклофосфамид в небольших дозах и облечение.

16.5. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии характеризуются избыточным разрушением эритроцитов. Они могут быть связаны с врожденным дефектом эритроцитов в области мембран, цепей гемоглобина, внутриклеточных ферментов или приобретенными изменениями, прежде всего аутоиммунными, связанными с лекарствами, инфекциями. Диагностика гемолиза основана на определении повышенного содержания в крови так называемого непрямого билирубина, образующегося из освобожденного из разрушенных эритроцитов гема.

Наследственный микросфероцитоз. Чаще всего встречается у лиц белой расы. Связан с образованием ломких эритроцитов шаровидной формы (сфероцитов), что обусловлено частичной потерей липидов мембран с уменьшением отношения поверхность/объем, потерей поверхностного спектрина. В большинстве случаев уменьшение содержания спектрина вторично

и связано с дефектом прикрепления спектрина к анкирину. Были обнаружены мутации в гене анкирина при этом заболевании.

Сфероциты характеризуются повышенной осмотической ломкостью с аутогемолизом. Клинические проявления варьируют от очень легких до весьма тяжелых с острыми гемолитическими кризами и угрожающей жизни анемией.

Облегчает течение и резко уменьшает гемолитическую спленэктомия. При наличии отчетливых клинических проявлений лучше проводить спленэктомию как можно раньше во избежание тяжелых осложнений, однако не ранее 14 лет, так как в более молодом возрасте этим больным угрожает развитие инфекций. Возникающие при этом заболевании гемолитические и апластические кризы могут служить поводом к назначению эпоэтина и КСФ.

Гемоглобинопатии. Эта патология может быть обусловлена мутацией генов глобина с дефицитом цепей глобина и нарушением его синтеза (талассемия), изменением его структуры и физико-химических свойств (серповидноклеточная анемия).

Талассемия — это гемоглобинопатия, встречающаяся в основном в Средиземноморье или Южной Азии. В зависимости от количества пораженных генов и гомо/гетерозиготности клиническая картина может варьировать от малой талассемии с минимальными симптомами до большой талассемии с тяжелыми проявлениями и преждевременной смертью.

Гемолитическая и неэффективная эритропоэз ведут к хронической анемии с выраженной гиперплазией костного мозга с характерными деформациями костей, гепатоспленомегалией, желтухой и задержкой роста. Усиленный оборот железа с увеличением его всасывания быстро ведет к перегрузке железом, что может служить причиной смерти.

Малая талассемия не требует лечения. У больных с незначительными симптомами лечение позволяет поддерживать высокое качество жизни. У больных с большой талассемией проводится программируемая трансфузия чтобы поддерживать гемоглобин на уровне 12 г/дл и избежать деформации костей и задержки роста. При перегрузке железом во избежание развития гемохро-

матоза целесообразно лечение деферроксамином (хелат) подкожно или внутривенно.

При тяжелой большой талассемии может быть показана трансплантация костного мозга. Неблагоприятными прогностическими признаками являются гепатомегалия, неудовлетворительные результаты терапии хелатами. Делались попытки лечения талассемии внутривенными инфузиями аргинина бутирата, который увеличивал содержание гемоглобина у больных гомозиготной талассемией. Некоторый эффект оказывал эпоэтин. В настоящее время возлагаются надежды на генную терапию с использованием в качестве вектора ретровируса.

Серповидноклеточная анемия характеризуется изменением гемоглобина, в глобине которого в одной из пептидных цепей глутаминовая кислота заменена на валин, что связано с мутацией соответствующего гена. В результате происходит изменение физико-химических свойств молекулы гемоглобина с резким уменьшением растворимости. Серповидность эритроцитов ведет к их агрегации в мелких сосудах и формированию тромбозов. Эта патология наблюдается в основном в Средиземноморье, Индии, у арабов. Симптомы появляются только в гомозиготном состоянии.

Заболевание проявляется болезненными окклюзиями сосудов, что может привести к инсульту, приапизму, респираторному дистресс-синдрому, артралгии. Обострения могут быть спровоцированы интеркуррентными инфекциями.

Различная боль при этом заболевании купируется наркотиками. Введение глюкозы с гемодилюцией может также облегчить состояние. Обменные переливания крови могут быть использованы при тяжелых кризах с инсультом. Применяется также эпоэтин для повышения уровня гемоглобина. При этом заболевании с успехом проводится и трансплантация костного мозга. Возлагают надежду на генную терапию.

Приобретенная гемолитическая анемия может быть связана с действием различных факторов: иммунных, физических, химических.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми или холодowymi антителами может возникать при других патологических состояниях: злокачественных (лимфомы), системных

(СКВ), инфекционных (вирусных). Она может быть вызвана также лекарственными средствами: антималярийными, антибактериальными, нитрофуранами, сульфаниламидами, хинидином. В таких случаях лечение должно быть направлено на коррекцию основного процесса или отмену лекарства. Если это невозможно и требуются неотложные меры лечения, назначают ГКС, например метилпреднизолон по 1000 мг/сут внутривенно в течение 3 дней с последующим приемом внутрь 50 мг/сут в течение 6–8 нед. При их неэффективности обсуждают вопрос о спленэктомии. Гемотрансфузии, как правило, нецелесообразны. При их крайней необходимости рекомендуется введение ГКС в большой дозе внутривенно.

При наличии холодowych агглютининов ГКС не столь эффективны. В этом случае при переливании препараты крови должны быть согреты. Возможен плазмаферез с предварительным согреванием вводимой плазмы. При неэффективности ГКС и спленэктомии могут быть использованы иммунодепрессанты (азатиоприн). При рефрактерном к лечению иммунном гемолизе возможно введение больших доз иммуноглобулинов, однако распространению этого метода препятствует высокая стоимость препаратов.

Гемолиз в результате механического повреждения. Маршевая гемоглобинурия лечится путем введения большого количества жидкости и отдыха.

Гемолиз в результате физического и химического воздействия. Холод и жара могут спровоцировать гемолиз, что диктует и профилактические мероприятия. Среди химических агентов гемолиз вызывается хлоратами, нитритами, свинцом. В последнем случае показана терапия хелатами.

16.6. АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Анемии при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, хронические инфекции, неопластические процессы, могут быть связаны с иммунной активностью с избыточным образованием

различных цитокинов, включая ИЛ, ИФН и др., которые оказывают угнетающее действие на образование КСФ. Это ведет к уменьшению образования ретикулоцитов и развитию нормохромной анемии. Одновременно меньше образуется эритропоэтина в почках (отчасти, по-видимому, под влиянием интерлейкина).

Эпоэтин может быть использован при этих заболеваниях. При ревматоидном артрите показаны высокие дозы — более 100 ЕД/кг 3 раза в неделю. При СПИДе и содержании эритропоэтина в крови менее 500 ЕД/л лечение эпоэтином по 100–200 ЕД/кг 3 раза в неделю может повысить гематокрит.

Подобное же лечение показано при миеломной болезни, при которой эпоэтин не только увеличивает уровень гематокрита, но и существенно улучшает качество жизни больных.

16.7. НЕЙТРОПЕНИЯ И АГРАНУЛОЦИТОЗ

Нейтропения может быть врожденной и приобретенной, иммунной и лекарственной. **Врожденная нейтропения** относится к редким расстройствам и часто сопровождается их функциональными нарушениями (Чедиака—Хигаси, Швахмана). В наиболее тяжелых случаях показана трансплантация костного мозга. Чаще же всего вводят Г-КСФ. Однако длительное лечение ими может привести к остеопении и спленомегалии.

Иммунную нейтропению с антинейтрофильными антителами находят при ревматоидном артрите, СКВ, синдроме Фелти, требующих в каждом случае соответствующей терапии основного заболевания.

Лекарственный агранулоцитоз — относительно редкая патология, но с серьезным прогнозом. Закономерно она встречается при химиотерапии опухолей, под влиянием других лекарств — в качестве спорадических случаев. Патогенез агранулоцитоза остается недостаточно понятным. Предполагают периферический иммунный тип и центральный токсический. Чаще находят антинейтрофильные антитела. Возможно токсическое воздействие лекарств на костный мозг. Значимые генетические и средовые факторы, увеличивающие склонность

к агранулоцитозу, к настоящему времени не обнаружены.

Иммунный тип агранулоцитоза характеризуется внезапным началом с ознобом, лихорадкой, болью в костях, коллапсом после приема небольшого количества какого-либо лекарства. В периферической крови внезапно исчезают все зрелые гранулоциты, могут быть найдены антигранулоцитарные антитела. Полное выздоровление может наступить через 5–7 дней после прекращения приема, но последующий возврат к этому же препарату может легко спровоцировать обострение. Иммунный механизм поражения предполагается с большой вероятностью при лечении пиразолоновыми производными (анальгин, пирамидон), пенициллинами в высокой дозе, аналогичное действие оказывают противоаритмические, другие сердечно-сосудистые, противодиабетические, противоревматические, противотуберкулезные средства, мочегонные, антагонисты H_2 -рецепторов. Антитела могут быть направлены как против самого лекарства, так и измененных под его влиянием белков мембран.

Агранулоцитоз токсического типа характеризуется постепенным развитием. Возможны симптомы инфекционного процесса дыхательных путей. Аналогичные изменения могут возникнуть под влиянием фенотиазиновых производных, применяемых в психиатрии. Для большинства препаратов предполагается возможность как токсического, так и иммунного происхождения болезни.

Лечение агранулоцитоза требует, естественно, скорейшего прекращения приема соответствующего препарата. Показано раннее применение антибиотиков для предупреждения инфекционных осложнений. Эффект ГКС и иммуноглобулинов у таких больных не доказан.

Показано неотложное лечение КСФ, однако решающие доказательства в контролируемых испытаниях этих средств получить, естественно, трудно.

Г-КСФ (филграстим, ленограстим) и ГМ-КСФ (молграмостим, сарграмостим) частично охарактеризованы выше (см. разд. 16.4).

В качестве факторов, стимулирующих рост миелоидного ростка, их можно использовать в виде активного терапевтического средства, а также

для первичной и вторичной профилактики нейтропении.

В качестве активного терапевтического средства эти препараты используются для модуляции гематопоэза при недостаточности костного мозга, миелодисплазии, врожденной нейтропении, лекарственном агранулоцитозе, синдроме Фелти, нарушении функции костного мозга, СПИДе, опухолевой анемии, после трансплантации костного мозга, в качестве первичной иммуномодуляции при лейкозах, миеломной болезни, пересадке органов, для лечения инфекционных болезней, при нейтропении.

В качестве профилактического средства КСФ применяют после химиотерапии опухолей для профилактики инфекций, после трансплантации костного мозга и при иммунодефицитах различного происхождения.

Рекомендуемые дозы Г-КСФ — от 50 до 500 мкг/м².

Молграмостим (лейкомакс) вводится в дозе 5–20 мкг/кг, токсичность препарата зависит от его дозы.

КСФ обычно хорошо переносятся больными (возможные побочные явления см. в п. 16.4).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

В диагностике и лечении заболеваний ЖКТ достигнуты большие успехи, связанные в значительной степени с широким использованием эндоскопии и возможностью морфологического микроскопического исследования материала, полученного в различных отделах пищеварительного тракта. Особое значение имеет гастроскопия, которая позволяет объективно оценивать динамику такого распространенного заболевания, как язвенная болезнь, и с достаточно высокой точностью оценить эффективность различных препаратов, применяемых при этом заболевании.

Однако в гастроэнтерологии остается много проблем, связанных с выделением ряда нозологических форм и, соответственно, диагностикой у конкретных больных, а зачастую и с их лечением, из-за ограниченного объема доказательных данных. Терапевтическая практика в нашей стране к тому же несколько отличается от зарубежной. Это касается, например, диагностики колита и энтероколита у больных без выраженных изменений при эндоскопии и, главное, без тяжелых последствий для общего состояния больного. У таких пациентов более уместным,

скорее всего, является диагноз синдром раздраженного кишечника. По-видимому, недостаточно четко оценивается в терапевтической практике синдром нарушения всасывания (мальабсорбции), возникновение которого может быть связано не столько с патологией тонкого кишечника, сколько с изменениями в других органах системы пищеварения. В определенной степени «ушли в тень» и реже распознаются гастриты в связи с частотой функциональных нарушений в пищеварении и проявлениями, которые после гастроскопии не могут быть отнесены за счет изменений в слизистой оболочке желудка. Все это приводит к тому, что наряду с фармакотерапией ряда конкретных нозологических форм в гастроэнтерологии широко распространено симптоматическое лечение. Все эти особенности, так или иначе, нашли отражение в изложении материала в этой главе.

Больные с заболеваниями системы пищеварения, по-видимому, в большей степени, чем пациенты с другой патологией, должны получать более подробную информацию о характере своего заболевания, рекомендации по режиму, диете. Важно обратить внимание на то, что подход

к назначению диеты при многих заболеваниях системы пищеварения стал не таким строгим. Это в особенности касается язвенной болезни. Исключением является патология кишечника в виде глютеновой энтеропатии, а также острые заболевания, нередко инфекционной природы. Основные типы лекарственных препаратов в гастроэнтерологии, применяемые при лечении язвенной болезни и подробно описанные в соответствующем разделе, широко используются в определенных ситуациях при патологии других органов системы пищеварения.

17.1. БОЛЕЗНИ ПИЩЕВОДА

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Причиной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) является ретроградный заброс желудочного содержимого в пищевод, обусловленный несостоятельностью желудочно-пищеводного сфинктера. Заболевание характеризуется широким спектром клинических симптомов и нарушений — от изжоги без признаков эзофагита до тяжелых осложнений, таких как стриктуры, глубокие язвы пищевода и развитие интестинальной метаплазии (синдром Баррета). Серьезным осложнением ГЭРБ является пищеводная аденокарцинома.

Клинический диагноз ГЭРБ базируется на возникновении чувства изжоги не реже 2 раз в неделю, хотя более редкое проявление этого симптома не исключает наличие заболевания. Клинический опыт свидетельствует, что в 75% случаев изжога в качестве главного или единственного симптома является свидетельством наличия ГЭРБ. При расспросе важно выяснить характер изжоги. Например, изжога, описываемая как чувство жжения, поднимающееся от желудка или нижней части груди по направлению к шее, более характерна для ГЭРБ, чем изжога, которая возникает самостоятельно. Правильной диагностике может помочь структурированный опросный лист или пробный курс лечения. Особое значение имеет вопрос о роли эндоскопического исследования в диагностике ГЭРБ.

Стратегия лечения ГЭРБ у конкретного пациента должна зависеть, главным образом, от возраста, сопутствующих заболеваний, тяжести

симптоматики, наличия и тяжести эзофагита и результатов начальной терапии. Некоторые немедикаментозные мероприятия способны принести пациенту, страдающему ГЭРБ, хотя бы ограниченное облегчение состояния. Так, более высокое положение головного конца кровати и нахождение в вертикальном положении в течение 3 ч после обеда могут быть полезны, особенно для пациентов с выраженным срыгиванием или преобладанием ночной симптоматики. Определенную помощь в лечении может оказать отказ от некоторых пищевых продуктов и напитков, способных усилить симптомы заболевания. При этом следует учитывать, что эти меры не способствуют улучшению течения собственно эзофагита.

В настоящее время существует множество медикаментозных средств терапии ГЭРБ, значительно различающихся по их месту в общей стратегии лечения и терапевтической эффективности:

- ингибиторы протонной помпы;
- антагонисты H_2 -рецепторов;
- прокинетики (за исключением цизаприда);
- антациды;
- сукральфат.

Существует два подхода к начальной медикаментозной терапии ГЭРБ. Можно начинать с более эффективного режима лечения, в последующем ослабляя лекарственное воздействие, либо действуя в обратном направлении, начиная лечение с более слабых препаратов.

Преимуществом первого подхода является быстрое исчезновение симптомов заболевания. Обычно при использовании такого подхода следует рекомендовать ингибиторы протонной помпы (ИПП) в стандартных дозах, например омепразол в дозе 20 мг 1 раз в день в течение 4–8 нед. Возможно и применение антагонистов H_2 -рецепторов. После окончания начальной терапии ГЭРБ многие пациенты, как уже отмечалось, не нуждаются в дальнейшем лечении, по крайней мере, в течение нескольких месяцев. В то же время больным, у которых после начальной терапии быстро развивается рецидив заболевания, требуется более длительное лечение. Эрадикация *Helicobacter pylori* не улучшает результаты лечения ГЭРБ и не предупреждает ее рецидивирование.

Основной принцип пролонгированного лечения этого заболевания состоит в постепенном переходе от использования более дорогих и эффективных препаратов к более дешевым, но способным контролировать симптоматику ГЭРБ. Основанием для такого подхода является минимизация стоимости лечения, хотя снижение эффективности препарата не всегда коррелирует со снижением его цены. У некоторых пациентов правильный подбор терапии — сложная задача и требует достаточного времени.

Оптимальным выбором для части пациентов с ГЭРБ являются открытые и лапароскопические антирефлюксные хирургические операции. Это больные, которые должны практически пожизненно проходить лечение или резистентные к терапии ИПП. При решении вопроса о хирургическом вмешательстве следует учитывать, что длительное лечение ИПП безопаснее оперативного вмешательства, летальность при котором составляет 0,2%.

Ахалазия пищевода. Заболевание связано с недостаточной релаксацией нижнего пищеводного сфинктера и отсутствием перистальтики всего пищевода в результате нарушения нервной регуляции. Пищевод значительно расширяется с явлениями дисфагии, болью за грудиной, отрыжкой. Диагноз ставится в основном рентгенологически.

Лечение с расширением пищеводно-желудочного отверстия может осуществляться с помощью пневматической баллонной дилатации, что эффективно у $2/3$ больных. Хирургическое вмешательство может быть проведено через лапаро- или торакоскоп. В качестве лекарств, влияющих на измененную моторику, используют изосорбид динитрат, нифедипин и другие дигидропиридины.

Диффузный спазм пищевода. Болезнь характеризуется болью за грудиной, дисфагией. При эндоскопии и рентгенологическом исследовании должны быть исключены органические изменения в пищеводе. Для лечения применяются нитраты (изосорбид динитрата, нитроглицерин) и различные антагонисты кальция (нифедипин или другие дигидропиридины, верапамил, дилтиазем). Антихолинергические атропиноподобные препараты малоэффективны.

17.2. ЯЗВА ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Язва желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний ЖКТ. Им страдает до 10–15% населения в развитых странах, в том числе и в России.

По современным представлениям, ведущим звеном патогенеза язвы желудка или ДПК является нарушение равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного содержимого и элементами защиты слизистой оболочки желудка.

Агрессивное звено язвообразования включает:

- а) гиперсекрецию соляной кислоты вследствие увеличения массы обкладочных клеток, гиперсекреции гастрина, нарушения нервной и гуморальной регуляции;
- б) повышение выработки пепсиногена и пепсина;
- в) нарушение двигательной функции желудка и ДПК (задержка или, наоборот, ускорение эвакуации из желудка).

К основным причинам потенцирования агрессивного звена и, как следствие, формирования язвы желудка можно отнести (по частоте встречаемости) следующие:

1. Инфекция *H. pylori*.
2. Прием НПВС.
3. Синдром Золлингера—Эллисона.
4. Гиперкальциемия.
5. Гранулематозные заболевания (болезнь Крона, саркоидоз).
6. Неопластические процессы (карцинома, лимфома, лейомиосаркома и др.).
7. Инфекции (туберкулез, сифилис, вирус простого герпеса, цитомегаловирус).
8. Эктопия панкреатической ткани.

Среди причин формирования язвы ДПК сегодня выделяют:

1. Инфекцию *H. pylori*.
2. Прием НПВС.
3. Неопластические процессы (карцинома, лимфома, лейомиосаркома и др.).
4. Стресс.

5. Болезнь Крона.
6. Инфекции (вирус простого герпеса и цитомегаловирус).

У пациентов с язвой желудка (не связанной с приемом НПВС) частота выделения *H. pylori* приближается к 80%, а в случаях локализации язвы в ДПК — к 95%. Таким образом, в качестве двух основных причин на сегодняшний день выступают инфекция *H. pylori* и прием НПВС.

Значение *H. pylori*. *H. pylori* является микроорганизмом, колонизирующим слизистую оболочку желудка и метаплазированную слизистую ДПК, способным вызывать первично острый воспалительный процесс без иммунного ответа. Это позволяет данному микроорганизму персистировать в организме практически на протяжении всей жизни, поддерживая воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка или ДПК. От воздействия кислой среды желудка *H. pylori* защищен за счет выработки специфического фермента — уреазы. Последняя переводит мочевины, в избытке содержащуюся в просвете желудка (компонент желудочного сока и слюны), в бикарбонаты и аммиак, которые являются мощными основаниями и поэтому способны нейтрализовать кислую среду желудка.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространенности инфекции *H. pylori* среди населения, особенно развивающихся стран. В России, по некоторым данным, инфицировано до 85% населения. Эрадикация *H. pylori* позволяет добиться достаточно стойкой ремиссии без поддерживающей терапии, которая, по современным представлениям, необходима только пациентам с осложненными или рефрактерными к лечению язвами.

Значение НПВС. Следующей по частоте клинически значимой причиной возникновения язв желудка и ДПК является прием пациентами НПВС. Ульцерогенный механизм НПВС хорошо известен, в его основе лежит локальное подавление синтеза одного из факторов защиты слизистой оболочки желудка и ДПК — эндогенных простагландинов. В настоящее время одним из путей преодоления образования язв при терапии НПВС является использование селективных препаратов данной группы, избирательно бло-

кирующих циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), которая отсутствует в ЖКТ.

Существуют противоречивые данные о взаимодействии НПВС и *H. pylori*. Некоторые исследования подтверждают, что НПВС и *H. pylori* являются абсолютно независимыми факторами риска образования язв. Однако недавно проведенный метаанализ 1625 пациентов, находившихся на терапии НПВС, показал, что риск язвообразования у них возрастает в 3,5 раза, если присутствует инфекция *H. pylori*.

Принципы терапии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки:

1. Подавление желудочной секреции.
2. Эрадикация *H. pylori*.
3. Исключение факторов агрессии на слизистую желудка (прием НПВС, курение, алкоголь).

Исходя из этого основными группами препаратов, которые необходимы для лечения пациентов с язвой желудка или ДПК, на сегодняшний день являются:

1. ИПП.
2. Блокаторы H_2 -рецепторов и содержащие их комбинированные препараты.
3. Препараты висмута.
4. Антибактериальные препараты, активные в отношении *H. pylori*.
5. Антациды.

Такие группы препаратов, как гастроцитопротекторы (сукральфат), препараты, улучшающие регенерацию тканей (препараты витаминов А, Е и др.), а также М-холиноблокаторы (пирензепин), в настоящее время не применяются для терапии язвенной болезни желудка и ДПК в силу отсутствия убедительных доказательных данных их клинической эффективности. Синтетические аналоги простагландинов (мизопростол) применяются для профилактической терапии стрессовых язв и повреждения желудка и ДПК на фоне терапии НПВС (табл. 17.1).

Средства, снижающие активность кислотно-пептического фактора. Снижение активности кислотно-пептического фактора может быть достигнуто нейтрализацией кислоты в просвете желудка и ДПК, блокадой рецепторов, секреторных клеток, воздействием на фер-

Фармакодинамика основных противоязвенных средств

ЛС	Агрессивные факторы				Защитные факторы	
	Кислота	Пепсин	Цитотоксины	<i>Helicobacter pylori</i>	Секреция HCO_3^-	Синтез простагландинов
Антациды	↓	↓	↓↓	НВ	↑	↑↑
$\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$			$\text{Al}(\text{OH})_3$			$\text{Al}(\text{OH})_3$
Антагонисты H_2 -рецепторов	↓↓	↓	НВ	НВ	НВ	НВ
Блокаторы М-холинорецепторов	↓	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
ИПП	↓↓↓	↓		НВ	НВ	НВ
Синтетические простагландины	НВ (дозировка!)	↓	НВ	НВ	НВ	↑↑
Препараты висмута	НВ	↓	НВ	↓↓	↑	↑↑

Примечание. ↓↓↓ — сильно выраженное снижение; ↓↓ — выраженное снижение; ↓ — снижение; ↑↑ — выраженное повышение; ↑ — повышение; НВ — нет влияния.

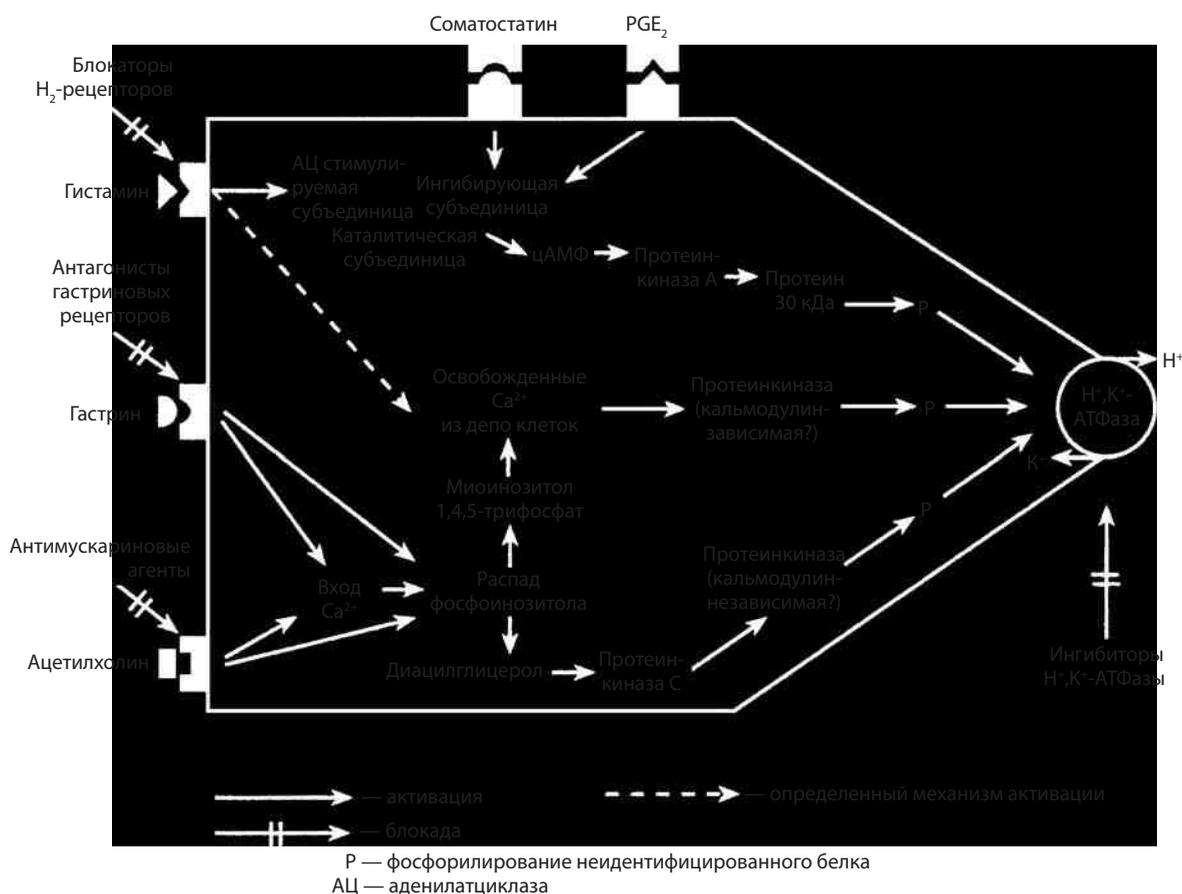


Рис. 17.1. Выработка соляной кислоты регулируется H_2 -гистаминовыми, М-ацетилхолиновыми, гастриновыми рецепторами, цАМФ и H^+, K^+ -АТФазой. Простагландины ингибируют или препятствуют стимулированной гистамином секреции соляной кислоты

менты обкладочных клеток, участвующих в образовании кислоты (рис. 17.1).

Ингибиторы протонной помпы. ИПП занимают центральное место среди противоязвенных ЛС, так как являются самыми мощными препаратами для подавления желудочной секреции с наиболее приемлемым для пациентов уровнем переносимости. ИПП создают благоприятную среду для антихеликобактерного действия антибактериальных препаратов, в связи с чем включаются в качестве незаменимого компонента в большинство схем эрадикации *H. pylori*.

Из препаратов этой группы в клинике в настоящее время чаще всего используется омепразол, реже пантопризол, лансопризол и рабепразол. К новым ИПП относится эзомепразол.

Ингибирование протонной помпы достигается за счет угнетения H^+, K^+ -АТФазы париетальных клеток. Антисекреторный эффект в данном случае реализуется не посредством блокирования H_2 -гистаминовых или М-холинергических рецепторов, участвующих в регуляции желудочной секреции, а путем прямого воздействия на синтез соляной кислоты. ИПП исходно не обладают биологической активностью. Являясь по химической природе слабыми основаниями, они накапливаются в секреторных канальцах париетальных клеток, где под влиянием соляной кислоты превращаются в сульфаниламидные производные, которые образуют ковалентные дисульфидные связи с цистеином H^+, K^+ -АТФазы, ингибируя данный фермент. Для восстановления секреции париетальная клетка должна синтезировать новый белок фермента, на что требуется около 18 ч.

Высокая терапевтическая эффективность ИПП обусловлена их выраженной антисекреторной активностью, в 2–10 раз более высокой, чем у блокаторов H_2 -рецепторов. При приеме средней терапевтической дозы 1 раз в день (независимо от времени суток) желудочная секреция в течение суток подавляется на 80–98%, в то время как при приеме H_2 -блокаторов — на 55–70%. По сути ИПП являются в настоящее время единственными препаратами, способными поддерживать показатели интрагастрального рН на уровне более 3,0 более 18 ч, что соответствует требованиям для идеальных противоязвенных средств.

При приеме внутрь ИПП, попадая в кислую среду желудочного сока, могут преждевременно превратиться в сульфаниламиды, которые плохо всасываются в кишечнике. Поэтому они применяются в капсулах и таблетках в кишечнорастворимой оболочке, устойчивой к действию желудочного сока. Препараты довольно быстро метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно через почки (омепразол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол) и ЖКТ (лансопризол). $T_{1/2}$ в зависимости от препарата колеблется от 0,5 до 2 ч и при заболеваниях печени и почек существенно не изменяется. Данные о фармакокинетике ИПП приведены на табл. 17.2.

ИПП являются неотъемлемым компонентом практически всех современных схем эрадикационной терапии *H. pylori*, о которых будет сказано ниже. Они являются основой терапии ГЭРБ. Препараты выбора для монотерапии НПВС-ассоциированных язв желудка и ДПК в случае неэффективности блокаторов H_2 -рецепторов и в тех ситуациях, когда не представляется возможным отменить НПВС. Применяются для терапии синдрома Золлингера—Эллисона и стрессовых язв ДПК.

Профиль безопасности ИПП при коротких (до 3 мес.) курсах терапии является очень высоким. Чаще всего при этом отмечается головная боль (2–3% пациентов), утомляемость (2%), головокружение (1%), диарея (2%), запор (1%). В редких случаях — аллергические реакции в виде кожной сыпи или бронхоспазма. При внутривенном введении омепразола описаны единичные случаи нарушения зрения и слуха.

При длительном (в течение нескольких лет) непрерывном приеме ИПП в высоких дозах (40 мг омепразола, 80 мг пантопризола, 60 мг лансопризола) возникает гипергастринемия, прогрессируют явления атрофического гастрита, иногда — узелковая гиперплазия энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудка. Однако необходимость длительного приема таких доз имеется только при синдроме Золлингера—Эллисона и тяжелом течении эрозивно-язвенного эзофагита.

Омепразол и лансопризол умеренно ингибируют цитохром Р450 в печени и, как следствие, за-

Таблица 17.2

Фармакокинетические показатели ингибиторов протонной помпы

Параметр	Омепразол	Эзомепразол	Пантопризол	Рабепразол	Лансопризол
Биодоступность, %	30–40	89 (40 мг) 68 (20 мг)	77	52	80–85
t_{\max}^* , ч	0,5–3,5	1,6	2,4	2–5	1,7
$T_{1/2}$ в плазме, ч	0,5–1	1,2 (20 мг) 1,5 (40 мг)	1	1–2	< 2
Метаболизм: – основной – дополнительный	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4
Элиминация почки/ЖКТ, %	77/23	80/20	71/18	90/10	33/67
Попадание в грудное молоко	Да	?	?	Да	Да

* Время достижения максимальной концентрации в крови.

** Нет данных.

медляют элиминацию некоторых лекарственных препаратов: диазепама, варфарина, фенитоина. В то же время метаболизм кофеина, теофиллина, пропранолола, хинидина при этом не нарушается. Пантопризол практически не оказывает влияния на цитохром P450. ИПП снижают абсорбцию гризеофульвина, кетоконазола, итраконазола, солей железа, цефподоксима, для всасывания которых требуются низкие значения pH.

Омепразол (лосек, прилосек, омез, гастрозол, оцид, пептикум) назначается обычно внутрь в дозе 20 мг 1 раз в день утром натощак. При трудно рубцующихся язвах, а также при проведении антихеликобактерной терапии — по 20 мг 2 раза в день. При поддерживающей терапии дозу уменьшают до 10 мг в день. При язвенном кровотечении, «стрессовых» язвах — внутривенно капельно 42,6 мг омепразола натрия в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы.

Эзомепразол (нексиум) является S-изомером омепразола (очищенный левовращающий изомер соли омепразола). Значительно менее подвержен метаболизму в печени в сравнении с омепразолом, что способствует меньшей вариабельности активности у различных групп пациентов. В схемах антихеликобактерной терапии и при НПВС-ассоциированных язвах ДПК назначается внутрь по 40 мг 1 раз в сутки.

Пантопризол (протоникс) применяется внутрь в дозе 40 мг 1 раз в день перед завтраком. При антихеликобактерной терапии — 80 мг

в день. Внутривенно капельно вводят 45,1 мг пантопризола натрия (соответствует 40 мг пантопризола) в изотоническом растворе натрия хлорида.

Лансопризол (ланзап, лансофед, ланцид, превацид) применяется внутрь в дозе 30 мг 1 раз в день (утром или вечером). При антихеликобактерной терапии — 60 мг в день.

Рабепразол (париет, ацифекс) применяется внутрь в дозе 20 мг 1 раз в день утром. В схемах эрадикации *H. pylori* — по 20 мг 2 раза в сутки. При патологических гиперсекреторных состояниях, включая синдром Золлингера—Эллисона, рекомендуемая начальная доза — 60 мг 1 раз в сутки, которая в дальнейшем может быть повышена до 120 мг/сут в 2 приема.

Блокаторы H_1 - и H_2 -рецепторов. Различают два вида гистаминовых рецепторов (H_1 и H_2), располагающихся в различных органах и тканях. При активации этих рецепторов происходит целый ряд изменений в организме (табл. 17.3).

Таблица 17.3

Функции H_1 - и H_2 -рецепторов

Стимуляция	
H_1 -рецептора	H_2 -рецептора
Сокращение гладкой мускулатуры ЖКТ, дыхательных и мочевых путей, матки	Увеличение секреции соляной кислоты, расслабление гладкой мускулатуры матки, положительный хроно- и инотропный, отрицательный дромотропный эффекты

Блокаторы H_1 -рецепторов представлены преимущественно средствами, применяемыми для лечения и профилактики аллергических реакций (димедрол, супрастин, диазолин и т. д.), а угнетение ими H_1 -рецепторов ЦНС позволяет использовать их в качестве седативных средств.

Известно, что под влиянием гистамина происходит стимуляция всех пищеварительных, слюнных, желудочных и поджелудочной желез, желчеотделения. Однако наиболее выраженная стимуляция наблюдается со стороны париетальных клеток желудка, продуцирующих соляную кислоту. H_2 -рецепторы желудка сопряжены с аденилатциклазой, и под влиянием гистамина увеличивается уровень цАМФ, который может активировать карбоангидразу, участвующую в образовании свободных ионов хлора и водорода. Блокаторы H_2 -рецепторов тормозят выработку париетальными клетками соляной кислоты, а также пепсина.

К антагонистам H_2 -рецепторов относят циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин и роксатидин (табл. 17.4). В настоящее время монотерапия блокаторами H_2 -рецепторов показана при НПВС-ассоциированной язве желудка или ДПК в том случае, если возможно прекращение приема НПВС, а также при ГЭРБ. В схемах эрадикации *H. pylori* не используются.

Таблица 17.4

Антагонисты H_1 - и H_2 -рецепторов

Антагонисты	
H_1 -рецептора	H_2 -рецептора
Димедрол	Циметидин
Супрастин	Ранитидин
Диазолин	Роксатидин
Дипразин (пипольфен)	Низатидин
Клемастин (тавегил)	

Циметидин (тагомет, цинемет) является производным имидазола и близок по структуре к гистамину, в качестве заместителя в боковой цепи содержит гуаниновую группировку. В настоящее время в связи с неприемлемым профилем безопасности не применяется.

Ранитидин (зантак, пепторан, ранисан), как и циметидин, является блокатором H_2 -рецепторов. Ранитидин превосходит циметидин по подавлению выработки соляной кислоты в 4–5 раз

и по более длительному эффекту (10–12 ч), имеет меньше нежелательных явлений (очень редко бывает головная боль, тошнота, запор, сыпь).

Фармакодинамика. Ранитидин вызывает не только выраженное торможение желудочной секреции, стимулированной пентагастрином, гистамином и приемом пищи, но и торможение 24-часового внутрижелудочного кислотовыделения и ночной секреции. При приеме ранитидина ночная секреция уменьшается на 90%, а циметидина — на 70%. В механизме антисекреторного действия ранитидина помимо H_2 -рецепторов париетальных клеток, по-видимому, определенную роль играет его способность усиливать инактивацию гистамина, связанную с повышением активности гистаминметилтрансферазы.

Ранитидин снижает выделение пепсина благодаря уменьшению объема желудочного секрета; при этом концентрация фермента не меняется. Ранитидин влияет и на двигательную функцию гастродуоденальной системы, поскольку он обладает некоторой холинергической активностью. Известно, что он вызывает сокращение нижнего пищеводного сфинктера и замедляет опорожнение желудка.

Фармакокинетика. Распределение ранитидина описывается по двухкомпонентной модели. Биодоступность препарата составляет около 50%. При внутреннем применении $T_{1/2}$ равняется 3 ч, а при внутривенном — 2 ч. В печени препарат подвергается окислению и деметилированию с образованием N-деметилранитидина и S-оксида, которые вместе с неизмененным препаратом (25%) экскретируются с мочой. В отличие от циметидина ранитидин не угнетает метаболизм в печени таких препаратов, как феназон, амидопирин, диазепам, гексобарбитал, пропранолол.

Режим дозирования. Принимают препарат по 150 мг 2 раза в день, реже — в больших дозах (по 300 мг 2 раза в день). Иногда применяют внутривенно в дозе 75–150 мг (реже 300 мг). Доза ранитидина должна быть снижена наполовину при наличии ХПН (табл. 17.5).

Серьезных противопоказаний к приему препарата нет. Нежелательные явления наблюдаются реже, чем при использовании циметидина.

Таблица 17.5

Режим дозирования ранитидина и фамотидина при хронической почечной недостаточности

Клиренс, мл/мин	Ранитидин, мг	Фамотидин, мг
> 60	300	40
30–60	150	20
< 30	50	10

Эффективное лечение обостренной язвенной болезни ранитидином, равно как и другими блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов, не гарантирует от рецидива заболевания. Последний возникает почти у 50 % больных в течение 6 мес., если не проводилась профилактическая терапия. Длительная (в течение 3–4 лет при дуоденальной и 2–3 лет при медиогастральной язве) поддерживающая, постоянная или прерывистая, терапия ранитидином в дозе 150 мг на ночь уменьшает частоту рецидивов язвы. Препарат предупреждает у большинства больных рецидив заболевания независимо от локализации язвы, в то время как на фоне антацидов или плацебо язвы рецидивируют чаще. Противорецидивное лечение следует проводить злостным курильщикам; больным с длительным анамнезом и осложненной формой язвенной болезни; пожилым лицам, имеющим сопутствующие заболевания и противопоказания для хирургического лечения; больным, получающим длительное время ГКС и НПВС; больным, склонным к возникновению симптоматических пептических язв (больные ХОБЛ, циррозом печени, заболеваниями почек с почечной недостаточностью, ревматоидным артритом). Остальным больным лечение проводят лишь при появлении рецидивов («терапия по требованию»).

Фамотидин (ульфамид, фамосан) относится к блокаторам H_2 -рецепторов и, как ранитидин, обладает антисекреторным свойством. Более значительна у фамотидина и продолжительность этого эффекта. Так же как ранитидин в дозе 150 мг, фамотидин в дозе 40 мг в отношении антисекреторного действия при введении однократно в 18.00 оказался более эффективным, чем при приеме его поздно вечером. Торможение базальной секреции при раннем и позднем введении фамотидина продолжается соответственно 10,1

и 7,1 ч, а при введении ранитидина — 10,7 и 7,3 ч соответственно.

Фармакокинетика. Биодоступность препарата составляет 37–45 %, препарат в крови слабо связывается с белком (на 15–22 %), довольно быстро распределяется в органах и тканях: ЖКТ, почках, печени, поджелудочной железе. Препарат биотрансформируется путем сульфоксидации. Степень биотрансформации довольно индивидуальна и колеблется от 35 до 89 %. Большая часть препарата выделяется с мочой в неизменном виде. Степень почечного выведения прямо зависит от величины клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. $T_{1/2}$ у здоровых лиц при приеме 20 мг составляет 3 ч, у больных — 19 ч, а у пожилых здоровых лиц — 7 ч, объем распределения соответственно 434, 886 и 640 нг/мл/ч. Максимальная концентрация в крови у молодых и пожилых здоровых составляла 70 и 100 нг/мл, а у больных ХПН — 120 нг/мл. Выводится фамотидин не только путем клубочковой фильтрации, но и канальцевой секреции. Фамотидин оказывает влияние на печеночную элиминацию диазепам и канальцевую экскрецию новокаинамида.

Применяется в дозе 20–40 мг на ночь однократно.

Синтезированы препараты IV и V поколений блокаторов H_2 -рецепторов — *низатидин* и *роксамитидин*. Сравнение действия на базальную желудочную секрецию низатидина с ранитидином в одинаковых дозах (150 мг) не выявило статистических различий. Обнаружено отчетливое язвозаживляющее действие этих препаратов. За 4–6 нед. гастродуоденальная язва заживает более чем у 90 % больных. Препараты IV и V поколений практически лишены нежелательных явлений.

Побочные действия блокаторов H_1 - и H_2 -рецепторов. Среди нежелательных явлений следует отметить гематологические нарушения (1 случай на 100 000 больных, получавших H_2 -блокаторы), проявляющиеся грануло- и тромбоцитопенией. При нарушении функции печени и почек возможны возбуждение, дезориентация, беспокойство, галлюцинации, страх или депрессия, ступор или кома, особенно у лиц молодого и пожилого возраста.

та. Со стороны почек наблюдают преходящее снижение выделения креатинина, значительно реже — интерстициальный нефрит. Изменения эндокринной системы при применении циметидина характеризуются повышением активности сывороточного пролактина, гинекомастией, галактореей, снижением либидо, числа сперматозоидов и импотенцией. Изредка препараты данной группы вызывают незначительное повышение активности аминотрансфераз. Со стороны иммунной системы отмечают умеренную стимуляцию Т-клеточных реакций.

Нежелательные явления при лечении циметидином наблюдаются чаще. Ранитидин менее липофилен, плохо проходит через ГЭБ и в меньшей степени воздействует на ЦНС. В отличие от циметидина он не влияет на концентрацию креатинина плазмы крови. Следует учитывать, что при быстром внутривенном введении препарата возможны брадикардия, гипотензия, аритмия и даже остановка сердца.

Сведений в отношении нежелательных явлений фамотидина по сравнению с другими средствами этой группы несколько меньше. Характерны умеренные преходящие нарушения со стороны ЖКТ и нервной системы, чаще при парентеральном введении препарата. В отличие от циметидина и ранитидина не обладает антиандрогенными свойствами и не ингибирует окислительный метаболизм ЛС в печени.

Циметидин оказывает угнетающее влияние на метаболизм многих ЛС, например антикоагулянтов, антипирина, дилтиазема, теofilлина, пропранолола, лидокаина. В эксперименте установлено, что циметидин повышает всасывание этанола и при высоких концентрациях последнего в крови ингибирует его распад, что обусловлено, видимо, торможением микросомного окисления этанола.

В отличие от циметидина ранитидин не влияет на метаболизм таких препаратов, как барбитураты, амидопирин, мепробамат, фенотиазиновые и антигистаминовые средства, ГКС. Ранитидин не угнетает биотрансформацию антипирина и, соответственно, активность монооксигеназных ферментов печени. Поэтому он может быть рекомендован больным, у которых язвенная болезнь сочетается с поражением печени.

Препараты висмута. К ним относятся висмута субцитрат и ранитидин висмута цитрат.

Препараты висмута обладают выраженным антихеликобактерным свойством, которое является бактерицидным. Осаждаясь на поверхности клеток бактерий, частицы висмута проникают затем в их цитоплазму, приводя к структурным повреждениям и гибели микроорганизмов.

При применении препаратов висмута могут отмечаться диспептические расстройства (тошнота, диарея), аллергические реакции (кожная сыпь). Необходимо помнить о появлении темной окраски стула, обусловленной образованием сульфида висмута. При приеме обычных доз препаратов висмута его уровень в крови повышается крайне незначительно. Симптомы передозировки и интоксикации могут наблюдаться только у пациентов с ХПН при длительном (в течение нескольких месяцев) приеме высоких доз.

Висмута субцитрат (де-нол, вентрисол, трибимол), или коллоидный трикалия дицитрат висмута, в кислой среде желудка образует на поверхности язв защитную пленку, препятствующую действию соляной кислоты и пепсина. Усиливает образование слизи, стимулирует секрецию бикарбонатов и синтез простагландинов в стенке желудка. Прежде висмута субцитрат назначался 4-недельными курсами в качестве самостоятельного противоязвенного препарата. В настоящее время он применяется в качестве компонента квадротерапии с ИПП и антибактериальными препаратами. Назначается по 0,12 г 4 раза в день или по 0,24 г 2 раза в день.

Ранитидин висмута цитрат (пилорид) сочетает в себе антисекреторные свойства блокаторов H_2 -рецепторов, подавляя базальную и стимулированную выработку соляной кислоты и бактерицидное действие висмута. Одной из целей создания препарата явилось уменьшение общего числа таблеток, которые пациенты с язвой вынуждены принимать ежедневно при проведении курса эрадикационной терапии. По современным рекомендациям, ранитидин висмута цитрат может применяться в терапии первой линии вместо ИПП. Назначается в комбинации с антибиотиками (амоксциллин и кларитроми-

цин/метронидазол) по 0,4 г 2 раза в день в течение 2 нед.

Гастроцитопротекторы — средства, содействующие сохранению целостности слизистого барьера, исключаящего возникновение язв, без понижения секреции желудочной кислоты или пепсина.

Слизистый барьер включает, по меньшей мере, четыре цитозащитных фактора:

- слизистый слой, поддерживающий градиент рН между полостью желудка и поверхностью клетки, что предотвращает обратную диффузию водородных ионов и пепсина, обеспечивая их однонаправленное перемещение от клеток слизистой оболочки в полость желудка;
- секреция бикарбоната эпителиальными клетками, поддерживающая нейтральное значение рН на поверхности мукоидных клеток;
- быстрая регенерация клеток, сохраняющая целостность слизистого барьера;
- адекватный кровоток в слизистой оболочке, необходимый для выработки слизи и бикарбоната и для внутриклеточной регенерации.

Механизм цитопротекции заключается в предупреждении повреждения микрососудов, в предохранении от воздействия зоны профилирующих клеток слизистой оболочки, повышении защитных клеточных механизмов, секреции бикарбоната и стимуляции синтеза и угнетения инактивации желудочных простагландинов.

Сукральфат (алсукрал, вентер, сукрамал, сукрафил) является основной алюминиевой солью сульфата сахарозы. Нерастворим в воде и при пероральном приеме почти не всасывается в ЖКТ. Обладает весьма слабой антацидной активностью. Повышает содержание простагландинов в слизистой оболочке желудка, увеличивает выработку желудочной слизи и бикарбонатов, улучшает кровоток в слизистой оболочке и ускоряет регенерацию эпителиальных клеток, адсорбирует пепсин. Ослабляет всасывание фосфатов в кишечнике. Используется при гастродуоденальных язвах, вызванных приемом ulcerогенных ЛС, профилактике стрессовых кровотечений у больных с тяжелыми травмами и ожогами, эрозивно-язвенных поражениях желудка, вызванных приемом больших количеств острой пищи или алкоголя, а также гиперфос-

фатемии у пациентов с уреимией, находящихся на диализе.

Наиболее частым нежелательным явлением является запор (2–4% больных); реже встречается головокружение, крапивница. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью. Снижает всасывание в ЖКТ тетрациклинов, фторхинолонов, блокаторов H_2 -рецепторов, дигоксина и др., поэтому интервал между их приемами должен составлять не менее 2 ч. Применяется внутрь по 1 г 3 раза в день за 0,5–1 ч до еды (или через 2 ч после еды) и на ночь.

Наиболее изучено воздействие на язвенную болезнь *простагландинов группы E₂*. Простагландины оказывают многообразное действие: подавляют секреторную функцию желудка, увеличивая секрецию бикарбонатов, оказывают цитопротекторное действие в дозах, недостаточных для подавления секреции. Последний эффект связан с повышением выработки слизистой оболочкой желудка бикарбонатов и слизи, а также с образованием эпителиальными клетками желудка сурфактантоподобных соединений (фосфолипидов) и нормализации кровотока в микрососудах слизистой оболочки. PGE оказывают трофическое воздействие на слизистую оболочку желудка и ДПК, предупреждая повреждение glandулярных клеток и структурную дезинтеграцию мукозы. Натуральный PGE₂ и его синтетические аналоги — арбапростил, мизопростол, энпростил, риопростил, тимопропил, розапростол — ускоряют заживление язв желудка и ДПК.

Мизопростол (сайтотек) стимулирует выработку гликопротеидов желудочной слизи, улучшает кровоток в слизистой оболочке желудка, увеличивает секрецию бикарбонатов. Обладает довольно высокой антисекреторной активностью, дозозависимо подавляя базальную и стимулированную выработку соляной кислоты.

Фармакокинетика. Быстро всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 15 мин. При приеме с пищей, содержащей большое количество жиров, абсорбция замедляется. $T_{1/2}$ мизопростола составляет 30 мин. При ХПН пиковая концентрация в крови и $T_{1/2}$ несколько возрастают.

При назначении вместе с НПВС мизопростол предупреждает частоту возникновения язв в 93% случаев по сравнению с лансопризолом (80%) и плацебо (50%). При лечении медикаментозных гастродуоденальных язв мизопростол позволяет у большинства больных добиться их заживления без отмены НПВС.

Побочные действия. Среди нежелательных явлений могут отмечаться диспептические расстройства, схваткообразная боль в животе, кожная сыпь, диарея, обусловленная усилением перистальтики кишечника. Мизопростол повышает тонус миометрия, в результате чего возможны боль внизу живота и кровянистые выделения из влагалища. Поэтому его можно принимать, только начиная со 2–3-го дня после менструации. Препарат противопоказан при беременности.

Режим дозирования. Применяется внутрь по 0,2 мг 4 раза в день (3 раза в день после еды и на ночь) на весь срок приема НПВС. Входит в состав комбинированного препарата артротек (таблетки: 50 мг диклофенака натрия, 0,2 мг мизопростола), который назначается по 1 таблетке 2–3 раза в день пациентам с ревматоидным артритом или остеоартрозом.

Антациды. Антацидные препараты сегодня *не используются в качестве средств монотерапии* язв желудка или ДПК, а выступают в качестве симптоматических средств, которые применяются параллельно с основной терапевтической линией.

Традиционно в группе антацидных препаратов выделяют всасывающиеся (гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, окись магния) и не всасывающиеся (гидроокись алюминия, фосфат алюминия, гидроокись магния, трисиликат магния) антациды (рис. 17.2). Всасывающиеся антациды редко применяются в клинической практике, что объясняется большим числом нежелательных явлений. Вступая в прямую реакцию нейтрализации с соляной кислотой, эти препараты дают быстрый, но очень непродолжительный эффект, после чего показатели внутрижелудочного pH вновь снижаются. Прием всасывающихся антацидов (в частности, карбоната кальция) может привести к возникновению феномена «рикошета», т. е. вторичному — после

первоначального ощелачивающего эффекта — повышению секреции соляной кислоты. Этот феномен связан как со стимуляцией гастринпродуцирующих клеток, так и с непосредственным действием катионов кальция на обкладочные клетки слизистой оболочки желудка.

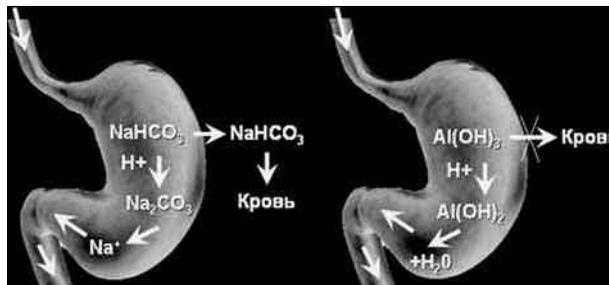


Рис. 17.2. Сравнение всасывающихся (а) и не всасывающихся (б) антацидов

Гидрокарбонат натрия и карбонат кальция почти полностью всасываются в ЖКТ и изменяют КОС организма, приводя к развитию алкалоза.

Гидрокарбонат натрия способен отрицательно влиять на водно-солевой обмен. Например, в дозе 2 г он может задерживать жидкость в такой же степени, как и 1,5 г натрия хлорида. Поэтому у больных, особенно пожилого возраста, могут появляться отеки, повышаться АД, нарастать признаки сердечной недостаточности.

Многочисленные недостатки всасывающихся антацидов привели к практически полной утрате ими своего значения в лечении язвы. В настоящее время при использовании термина «антациды» подразумеваются лишь не всасывающиеся антацидные препараты: маалокс, фосфалюгель, алмагель, гастал и др.

Не всасывающиеся антациды отличаются друг от друга по химическому составу и активности. Для нейтрализации соляной кислоты могут быть использованы карбонатный, бикарбонатный, цитратный и фосфатный анионы, однако наиболее часто применяются гидроокиси. Большинство современных антацидов содержит также катионы магния и алюминия. Не всасывающиеся антацидные препараты лишены многих недостатков всасывающихся. Их действие

не сводится к простой реакции нейтрализации с соляной кислотой и потому не сопровождается возникновением феномена «рикошета», развитием алкалоза и молочно-щелочного синдрома. Они реализуют свой эффект, в основном адсорбируя соляную кислоту.

НЛР могут быть связаны с изменением рН и КОС, а также со свойствами отдельных компонентов, входящих в состав препаратов. Изменение КОС обычно наблюдается при систематическом использовании всасывающихся антацидов. Наиболее частой НЛР при применении гидроксида алюминия является запор, гидроокись магния обладает послабляющим действием и может вызывать диарею. При комбинированном применении данных веществ (в составе маалокса и др.) их нежелательное влияние на моторику взаимно нивелируется.

Термин «невсасывающиеся антациды» является условным. Входящие в их состав алюминий и магний могут в минимальных количествах всасываться в кишечнике. Однако клинически значимое повышение уровня алюминия и магния в крови отмечается лишь у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, которая является основным противопоказанием к длительной антацидной терапии. Поскольку кумуляция алюминия может привести к энцефалопатии и остеомалации.

У пациентов с нормальной или умеренно сниженной функцией почек заметного повышения уровня алюминия в крови при лечении антацидами не происходит. При длительном приеме гидроксида алюминия может снижаться всасывание фосфатов в кишечнике, что иногда сопровождается гипофосфатемией. Это осложнение чаще возникает у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Антациды ослабляют всасывание многих препаратов в ЖКТ и таким образом снижают их биодоступность при приеме внутрь (табл. 17.6). Наиболее отчетливо это проявляется на примере бензодиазепинов, НПВС (индометацин и др.), антибиотиков (ципрофлоксацин, тетрациклин, метронидазол, нитрофурантоин), противотуберкулезных средств (изониазид), блокаторов H_2 -рецепторов, теофиллина, дигоксина, хинидина, варфарина, фенитоина, железа сульфата.

Чтобы избежать нежелательного взаимодействия, антациды следует назначать за 2 ч до или через 2 ч после приема других препаратов.

Таблица 17.6

Лекарственные препараты, всасывание которых снижается при сочетании с антацидами

Антимикробные	Тетрациклины Изониазид Ципрофлоксацин Метронидазол Нитрофурантоин
Кардиотропные	Дигоксин Хинидин
Препараты разных групп	НПВС Теофиллин Варфарин Фенитоин Бензодиазепины Железа сульфат

Антацидные препараты в адекватных дозах ускоряют заживление дуоденальных язв. При язвенном процессе в желудке в отличие от дуоденальной язвы, как правило, отмечается тенденция к снижению кислотности желудочного сока, однако доброкачественная язва редко возникает на фоне ахлоргидрии. Поэтому стремление снизить кислотность и пептическую активность желудочного сока при язве желудка представляется целесообразным. Тем не менее убедительных данных об ускорении заживления язв желудка под влиянием антацидов не получено и значение этих препаратов в лечении язв желудка не определено.

Антацидные препараты применяются в виде суспензии, геля и таблеток. Многие врачи и пациенты отдают предпочтение жидким формам антацидов, которые более приятны на вкус и более удобны для применения. Однако проведенные исследования показали, что существенных различий между этими формами нет и, более того, таблетированные формы имеют преимущество по длительности действия, поскольку эвакуируются из желудка медленнее, чем жидкие антациды.

Антациды применяются обычно 4 раза в день по 10–15 мл суспензии или геля либо по 1–2 таблетки. Таблетки следует разжевывать или рассасывать, не проглатывая целиком. В некоторых вкладышах-инструкциях по применению

антацидов даются рекомендации принимать их до еды. Однако при этом они очень быстро эвакуируются из желудка, к тому же их эффект нивелируется буферными свойствами самой пищи. Большинство гастроэнтерологов считают более обоснованным принимать антациды через 1 ч после еды и на ночь. В особых случаях, например при значительных интервалах между приемами пищи, можно рекомендовать и дополнительный прием антацидов через 3–4 ч после еды.

Маалокс является комбинацией гидроксида алюминия и гидроксида магния в следующих количествах: в 1 таблетке — соответственно 0,4 г и 0,4 г; в 100 мл суспензии во флаконе — 3,49 г и 3,99 г; в 15 мл суспензии в пакетиках — 0,523 г и 0,598 г. Назначают по 1–2 таблетке (разжевывать или рассасывать во рту) или по 15 мл суспензии (1 пакетик или 1 столовая ложка) 4 раза в день через 1 ч после еды и на ночь. Выпускается в таблетках, суспензии во флаконах по 250 мл и пакетиках по 15 мл.

Фосфалюгель содержит в 1 пакетике 8,8 г коллоидного фосфата алюминия, гель пектина и агар-агара. Назначают по 1–2 пакетика 4 раза в день через 1 ч после еды и перед сном. Выпускается в виде геля в пакетиках по 16 г.

Алмагель содержит в 5 мл суспензии 0,3 г гидроксида алюминия и 0,1 г гидроксида магния. В состав *алмагеля А* дополнительно входит анестезин (0,1 г на 5 мл суспензии) и сорбитол (0,8 г). Назначают по 10–15 мл 4–6 раз в день. *Алмагель А* назначают только при боли, продолжительность его применения не должна превышать 3–4 дней. Выпускается в виде суспензии во флаконах по 170 и 200 мл.

Известны и многие другие комбинированные антацидные препараты: алукастрин, гастралюгель, гастал, гелусил, гелусил-лак, ренни, тисацид и др.

Трисиликат магния известен также как адсорбирующее, обволакивающее и антацидное средство при всех гиперацидных состояниях: 1 г трисиликата магния связывает 155 мл 0,1N раствора соляной кислоты. Отличительная особенность препарата состоит в том, что трисиликат магния является медленнодействующим антацидным средством. Коллоид, образующийся в результате взаимодействия трисиликата магния и соляной

кислоты, обладает большой адсорбционной способностью и предохраняет слизистую оболочку желудка от агрессивного действия пепсина и соляной кислоты. Трисиликат магния в виде порошка принимают внутрь по 0,5–1,0 г 3–4 раза в сутки.

Антибактериальные препараты для эрадикации *H. pylori*. К антибиотикам, которые применяются для эрадикационной терапии *H. pylori*, относятся амоксициллин, кларитромицин, нитроимидазолы (метронидазол, реже тинидазол), тетрациклин и фуразолидон. Сегодня проводится большое количество клинических испытаний как новых, так и старых антибиотиков (рифабутин, азитромицин, фторхинолоны и др.) с целью определения их эффективности в отношении *H. pylori*, но убедительных данных в превосходстве этих препаратов над вышеперечисленными пока не получено.

Реальной проблемой на сегодняшний день является возрастающий уровень резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, и в первую очередь к нитроимидазолам. В Европе уровень резистентности *H. pylori* к нитроимидазолам превышает 30%, к кларитромицину составляет около 10%, к амоксициллину — не более 1%. Крайне важной для высокой эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* является осведомленность о локальных уровнях резистентности *H. pylori* в пределах города или региона. К сожалению, в России на сегодняшний день нет достоверных данных о показателях резистентности *H. pylori*.

Амоксициллин (флемоксин солютаб, хиконцил) является полусинтетическим пенициллином с расширенным спектром активности. Устойчив в кислой среде желудка, хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность составляет 95% и не зависит от приема пищи. Частично метаболизируется в печени, экскретируется почками (на 60–80% в неизменном виде). $T_{1/2}$ 1–1,3 ч.

Амоксициллин высокоактивен *in vitro* против *H. pylori* и резистентность к нему практически отсутствует. Антихеликобактерное действие оказывает лишь в комбинации с антисекреторными препаратами, в первую очередь с ИПП, которые потенцируют его бактерицидную активность, и другими антибиотиками. При сочетании

с производными нитроимидазола и макролидами (в частности, с кларитромицином) амоксициллин препятствует развитию резистентности *H. pylori* к этим препаратам.

При проведении эрадикационной антихеликобактерной терапии амоксициллин назначается по 1 г 2 раза в день, реже по 0,5 г 3–4 раза в день.

Кларитромицин (фромилд, клацид) является полусинтетическим 14-членным макролидом. По активности против *H. pylori* превосходит другие макролиды и производные нитроимидазола. Антихеликобактерное действие кларитромицина *in vitro* усиливает амоксициллин. Хорошо всасывается в ЖКТ. Метаболизируется в печени с образованием 14-гидроксикларитромицина, также обладающего антибактериальным свойством. Экскретируется через почки и кишечник. $T_{1/2}$ 3–7 ч.

В комбинации с антисекреторными препаратами (ИПП, блокаторы H_2 -рецепторов), производными нитроимидазола, амоксициллином, препаратами висмута кларитромицин проявляет выраженное антихеликобактерное действие и входит в основные схемы эрадикационной терапии. Однако следует иметь в виду, что в Европе до 10–15% штаммов *H. pylori* резистентны к кларитромицину.

Назначается по 0,5 г 2 раза в день.

Метронидазол (метрогил, трихопол, клион) относится к нитроимидазолам. Резистентность к метронидазолу является наиболее высокой среди всех используемых антибактериальных препаратов для эрадикации *H. pylori*. В развивающихся странах (особенно Африки) этот показатель может достигать 70–80%, что связано с избыточным и неконтролируемым применением метронидазола для профилактики и лечения инфекционных диарей и протозойных инфекций.

После приема внутрь быстро и полностью всасывается в ЖКТ (биодоступность около 100%). Максимальная концентрация в крови достигается через 1–2 ч. Хорошо проникает в различные ткани и в жидкости. При повторных приемах кумулируется. Экскретируется почками (60–80%) и кишечником (6–15%); около 20% выводятся в неизменном виде.

Назначается по 0,5 г 2 раза в день при тройной терапии и по 0,5 г 3 раза в день при квадротерапии.

Тинидазол (фазижин, тиниба) также является нитроимидазолом и отличается от метронидазола более длительным $T_{1/2}$. Других преимуществ перед метронидазолом не имеет.

Применяется по 0,5 г 2 раза в день.

Тетрациклин обладает широким спектром активности, однако многие микроорганизмы в настоящее время к нему резистентны. Хорошо всасывается в ЖКТ при приеме натощак, но пища значительно снижает биодоступность. Экскретируется преимущественно через почки. $T_{1/2}$ составляет около 8 ч.

Тетрациклин явился одним из первых антибиотиков, который был применен для эрадикации хеликобактера в составе классической тройной комбинации. В настоящее время рассматривается как компонент резервной схемы квадротерапии, применяющейся при неэффективности традиционных схем лечения в комбинации с ИПП, препаратом висмута и метронидазолом.

Среди НЛР следует выделить возможность развития диспептических явлений, нарушение образования костной и зубной ткани (изменение окраски зубов, дефекты эмали), замедление продольного роста костей, фотосенсибилизацию, гепато- и нефротоксичность, синдром псевдоопухоли мозга.

Противопоказаниями являются возраст до 8 лет, беременность, кормление грудью, тяжелая патология печени, почечная недостаточность.

В схемах антихеликобактерной терапии назначается в суточной дозе 2 г (по 0,5 г 4 раза в сутки). Входит в состав комбинированного препарата Гастростат®.

Фуразолидон в настоящее время используется в качестве антибактериального препарата в трех- и четырехкомпонентной схемах в регионах, где отмечается высокий уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу (в первую очередь, в развивающихся странах).

Хорошо всасывается при приеме внутрь. Метаболизируется в печени. Экскретируется с желчью, создавая высокие концентрации в просвете кишечника. В моче концентрации низкие вслед-

ствие выраженного метаболизма. При взаимодействии с алкоголем вызывает дисульфирамоподобную реакцию.

В схемах антихеликобактерной терапии используется по 0,2 г 2 раза в сутки. Меньшие дозировки сопровождаются более низкими показателями эрадикации.

Комбинированные препараты для эрадикации *H. pylori*. К комбинированным препаратам для эрадикационной терапии *H. pylori* относятся Гастростат®, Пилобакт® и Хеликоцин®. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по применению данных препаратов.

Гастростат®. Комбинированный препарат, в состав которого входят:

- висмута трикалия дицитрат 107,7 мг (зеленая таблетка);
- тетрациклина гидрохлорид 0,25 г (желтая таблетка);
- метронидазол 0,2 г (красная таблетка).

Оказывает сочетанное антибактериальное действие в отношении *H. pylori*.

Противопоказан при гиперчувствительности к компонентам препарата, детям до 16 лет в связи с входящим в его состав тетрациклином, а также во время беременности и кормления грудью.

Назначается внутрь, не разжевывая, с небольшим количеством пищи; принимают ежедневно по 1 таблетке или капсуле каждого цвета 5 раз в день с интервалом 4 ч в течение 10 дней. Одна блистерная упаковка рассчитана на прием за 1 день. На обратной стороне блистерной упаковки указано время приема таблеток или капсул (7, 11, 15, 19 и 23 часа). Время приема можно изменять (в зависимости от режима дня). Терапевтический эффект может быть усилен ежедневным двукратным (с интервалом 6–8 ч) приемом 20 мг омепразола (или другого препарата из группы ИПП).

Пилобакт® содержит в своем составе:

- омепразол 20 мг (2 капсулы);
- кларитромицин 0,25 г (2 таблетки, покрытые оболочкой);
- тинидазол 0,5 г (2 таблетки, покрытые оболочкой).

Применение обеспечивает адекватные дозы омепразола, кларитромицина и тинидазола, оказывающих сочетанное действие в отношении *H. pylori*.

Противопоказан при гиперчувствительности к компонентам препарата, заболеваниях крови, беременности, лактации.

Каждый блистер рассчитан на 1 сутки терапии и содержит суточную дозу: 2 капсулы омепразола, 2 таблетки кларитромицина и 2 таблетки тинидазола. Каждая коробка содержит 7 таких блистеров, что обеспечивает лечение в течение 1 нед. Принимают по 20 мг (1 капсула) омепразола, 0,25 г (1 таблетка) кларитромицина и 0,5 г (1 таблетка) тинидазола 2 раза в сутки (утром и вечером). Курс лечения составляет 7 дней. В дальнейшем переходят на поддерживающую терапию омепразолом в дозе 20 мг/сут в течение 3 нед.

В состав **Хеликоцина®** входят:

- амоксициллин 0,75 г (овальная таблетка);
- метронидазол 0,5 г (круглая таблетка).

Компоненты не оказывают влияния на фармакокинетику друг друга. Фармакокинетика и НЛР идентичны таковым отдельных веществ.

Таблетки следует принимать натощак или во время приема пищи и запивать большим количеством воды. Чтобы облегчить прием препарата, таблетка амоксициллина располагается рядом с таблеткой метронидазола в блистере, а на покровной фольге имеется маркировка: «Утро», «День» и «Вечер».

Следует принимать по 1 овальной (0,75 г амоксициллина) и 1 круглой таблетке (0,5 г метронидазола) 3 раза в день в течение 12 дней. Обе таблетки следует принимать одну за другой (утром, днем и вечером). В данной дозировке хеликоцин рекомендуется больным не моложе 18 лет. Дозировку амоксициллина и метронидазола следует снижать при наличии тяжелого нарушения почечной функции (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и при нарушении функции печени. В таких случаях применяют по 1 овальной (0,75 г амоксициллина) и 1 круглой таблетке (0,5 мг метронидазола) утром и вечером.

Хеликоцин назначается совместно с одним из подавляющих желудочную секрецию препаратов (ИПП, ранитидин висмута цитрат) в соответствующих дозировках.

Схемы эрадикации *H. pylori*. Для эрадикации *H. pylori* применяются комбинации перечисленных выше препаратов, которые получили

название схем (или режимов) эрадикационной терапии *H. pylori*. В настоящее время используются только те схемы, которые позволяют в течение 7–14 дней достичь уровня эрадикации, превышающего 90%. Это может быть достигнуто только при использовании так называемой тройной терапии (назначение трех препаратов) или квадротерапии, включающей в себя назначение четырех препаратов.

В состав тройной терапии входят антисекреторный препарат (ИПП или ранитидин висмута цитрат) и два антибиотика, эффективных в отношении *H. pylori*. В качестве антибактериальных препаратов применяют комбинации амоксициллин/кларитромицин или амоксициллин/метронидазол. Не рекомендуется использование в качестве схем первой линии комбинации кларитромицина с метронидазолом в связи с высоким и прогрессивно растущим уровнем резистентности *H. pylori* к этим препаратам.

Сегодня часто в качестве отправной точки выбора режима эрадикационной терапии *H. pylori* служат данные о локальном уровне резистентности возбудителя к нитроимидазолам.

Квадротерапия включает в себя назначение четырех препаратов: ИПП, висмута субцитрат, тетрациклин и метронидазол или кларитромицин. Может быть использована в качестве терапии первой линии, но в основном рекомендуется как резервный вариант в случаях неэффективности тройной схемы.

Документом, регламентирующим проведение эрадикационной терапии *H. pylori*, в настоящее время служит Маастрихтский консенсус 2005 г. (The Maastricht 3–2005 Consensus Report), согласно которому все рекомендации по эрадикационной терапии разделены на три уровня:

- 1) обязательные;
- 2) рекомендуемые;
- 3) неопределенные.

В зависимости от степени доказательности они были разделены на пять уровней, которые необходимо принимать во внимание при решении вопроса о необходимости эрадикационной терапии *H. pylori*:

- 1) контролируемые клинические исследования;
- 2) клинические исследования на отдельных группах пациентов;

- 3) отдельные клинические случаи;
- 4) клинический опыт;
- 5) недостаточно данных для утверждений.

На основании этих данных были сформулированы конкретные рекомендации относительно необходимости проведения эрадикационной терапии при конкретных нозологических формах.

Обязательные

Показания (<i>H. pylori</i> -положительные пациенты)	Уровень доказательности
Язва ДПК/желудка, включая осложненные случаи	1
MALT-лимфома	2
Атрофический гастрит	2
Резекция желудка по поводу рака	3
Пациенты группы риска рака желудка	3
Желание пациента (после консультации с врачом)	4

Рекомендуемые

- Функциональная диспепсия.
- ГЭРБ.
- Терапия НПВС.

Профилактика рецидивов язвенной болезни. Никакое медикаментозное лечение не уменьшает риск возникновения обострения, как только прием лекарства прекращен.

Применение блокаторов H₂-рецепторов гистамина в течение длительного времени позволяет уменьшить вероятность рецидива язвенной болезни, хотя и не предотвращает его. Это связано как с выработкой антител к препаратам, так и с адаптацией клеточных рецепторов к их действию в процессе продолжительного лечения.

При длительном приеме препаратов могут проявляться их нежелательные явления. Следовательно, поддерживающую терапию нецелесообразно проводить всем больным, а ограничиться теми случаями, когда возникновение рецидива может ухудшить состояние больного. Это осложнения в виде кровотечения, перфорации в прошлом, пожилые лица с плохим хирургическим прогнозом, лица, длительное время подвергавшиеся лечению ГКС и НПВС, больные, страдающие хроническими неспецифическими болезнями легких, циррозом печени, ревматоидным артритом, болезнями почек с ХПН, т. е. заболеваниями, способствующими развитию пептической язвы. Остальным больным следует

проводить лечение только при возникновении рецидивов («терапия по требованию»). С профилактической целью используют не только сезонное или круглогодичное применение блокаторов H_2 -рецепторов, но и другие ЛС: препараты висмута, омепразол, простагландины и т. д. Однако говорить о преимуществах какого-либо из лекарств, по-видимому, преждевременно. Хирургическое вмешательство по поводу язвенной болезни проводится в настоящее время значительно реже, преимущественно у больных с частыми рецидивами и серьезными осложнениями.

Язвы, связанные с приемом НПВС, характеризуются часто безболевым течением, склонностью к осложнениям, развитием преимущественно у пожилых лиц. НПВС у таких больных следует стремиться полностью отменить. Если это невозможно, целесообразно назначить простагландиновый препарат мизопростол. Применение блокаторов H_2 -рецепторов возможно, но их эффект в этом случае убедительно не доказан. Назначают также омепразол.

Лечение осложнений язвенной болезни

Острое желудочно-кишечное кровотечение. Больной должен быть госпитализирован в отделение интенсивного наблюдения и лечения. Проводится гастроскопия. При снижении гемоглобина менее 90 г/л, при систолическом АД менее 110 мм рт. ст., пульсе более 110 уд./мин проводится переливание крови. Определяются показания к хирургическому вмешательству. Роль блокаторов H_2 -рецепторов или других противоязвенных препаратов на начальной стадии этого осложнения маловероятна. В дальнейшем проводится обычная противоязвенная терапия.

Перфорация язвы диагностируется клинически. Рентгенологически обнаруживают свободный воздух в брюшной полости. Требуется неотложное хирургическое вмешательство.

Стеноз привратника характеризуется задержкой опорожнения желудка с повторной рвотой. Диагностируется при рентгенологическом исследовании. Важен контроль и возмещение электролитов крови и жидкости. Поскольку в развитии стеноза может иметь значение помимо фиброза также отек слизистой оболочки и спазм, может быть сделана попытка их уменьшить. Вводятся внутривенно ранитидин и по-

вторно каждые 4 ч щелачивающие препараты. Антихолинергические средства лучше не назначать. Если через 2–3 сут явления, связанные со стенозом, не уменьшаются, решается вопрос о проведении хирургического вмешательства.

17.3. БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Патология печени относится к заболеваниям, основные клиничко-морфологические формы которых и их этиология хорошо известны. Главные причины болезней печени — вирусы (причем не только вирусы гепатита), алкоголь и лекарства. Существует множество разновидностей вирусов гепатита. Гепатиты А, Е передаются фекально-оральным путем и спонтанно разрешаются даже во многих случаях тяжелого течения. Гепатиты В и С передаются парентеральным путем и часто приобретают хроническое течение — 5–10 и 60–80 % случаев соответственно. Гепатит D передается парентерально и поражает только больных с гепатитом В. Появилась информация о вирусах гепатита G, TTV. Не исключается, что во многих случаях алкогольной патологии имеет значение также действие вирусов, в частности именно у таких больных часто обнаруживался вирус TTV. Считается признанной также роль иммунных нарушений при болезнях печени. Вирусы гепатита поражают и другие органы. Так, вирус гепатита В нередко находят у больных узелковым полиартериитом. Тем не менее диагностика и тем более лечение их часто вызывают большие трудности. Наиболее перспективным представляется дальнейшее изучение вирусной этиологии болезней печени, выявление новых вирусов и, главное, разработка этиотропной противовирусной терапии. В настоящее время помимо этиотропной (противовирусной) и патогенетической (направленной на иммунные механизмы) терапии большое значение имеет лечение симптоматическое (например, против зуда) в связи с развитием некоторых синдромов.

Асцит. Возникновение асцита у больных циррозами и другими тяжелыми поражениями печени сопровождается и в большой степени связано с задержкой натрия и накоплением его в межклеточном пространстве при снижении содержания его в моче и крови. Задержка натрия

и воды, по-видимому, обусловлена уменьшением эффективного объема крови в результате вазодилатации и выраженного расширения сосудистого русла внутренних органов. Преимущественное накопление жидкости в брюшной полости скорее связано с портальной гипертензией. Патогенетическими факторами возникновения отеков и асцита являются также активация симпатической нервной системы, выброс PGE₂, а также уменьшение секреции натрийуретического фактора.

В развитии асцита и отеков при хронических заболеваниях печени наибольшее значение имеют:

- портальная гипертензия;
- активация системы ренин–ангиотензин–альдостерон;
- гипопроteinемия с уменьшением онкотического давления.

Лечение асцита при циррозах печени включает устранение причин, вызвавших развитие асцита (прекращение приема алкоголя, противовирусная терапия), соблюдение щадящего режима, диету, прием мочегонных средств и проведение лечебного парацентеза.

Режим должен быть с ограничением физических нагрузок, при значительном асците — полупостельным. Ограничение активности уменьшает количество метаболитов, образующихся в печени. Одновременно увеличивается портальный и почечный кровоток. Показателями эффективности лечения являются увеличение диуреза и снижение массы тела больного, которые желательно определять ежедневно.

Необходимо уменьшение потребления натрия, ограничение приема жидкости. Все блюда готовят без добавления соли. Диета должна быть скорее вегетарианской, так как такие продукты, как мясо, яйца, молочные, содержат много натрия, хотя потребность в них определяется важностью содержащегося в них белка при гипопroteinемии. Не рекомендуется использовать обогащенные калием заменители поваренной соли в связи с риском развития гиперкалиемии.

Из мочегонных средств (см. гл. 10) наиболее эффективно применение антагонистов альдостерона. Петлевые диуретики (фуросемид) в качестве монотерапии неэффективны и долж-

ны применяться в комбинации с антагонистами альдостерона. Стартовая доза спиронолактона составляет 100 мг/сут, при необходимости дозу препарата ступенчато повышают до максимальной — 400 мг/сутки. При этом начало диуретического эффекта спиронолактона отмечается через 48 ч, максимум через 1–2 нед. Повышение дозы спиронолактона проводят не ранее чем через 1 нед. При выраженном асците с начала лечения применяют фуросемид в начальной дозе 40 мг/сут, при необходимости повышения дозы важно соблюдать соотношение спиронолактона и фуросемида 2,5:1 для поддержания нормокалиемии. При усилении диуреза до 2,5–3 л в сутки теряется неасцитическая жидкость, особенно с уменьшением отеков и наполнения венозного русла. Это безопасно, пока существуют отеки. Если стимулировать диурез после исчезновения отеков, уменьшение объема циркулирующей плазмы может сопровождаться снижением почечного кровотока с развитием гепаторенального синдрома с почечной недостаточностью. Возможно применение других калийсберегающих средств, включая канренонат или амилорид. Последним достижением диуретической терапии можно считать торасемид — новый петлевой диуретик с более продолжительным T_{1/2} и действием, чем у фуросемида. Мочегонные назначают с короткими перерывами, увеличивая суточную дозировку таким образом, чтобы при значительном асците обеспечить уменьшение массы тела не более чем на 1 кг в сутки. Более активная терапия при отсутствии периферических отеков может приводить к дефициту внутрисосудистой жидкости. Увеличение дозы следует проводить под контролем содержания натрия и креатинина в сыворотке. Форсирование диуреза может вызвать ухудшение течения энцефалопатии, электролитные нарушения в виде гипокалиемии, гипонатриемии, азотемии. Дозы диуретиков зависят от тяжести заболевания печени. Обычно достаточно спиронолактона 100–200 мг/сут или амилорида 10–20 мг/сут и дополнительно фуросемида 40–80 мг через день.

Максимальная доза диуретиков составляет 400 мг спиронолактона и 160 мг фуросемида в сутки, превышение этой дозы в подавляющем большинстве случаев нецелесообразно, а основ-

ным методом терапии является лечебный парацентез. При отсутствии эффекта при назначении в течение 2 нед. максимальных доз диуретиков асцит расценивается как резистентный к мочегонной терапии. У таких больных выживаемость в течение года составляет 25–50 %, в связи с этим по возможности следует решать вопрос о трансплантации печени.

В последние годы у больных с асцитом, рефрактерным к лечению мочегонными средствами, стали шире применять парацентез с выведением 4–6 л асцитической жидкости, особенно при напряженном асците. Одновременно необходима инфузия бессолевого альбумина из расчета 6–8 г на каждый литр удаленной асцитической жидкости. При этом коррекция асцита достигается быстрее и не сопровождается значительной гипонатриемией. Во избежание значительной потери белка со снижением онкотического давления практикуют реинфузию асцитической жидкости после ее фильтрации. Однако эта процедура требует специального оборудования.

Для уменьшения выраженности асцита пытаются применять различные шунты. Перитонеовенозные шунты, используемые с 1970-х годов, часто приводят к осложнениям, инфекциям, блокаде шунта и венозному тромбозу, что ограничивает их распространение. Применяют также портокавальные шунты, которые уменьшают давление в воротной вене и улучшают течение асцита с благоприятным уменьшением активности системы ренин–ангиотензин–альдостерон и повышением уровня предсердного натрийуретического фактора.

Асцит может осложняться бактериальным перитонитом с лихорадкой и болью в животе, высоким лейкоцитозом. Чаще всего перитонит обусловлен инфекцией кишечного происхождения. При этом благоприятный эффект дают аминогликозиды, например гентамицин. Однако в связи с их нефротоксичностью в настоящее время применение аминогликозидов ограничено. Хороший результат дает применение цефалоспоринов (например, цефотаксим), амоксициллина/клавуланата, цiproфлоксацина. Менее эффективными оказались ампициллин и тобрамицин. При склонности к рецидивированию перитонита рекомендуют профилактическое лечение фторхи-

нолонами, например норфлоксацин 400 мг/сут. Прием норфлоксацина в течение года снижает риск развития перитонита с 68 до 20 %.

Важна профилактика гепаторенального синдрома путем более осторожного подбора мочегонной терапии, лечения печеночной недостаточности, ранней диагностики электролитных нарушений и инфекции. Гемодиализ не увеличивает выживаемость больных и может спровоцировать шок и желудочно-кишечное кровотечение. Также малоэффективны сосудосуживающие препараты, например ангиотензин II и метараминол. Применение маннитола при асците неэффективно, оно может привести к внутриклеточному ацидозу. В целом азотемия, гипонатриемия, артериальная гипотензия являются терминальными симптомами.

Зуд. Происхождение зуда при холестазах связывают с накоплением желчных кислот. Зуд уменьшается при снижении выраженности холестаза. В связи с этим применяют чаще всего соединения, связывающие желчные кислоты с последующим их выведением из организма. При недостаточной эффективности можно применять антагонисты опиатов и рецепторов серотонина.

Холестирамин и колистопол — анионообменные смолы, которые связывают желчные кислоты, предупреждая их реабсорбцию. Их принимают перед едой, что увеличивает количество связываемых желчных кислот. Лечение холестирамином начинают с введения по 4 г 1–2 раза в сутки, колистопол принимают в дозе 5 г. Доза постепенно увеличивается до достижения адекватного устранения зуда. При этом следует иметь в виду возможность снижения всасывания других лекарств и возникновения диареи. Другие лекарства принимают за 1 ч до или через 4 ч после приема холестирамина. Особенно страдает всасывание дигоксина, пропранолола, урсодеооксиголевой кислоты, тетрациклина, пенициллинов, а также жирорастворимых витаминов.

Эффективным при зуде оказался рифампицин, который индуцирует печеночные микросомные ферменты. Назначают препарат по 600 мг/сут. Улучшение начинается иногда уже на первой, но чаще на 2–3-й неделе после начала терапии. Благоприятное действие оказывает фенобарбитал,

что, возможно, связано с его седативным эффектом или индукцией ферментов.

Эффективность опиоидного антагониста налоксона была показана в двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях. Налоксон вводят подкожно в дозе 0,4 мг. Антагонист рецепторов серотонина — ондансетрон уменьшает зуд уже через 30 мин после болюсного внутривенного введения 8 мг препарата. Улучшение сохранялось в течение суток. Эффекты всех этих препаратов продолжают изучаться, хотя их эффективность была показана в рандомизированных испытаниях.

Урсодезоксихолевая кислота по 10 мг/кг 2 раза в сутки постепенно также приводила к уменьшению зуда. В наиболее тяжелых ситуациях возможен плазмаферез. При этом следует иметь в виду, что выраженный зуд у отдельных больных может стать причиной тяжелых психических реакций, которые могут закончиться попыткой суицида.

Кровотечение из вен пищевода. У пациентов с выраженным циррозом печени кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода возникает более чем в $1/3$ случаев, при первом эпизоде кровотечения погибает 50 % из них. При подозрении на кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода целесообразна эндоскопия для подтверждения этого диагноза. Для возникновения кровотечения давление внутри расширенных вен имеет важное, но не всегда решающее значение. Игрют роль размер варикозно-расширенных вен, наличие на них красных пятен при эндоскопии и печеночноклеточная функция. Наиболее высокий риск кровотечения при алкогольном циррозе. Для предсказания кровотечения важны данные доплеровского УЗИ: оно наиболее вероятно при высоких значениях отношения площади сечения воротной вены к величине кровотока в ней.

При диагностике кровотечения необходимо наблюдение больного в условиях блока интенсивной терапии. Чаще всего требуются гемотрансфузии, нередко повторные. Лучше переливать свежезаготовленную кровь. Обязательно введение витамина К. Назначают блокаторы H_2 -рецепторов, так как часто имеют место стрессовые язвы. Проводят мероприятия по лечению и профилактике печеночной энцефалопатии.

Для уменьшения давления в воротной вене прежде всего применяют вазоконстриктор вазопрессин, который обладает также системным сосудосуживающим свойством и вызывает благоприятный эффект приблизительно у 50 % больных. Внутривенно вводят 20 МЕ вазопрессина в 100 мл 5% раствора глюкозы в течение 10 мин. При этом давление в воротной вене снижается в течение часа. Дополнительное внутривенное введение нитроглицерина позволяет уменьшить побочный гипертензивный эффект вазопрессина. Клинической эффективностью обладает синтетический аналог соматостатина (октреотид) — по 25 мкг препарата в виде болюса повторно до остановки кровотечения.

С помощью эндоскопа возможно введение в варикозные вены склерозирующих веществ, например этанола, что также ведет к остановке кровотечения более чем у 90 % больных. К другим склерозирующим веществам относятся этаноламин, цианакрилат. Баллонная тампонада варикозных вен позволяет остановить кровотечение у большинства больных, однако при этом наблюдались случаи разрыва пищевода и возникновение участков некроза слизистой оболочки. При оказании помощи таким больным использовалось также наложение портокавального шунта.

Для предупреждения повторных кровотечений из варикозных вен пищевода используют длительное применение β -адреноблокаторов, а также склерозирующую терапию, описанную выше. Неселективные β -блокаторы применяют в дозе, приводящей к урежению пульса на 25 %. Назначают также изосорбида мононитрат, который дает дополнительный эффект, снижающий портальное давление. Применение пропранолола или других β -адреноблокаторов уменьшает риск повторного кровотечения, но мало влияет на выживаемость больных. По-видимому, эффект терапии во многом зависит от того, удалось ли прервать больному, злоупотреблявшему алкоголем, его употребление.

Нарушение свертывания крови. Эти нарушения бывают связаны как с образованием фибрина, так и фибринолизом. Встречается изменение количества и функций тромбоцитов с развитием гипокоагуляции, что требует вме-

шательства при кровотечении или проведении какой-либо процедуры, возможно с переливанием тромбоцитной массы.

Клетки печени синтезируют все белки свертывающей системы (кроме фактора Виллебранда и фактора VIII, С). К этим белкам относятся витамин К-зависимые факторы, начиная с протромбина, содержание которых может заметно упасть при некрозе печеночных клеток.

Недостаток витамина К с увеличением протромбинового времени возникает при внутри- и внепеченочном холестазах, лечении холестираминам и перорально применяемыми антибиотиками. Витамин К относится к жирорастворимым, вырабатывается кишечными бактериями. При холестазах парентеральная заместительная терапия витамином К (викасол) в дозе 10 мг/сут в течение 3 дней быстро восстанавливает до нормы протромбиновое время.

Важно отметить, что ингибиторы свертывания, к которым относятся антитромбин III, белки С и др., также синтезируются печенью, в связи с чем увеличение кровоточивости не всегда бывает клинически выражено даже при наличии значительных нарушений.

Энцефалопатия при хронической печеночной недостаточности. Развитие энцефалопатии при печеночной недостаточности связано с рядом метаболических нарушений. В основе ее лежит снижение печеночного клиренса образующихся в кишечнике веществ, нередко с одновременным шунтированием, а также нарушение метаболизма аминокислот. В результате возникают изменения в мозговой нейротрансмиссии. Предположительно имеет значение несколько нейротоксинов, особенно аммиак с увеличением концентрации в крови аммония, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), что приводит к изменению рецепции бензодиазепинов, других медиаторов, накоплению меркоптанов и нарушению баланса аминокислот. ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в головном мозге, который синтезируется кишечными бактериями и, поступая в портальный кровоток, метаболизируется в печени. При печеночноклеточной недостаточности и шунтировании она попадает в системный кровоток. Предположение о роли ГАМК в развитии энцефалопатии получено

в результате экспериментов, однако клинико-патологоанатомические исследования у людей не вполне их подтвердили. При печеночной энцефалопатии снижается интенсивность метаболизма кислорода и глюкозы в головном мозге в связи с уменьшением активности нервных клеток. Мозг при этом состоянии чрезмерно чувствителен к воздействию разнообразных факторов, таких как опиаты, сепсис, гипоксия, гипотензия, электролитные нарушения.

Обострение энцефалопатии при циррозе печени часто связано с различными факторами, среди которых обострение инфекции, включая бактериальный перитонит, кровотечение из варикозных вен пищевода, повышение потребления белка, применение некоторых лекарств, в частности опиоидов, бензодиазепинов, запор, дегидратация (в том числе в результате парацентеза), гипокалиемия, связанная с избыточным диурезом.

В связи с этим лечение требует, прежде всего, установления и устранения факторов, утяжеляющих состояние больного.

Необходимы меры по снижению образования аммиака и других токсинов в кишечнике путем уменьшения пищевых белков и изменения кишечной микрофлоры с ускоренным опорожнением кишечника.

Больным с наиболее тяжелыми проявлениями прекомы необходимо питание с резким ограничением белка до 20 г/сут и последующим постепенным его повышением по мере улучшения состояния. Лучше переносятся белки растительного происхождения, однако прием растительной пищи может быть затруднен из-за метеоризма и диареи.

Важно применение синтетического дисахарида лактулозы. Поскольку тонкая кишка не содержит ферментов, расщепляющих лактулозу, она достигает слепой кишки, где начинает расщепляться бактериями с образованием молочной кислоты с понижением рН каловых масс. Это приводит к росту бактерий, расщепляющих лактозу с подавлением роста аммониегенных микроорганизмов. Происходит также детоксикация жирных кислот с короткой цепью, повышение осмотического давления в толстой кишке.

Лактулоза — невсасывающийся дисахарид, играет важную роль в лечении энцефалопатии.

Он оказывает послабляющий эффект и способствует ускорению транзита через кишечник азотистых соединений, увеличивает их фиксацию бактериями в толстом кишечнике. Лактулоза назначается в дозе 30–40 мл в день, при необходимости дозу увеличивают, стремясь достигнуть 2–3 мягких дефекаций за сутки. Возможны нежелательные явления в виде метеоризма, диареи, боли в кишечнике, частота которых нарастает с увеличением дозы препарата более 100 мл. Из-за выраженной диареи возможны гипокалиемия, алкалоз, уменьшение объема циркулирующей крови с нарушением почечной циркуляции.

Появилось II поколение дисахаридов аналогичного действия — лактитол (β -галактозид-сорбитол). Это порошок, который приятнее на вкус и даже может быть использован как сахарозаменитель. Суточная доза его составляет 30 г. Действует он быстрее лактулозы и меньше вызывает диарею. Действие лактитола и лактулозы достаточно сложное и до конца не выяснено, во всяком случае оно связано при печеночной энцефалопатии не только с послаблением стула. Однако слабительный эффект также важен и может быть достигнут другими методами, в том числе с помощью клизм и приема магния сульфата. Все клизмы должны быть нейтральными или кислыми, чтобы понизить абсорбцию аммиака.

Для уменьшения образования аммония бактериями назначают антибиотики. Аминогликозид неомидин в дозе 4–6 г/сут в несколько приемов в течение 5–7 дней используется наиболее широко наряду с лактулозой. Всасывается всего 2–3% неомидина, однако при длительном введении возможны повреждение почек и ототоксический эффект. Можно вводить также метронидазол по 400 мг 3 раза в день с увеличением дозы, а также ванкомицин в дозе 2 г/сут.

При наличии печеночной энцефалопатии важно избегать приема ряда седативных и обезболивающих препаратов, таких как морфин. С целью успокоения можно назначать небольшие дозы оксазепам, при алкоголизме — хлордиазепоксид. Флумазенил — антагонист бензодиазепиновых рецепторов — в рандомизированных исследованиях вызывал временное, но отчетливое улучшение у 70% больных, однако место его в терапии продолжает изучаться.

Трансплантация печени считается перспективным методом лечения, который у ряда больных приводит к обратному развитию тяжелых проявлений энцефалопатии.

Острая (фульминантная) печеночная недостаточность. Эта патология характеризуется очень быстрым развитием тяжелого нарушения функции печени у здорового до того человека. Она проявляется энцефалопатией, коагулопатией, другими метаболическими нарушениями. Одновременно возможно развитие почечной, дыхательной, сердечной недостаточности.

Причиной острой печеночной недостаточности является острый гепатит, при котором явления энцефалопатии развиваются в пределах 8 нед. (иногда 1–7 дней) от начала желтухи. Поражение печени может быть вирусного, лекарственного происхождения. Возможно поражение, связанное с действием всех известных вирусов гепатита, а также вируса герпеса. Среди лекарственных поражений наиболее известно вызванное парацетамолом (ацетаминофен), а также изониазидом, антидепрессантами, НПВС. Другие причины фульминантной печеночной недостаточности: хирургический шок, жировая печень беременных, синдром Рея, тяжелая бактериальная инфекция, возможно, алкогольная интоксикация.

Клинически острая печеночная недостаточность возникает на фоне удовлетворительного самочувствия в виде общей слабости, тошноты, позже — желтухи (по-видимому, появление ее при острейшем течении необязательно), признаков энцефалопатии. Позже присоединяется тахикардия, гипотензия, одышка, лихорадка. При постепенном (в течение недели) развитии печеночной недостаточности наблюдается асцит, развивается почечная недостаточность. Осложнениями могут быть отек головного мозга, инфекционные процессы, нарушения гемодинамики, кровотечения, связанные с коагулопатией, респираторный дистресс-синдром.

Важным обстоятельством, влияющим на исход, является, возможно, более раннее помещение больного в специализированное отделение интенсивной терапии с тщательным наблюдением и быстрым реагированием на возникающие расстройства. Больной должен быть изолирован,

персонал должен соблюдать правила асептики (халаты, маски, перчатки) и, по возможности, быть вакцинирован в отношении гепатитов А и В. Необходим тщательный контроль жизненных функций, начиная с пульса, температуры тела, размера печени, диуреза.

Для предотвращения язвенных кровотечений назначают омепразол или антагонисты H_2 -рецепторов. Важно регулярное ежечасное исследование гликемии, при снижении содержания сахара — введение глюкозы. Через маску вводят кислород.

Благоприятные результаты получены при повреждении печени под влиянием некоторых этиологических факторов. Так, ацетилцистеин оказался эффективен при интоксикации парацетамолом. Своевременное введение этого препарата в течение нескольких часов после приема парацетамола предупреждало тяжелое повреждение печени. Назначение ацетилцистеина в более поздние сроки (через 40–80 ч) от начала интоксикации сопровождалось более редким возникновением отека мозга и гипотензии, а также большей выживаемостью больных. Возможно, этот препарат эффективен при печеночной недостаточности другой этиологии, однако это требует подтверждения. В нашей стране парацетамол используется реже, чем в других странах.

Поскольку острая печеночная недостаточность характеризуется поражением различных систем и органов, лечение бывает направлено на конкретные проявления этой патологии.

Нарастание энцефалопатии и прогрессирующие расстройства сознания на поздней стадии бывают частично связаны с отеком мозга. В терминальной стадии показаны ИВЛ и мониторингирование внутричерепного давления, которое должно быть менее 25 мм рт. ст. При повышении внутричерепного давления целесообразна инфузия 100 мл 25% раствора маннитола. Введение этого препарата может повторяться. Отек мозга, рефрактерный к введению маннитола, может потребовать острой гипервентиляции, введения тиопентала натрия. Проводят мероприятия, целесообразные при лечении печеночной энцефалопатии и описанные выше: введение лактулозы, антибиотиков.

Инфекционные осложнения наблюдаются более чем у 50% больных и вызываются как

грамположительной, так и грамотрицательной флорой. Показано парентеральное введение цефалоспоринов, например цефуроксим по 1,5 г 3 раза в день, а также внутрь колистинина 100 мг и амфотерицина В 500 мг, тобрамицина 80 мг. Особенно велик риск инфекционных осложнений при развитии почечной недостаточности, высоком лейкоцитозе, нарушениях коагуляции.

Сердечно-сосудистые расстройства, чаще всего в виде шока, приводят к летальному исходу. Необходима коррекция гиповолемии, после чего показано введение инотропных средств, например норадrenalина, ангиотензина, дофамина.

Почечная недостаточность с олигурией наблюдается приблизительно у 50% больных с острой печеночной недостаточностью. Парацетамол может вызвать непосредственное повреждение почек, тогда как под влиянием других факторов олигурия возникает вследствие функциональных расстройств в почках. Улучшение почечного кровотока с нарастанием выделительной функции почек может быть достигнуто при введении дофамина (2–4 мг/кг/ч). Однако чаще всего таким больным требуется гемодиализ.

Расстройства дыхания могут быть связаны с аспирацией желудочного содержимого, бактериальной пневмонией, отеком легкого, кровоизлиянием в легочную ткань, внутрилегочным сосудистым шунтированием и ателектазами. В результате возникает артериальная гипоксемия и гипервентиляция. Лечение в каждом случае зависит от механизма имеющихся расстройств.

Метаболические нарушения при острой печеночной недостаточности могут носить разнообразный характер. Наиболее характерна гипогликемия, в связи с чем необходим регулярный контроль содержания сахара в крови с его коррекцией с введением декстрозы. Метаболический ацидоз наблюдают у $1/3$ больных со снижением рН крови менее 7,3. Метаболический ацидоз может быть осложнением почечной недостаточности или гипотензии. Возможны также алкалоз в сочетании с гипокалиемией, гипонатриемия и гипофосфатемия.

Многочисленные попытки медикаментозного лечения этого состояния чаще оказывались малоуспешными. Так, применение инфузий инсулина и глюкагона, ГКС, ИФН и PGE оказалось

в рандомизированных испытаниях неэффективным. Аналогичный результат дали карбогемоперфузия, плазмаферез и обменное переливание крови. Важным методом лечения больных с фульминантной печеночной недостаточностью становится экстренная трансплантация печени, которая повышает выживаемость этих больных с 20 до 60–80%. Абсолютными противопоказаниями к трансплантации являются активная инфекция и дыхательная недостаточность в результате респираторного дистресс-синдрома.

Хронический активный (аутоиммунный) гепатит (ХАГ). На основании тщательных иммунологических исследований выделяют два типа ХАГ. I тип (ранее называемый люпоидный) ассоциируется с высокими титрами циркулирующих антител к ДНК и гладкой мускулатуре (актину). II тип связан с ЛКМ-антителами к микросомам печени и почек. II тип заболевания протекает тяжелее, может сочетаться с инсулин-зависимым сахарным диабетом, тиреоидитом, витилиго, лучше реагирует на ГКС.

Характерным морфологическим признаком ХАГ является воспалительная инфильтрация портальных трактов с некрозами подлежащих гепатоцитов. На аутоиммунную природу заболевания указывает гипергаммаглобулинемия и обнаружение аутоантител, в частности к гладкой мускулатуре, в высоком титре, а также антиядерных и антител к микросомам печеночных и почечных клеток. Следует иметь в виду, что аутоантитела находят достаточно часто также при хроническом гепатите С с похожей гистологической картиной. Однако лечение этих заболеваний различно.

Заболевание встречается преимущественно у молодых женщин. Второй пик заболевания отмечают у женщин в климактерический период. Возможна, но не обязательна желтуха. Увеличена печень. Характерны разнообразные внепеченочные проявления: пурпура, артралгия, лимфаденопатия, поражение легких с плевритом, инфильтратами и признаками альвеолита, поражение почек, гемолитическая анемия и т. д. Очень характерна выраженная гипергаммаглобулинемия, могут быть клетки красной волчанки.

Основой терапии ХАГ являются ГКС, которые в контролируемых клинических испытани-

ях увеличивают выживаемость при ХАГ I типа. Чаще всего начинают лечение с преднизолона в дозе 30 мг/сут. Нередко к лечению добавляют азатиоприн в дозе 100–150 мг/сут. При снижении лабораторной активности заболевания постепенно уменьшают дозу этих препаратов до поддерживающей: для преднизолона — 10–15 мг/сут, азатиоприна — 25–50 мг/сут. Следует отметить важность морфологического контроля ремиссии гепатита, так как у 50% больных с нормализацией лабораторных показателей, в частности активности аминотрансфераз, остаются проявления гистологической активности. Азатиоприн при этом заболевании целесообразно применять только в сочетании с преднизолоном. Если терапия преднизолоном и азатиоприном в указанных или несколько больших дозах остается малоуспешной, добавление других ЛС или удлинение фармакотерапии нецелесообразно. Доказана эффективность циклоспорина в дозе 5 мг/кг в сутки, который приводит к уменьшению активности заболевания.

Длительное применение иммунодепрессантов, в частности ГКС, дает многочисленные осложнения, в связи с чем может быть сделана попытка отменить полностью эти препараты, контролируя биохимические показатели активности в течение по крайней мере 6 мес. К сожалению, при прерывании терапии у большинства больных возникают обострения ХАГ, поэтому приходится возвращаться к приему преднизолона и азатиоприна. Попытки применения пульс-терапии у больных ХАГ не обнаружили преимуществ этой схемы введения по сравнению с обычной терапией, описанной выше. В настоящее время показана также некоторая эффективность урсodeоксихолевой кислоты при ХАГ. Исходом протекающего с рецидивами ХАГ, за редким исключением, является цирроз печени.

Билиарный цирроз печени и склерозирующий холангит. Первичный билиарный цирроз — заболевание, при котором разрушаются внутрпеченочные желчные ходы с развитием холестаза. Оно сопровождается выраженными иммунными нарушениями, которые предположительно связаны с деструкцией желчных протоков. Антимитохондриальные антитела выявляются в крови у 100% больных. Заболевание

наблюдается преимущественно у женщин, характеризуется прогрессирующим течением, обычно в пределах 5–10 лет. Основной проблемой нередко является необходимость уменьшения зуда кожи, кроме того, отмечают выраженную желтуху, увеличение печени, иногда селезенки. В связи с холестазом и стеатореей может возникнуть диарея, похудение. Часто наблюдаются ксантомы на коже. Возможны кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. В крови помимо повышения уровня билирубина увеличено также содержание холестерина.

Терапия билиарного цирроза с применением различных иммунодепрессантов оказалась не очень эффективной. Циклоспорин в виде монотерапии в дозе 3 мг/кг в сутки уменьшал активность заболевания. Однако у некоторых больных он приводил к нарушению функции почек, иногда — с гипертензией. Метотрексат в дозе 15 мг в неделю улучшал морфологическую картину заболевания и функциональное состояние печени. Важным обстоятельством также является возникновение нежелательных явлений метотрексата, включая гематологические нарушения, тератогенный эффект, интерстициальный пневмонит, которые наблюдались у 15% больных циррозом печени. Большие надежды связывают с применением колхицина, который уменьшает продукцию коллагена и воспалительную реакцию, улучшает функциональное состояние печени и снижает уровень холестерина. Препарат обуславливает небольшое число НЛР, однако при его приеме возможна диарея.

С применением ГКС и азатиоприна также связывались большие надежды, однако преднизолон не приводил к уменьшению летальности от заболевания билиарным циррозом в течение 3 лет терапии. При этом отмечалось некоторое улучшение функциональных нарушений печени, хотя остеопороз наблюдался чаще. То же можно сказать о результатах применения азатиоприна.

Применение урсodeоксихолевой кислоты в отдельных плацебо-контролируемых испытаниях показало наиболее отчетливое улучшение течения цирроза печени и биохимических показателей, однако морфологические признаки прогрессирования, выживаемость и потребность в трансплантации менялись менее отчет-

ливо. Полагают, что препарат более эффективен на ранней стадии заболевания. Рекомендуют применение препарата в дозе 15 мг/кг в сутки. Характерно небольшое число НЛР. Хотя урсodeоксихолевая кислота улучшала течение печеночного процесса, она не оказывала влияния на аутоиммунные проявления заболевания.

Комбинированная терапия урсodeоксихолевой кислотой с иммунодепрессантами и антифиброзирующими средствами давала наилучшие результаты. В некоторых исследованиях сочетали также урсodeоксихолевую кислоту с метотрексатом, а также с метотрексатом и колхицином.

Терапия осложнений билиарного цирроза касается различных проявлений болезни. Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов А, D, E и K является важным проявлением этого заболевания. Дефицит ретинола (витамин А) характеризуется ночной слепотой и требует внутримышечных инъекций препарата витамина А каждые 3 мес. Дефицит витамина D приводит к остеомалации и возмещается внутримышечными инъекциями холекальциферола (витамин D₃) в дозе 100 000 ЕД каждые 2–3 мес. Нарушение всасывания токоферола (витамин E) особенно важно в педиатрической практике, поскольку приводит к периферической нейропатии. Вводят α-токоферол. У таких больных необходимо регулярно контролировать протромбиновое время и при необходимости вводить витамин K в дозе 10 мг ежемесячно. Остеопения часто сочетается с первичным билиарным циррозом и особенно прогрессирует при кортикостероидной терапии. Назначают комбинированную терапию, включая препараты кальция в сочетании с холекальциферолом, кальцитонином.

Гиперхолестеринемия — характерное проявление билиарного цирроза. Она уменьшается при терапии урсodeоксихолевой кислотой. Возможно назначение статинов (ловастатин). Показания к холецистэктомии возникают очень редко.

Первичный склерозирующий холангит характеризуется меньшим прогрессированием, чем первичный билиарный цирроз. От билиарного цирроза его позволяют отличить результаты холангиографии и отсутствие антимиохондри-

альных антител. Возможно развитие вторичного склерозирующего холангита при холедохолитиазе. В 75% случаев он сочетается с поражением толстой кишки в виде язвенного колита. При этом заболевании наиболее частыми проблемами являются зуд и дефицит жирорастворимых витаминов, коррекция которых описана выше. Урсодеоксихолевая кислота считается наиболее эффективной при этом заболевании; она улучшает гистопатологические изменения и в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании привела к отчетливому улучшению, хотя влияние на выживаемость остается недоказанным. Метотрексат приводил также к значительному улучшению течения первичного склерозирующего холангита, что было показано гистологически и при рентгеноскопической ретроградной холангиопанкреатографии и биохимическом исследовании крови.

При применении пенициллина проявления активности и гистологическая картина в результате этого лечения изменялись незначительно. Возлагаются надежды на эффективность циклоспорина в сочетании с колхицином, как и при билиарном циррозе, однако эти данные требуют подтверждения. Заболевание осложняется у 15% больных холангиокарциномой. В этом случае, как и при билиарном циррозе печени, наиболее показана трансплантация печени. При сочетании с язвенным колитом колэктомия не влияет на течение первичного склерозирующего холангита.

Гепатит В. В 1965 г. у больных гемофилией после множественных гемотрансфузий были обнаружены антитела, которые реагировали с антигеном сыворотки австралийского аборигена. В настоящее время установлено, что этот так называемый австралийский антиген является поверхностным антигеном вириона гепатита В (HBsAg). С этого открытия началась современная лабораторная диагностика вирусных гепатитов. В настоящее время двухцепочечная ДНК генома HBV клонирована и секвенирована. С помощью полимеразной цепной реакции можно определить ее содержание в крови. Однако для диагностики чаще всего используется определение HBsAg. Этот антиген появляется в крови через 6 нед. после заражения и исчезает че-

рез 3 мес. Сохранение его в сыворотке в течение более 6 мес. свидетельствует о вирусоносительстве и хронизации инфекции. О контагиозности и продолжающемся заболевании свидетельствует выявление в сыворотке носителя ДНК HBV, анти-IgM и HBeAg.

HBV считается наиболее распространенной инфекцией, поражающей печень. Широко распространено вирусоносительство, а также различные варианты хронического течения этой инфекции. Наиболее известно развитие цирроза печени, которое может осложниться опухолью — гепатомой. В связи с этим лечение направлено на уменьшение или устранение репликации вируса для предупреждения этих осложнений. Эффект лечения оценивается часто по активности аминотрансфераз, а также сероконверсии положительных анти-HBeAg или по уровню ДНК HBV в сыворотке.

Эффективность противовирусной терапии острого гепатита В не установлена. Показанием к проведению противовирусной терапии при хроническом гепатите В (ХГВ) является репликативная форма ХГВ, признаками которой являются обнаружение HBeAg, ДНК HBV в сыворотке крови ($\geq 10^5$ копий/мл), повышенная активность АЛТ, морфологические признаки ХГВ по данным пункционной биопсии печени. У пациентов HBeAg- /HBeAb+ реже выявляется репликация HBV и активный воспалительный процесс в печени, однако у части таких пациентов репликация HBV продолжается и заболевание находится в активной форме (HBeAg-негативный ХГВ) и им также показана противовирусная терапия. В таких ситуациях отсутствие HBeAg обусловлено мутацией вируса в pre-core регионе, в результате чего HBeAg не секретируется.

Препараты, используемые для противовирусной терапии ХГВ, относятся к короткодействующим интерферонам (ИФН- α) (интрон-А, роферон-А), пегилированным ИФН- α 2а (пегасис) и аналогам нуклеозидов (ламивудин, энтекавир, адефовир, амтрицитабин).

При терапии ХГВ ИФН- α используется один из стандартных режимов дозирования: 10 млн МЕ 3 раза в неделю или 5 млн МЕ/сут, суммарная доза ИФН — 30–35 млн МЕ/нед.,

при HBeAg+ форме ХГВ длительность терапии 16–24 нед., при HBeAg– — 48 нед. Полный ответ (нормальная активность АЛТ и отсутствие ДНК HBV в крови, сероконверсия HBeAg → HBeAb на протяжении более 6 мес. после завершения терапии) регистрируется у 25–40 % взрослых и 50 % детей. У 10–45 % пациентов между 8-й и 12-й неделей от начала терапии отмечается повышение активности сывороточных аминотрансфераз в 5–20 раз по сравнению с исходной — так называемый цитолитический криз. Его развитие объясняется разрушением гепатоцитов в результате иммунного ответа на вирусные антигены. Наличие цитолитического криза расценивают как хороший прогностический признак, но в то же время его отсутствие не всегда свидетельствует о плохом ответе на проводимую терапию. Терапия ИФН- α ХГВ, вызванного pre-core мутантом HBV (HBsAg+, HBeAg–, HBeAb+, ДНК HBV+), менее эффективна, чем терапия заболевания, ассоциированного с «диким» штаммом (HBsAg+, HBeAg+, ДНК HBV+). Стандартный курс терапии ХГВ пегилированным ИФН составляет 48 нед. Препарат эффективен при инфицировании как «диким» штаммом (HBeAg+), так и pre-core (HBeAg–/HBeAb+) мутантом. Пегилированный ИФН- α 2а имеет преимущества по частоте развития стойкого вирусологического ответа, нормализации активности аминотрансфераз, сероконверсии HBeAg → HBeAb. Комбинированная терапия пегилированным ИФН- α 2а + ламивудин не имеет преимуществ по сравнению с монотерапией пегилированным ИФН- α 2а.

Стандартный курс терапии ламивудином (0,1 г/сут) составляет не менее 12 мес. Оптимальная длительность терапии не определена, накоплен опыт лечения в течение 5 лет и более. Препарат эффективен при инфицировании как «диким» штаммом, так и pre-core мутантом. Относительно часто развивается резистентность: при терапии в течение 3 лет частота выявления ламивудинрезистентных штаммов HBV достигает 60 %. В качестве препарата выбора ламивудин может рассматриваться в следующих случаях: HBeAg-негативные пациенты (pre-core мутант HBV), наличие противопоказаний к назначению ИФН- α , неэффективность предшествующей терапии ИФН- α , плохая его переносимость, де-

компенсированный цирроз печени. Оптимальный ответ на лечение ламивудином наблюдается у пациентов с исходной активностью АЛТ в 5 раз выше верхней границы нормы.

Энтекавир эффективен для терапии как HBeAg+, так и HBeAg–/HBeAb+ ХГВ. Стандартный курс терапии (0,0005 г/сут у пациентов, ранее не получавших терапию нуклеозидами, и 0,001 г/сут при ХГВ, вызванном ламивудинрезистентными штаммами) составляет не менее 48 нед., оптимальная длительность терапии не определена, накоплен опыт применения в течение 3 лет и более. В контролируемых исследованиях показана более высокая эффективность энтекавира по сравнению с ламивудином. Терапия энтекавиром редко приводит к развитию резистентных штаммов, препарат активен в отношении ламивудинрезистентных штаммов HBV.

Пересадка печени больным гепатитом В часто сопровождается реинфекцией трансплантата с различными клиническими проявлениями. Тяжесть и частота реинфекции коррелируют с уровнем ДНК HBV в сыворотке в период трансплантации. Препаратами выбора для профилактики реинфекции являются аналоги нуклеозидов.

Имуноглобулин против HBV оказался эффективным для предупреждения реинфекции у 70 % больных с ДНК HBV-отрицательной реакцией во время трансплантации.

В настоящее время в странах Европы и Америки, а также в России применяются вакцины против гепатита В на основе рекомбинантных антигенов, которые содержат HBsAg, синтезированный дрожжами или клетками млекопитающих. Данные вакцины в отличие от плазменных, которые включают HBsAg, полученный из плазмы доноров-HBsAg-носителей, не содержат возможных контаминантов крови человека и характеризуются высокой эффективностью и безопасностью.

У взрослых эффективность вакцинации с использованием рекомбинантных дрожжевых вакцин (т. е. появление в сыворотке крови защитных антител в титре более 10 мМЕ/мл) составляет порядка 95 %, если вакцинация проведена до воздействия вируса. Особенно важным качеством вакцины является ее способность преодо-

левать HBeAg-индуцированную толерантность, предупреждать состояние вирусоносительства у новорожденных от HBeAg-позитивных женщин и перинатальное инфицирование (общая эффективность около 75%). У детей, чьи матери не имеют маркеров инфекции, протективная эффективность составляет 95–100%. Поствакцинальный иммунитет после введения трех доз вакцины по схеме 0–1–6 мес. (стандартная схема) или 4 доз при использовании схемы экстренной профилактики (0–1–2–12 мес.) достаточно стойкий и не требует последующей ревакцинации. Вакцина вводится строго внутримышечно в дозе 1 мл (20 мкг HBsAg) у взрослых старше 18 лет и 0,5 мл (10 мкг HBsAg) у детей. Введение бустерных доз вакцины считается оправданным только у иммунокомпрометированных пациентов (лиц, находящихся на гемодиализе, носителей ВИЧ, больных с хронической почечной и печеночной недостаточностью).

Установлено, что вакцинация ведет к индукции эффективной и продолжительной иммунной памяти, которая обеспечивает защиту от инфекции и после утраты антител. Показано, что через 10–15 лет после вакцинации даже тогда, когда количество антител в крови ниже определяемого уровня, по истечении значительного периода времени сохраняется защита от острой инфекции и развития хронического носительства.

Россия входит в число стран, участвующих в универсальной программе вакцинопрофилактики, которая охватывает несколько групп населения:

- все новорожденные дети;
- подростки 13–16 лет, т. е. возраста наибольшего риска инфицирования гепатитом В, так как именно в это время появляется первый сексуальный опыт и часто первый прием наркотических препаратов;
- группы повышенного риска инфицирования (прежде всего, медицинские работники).

Гепатит С. РНК-содержащий вирус гепатита С отличается значительной гетерогенностью. Встречаемость хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), в популяции достигает 3%. В мире число инфицированных составляет около 170 млн человек. У 70–80% из них при целенаправленном обследовании выяв-

ляют хронический гепатит, у 20–30% развиваются цирроз печени и его осложнения, а у 2,5–7% — гепатоцеллюлярная карцинома.

Естественное течение острого гепатита С заканчивается переходом в хроническую форму у 55–85% пациентов. Применение ИФН- α при остром гепатите С в течение первых 3–4 мес. уменьшает риск развития хронического гепатита С (ХГС) на 40–50%. Предполагается более выраженный ответ на терапию при режиме высоких доз и длительном курсе лечения, однако число исследований по данной проблеме ограничено.

Самопроизвольная эрадикация вируса у пациентов с ХГС отмечается крайне редко (менее 3% случаев). В настоящее время доступно четыре варианта противовирусной терапии ХГС: монотерапия ИФН- α , комбинация ИФН- α + рибавирин, монотерапия пегилированным ИФН, комбинация пегилированного ИФН + рибавирин. Наиболее эффективный вариант противовирусной терапии — комбинация пегилированного ИФН + рибавирин (табл. 17.7). При наличии противопоказаний к назначению рибавирина рекомендуется использование альтернативной схемы терапии — монотерапии пегилированным ИФН. Не рекомендуется проведение монотерапии ИФН- α у взрослых пациентов, особенно при 1-м генотипе вируса, и монотерапии рибавирином в силу низкой вирусологической эффективности.

Показаниями к противовирусной терапии при ХГС являются определение РНК HCV в сыворотке, персистирующее повышение активности сывороточных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), портальный фиброз или умеренное воспаление по данным биопсии печени. Противопоказания к назначению пегилированного ИФН: тяжелая депрессия, декомпенсированный цирроз печени, аутоиммунные заболевания, выраженная нейтропения или тромбоцитопения, неконтролируемый диабет, неконтролируемая гипертензия. Противопоказания к назначению рибавирина: анемия (гемоглобин менее 110 г/л), гемоглобинопатии, ИБС, беременность, неадекватная контрацепция, заболевания периферических сосудов, гемодиализ, подагра.

Стойкий вирусологический ответ (СВО) у пациентов с генотипом 2 и 3 отмечается на

Таблица 17.7

Режимы дозирования препаратов, применяемых для терапии хронического гепатита С

Препарат	Режим дозирования
Рекомбинантный ИФН- α	3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 48 нед.
Комбинированная терапия ИФН- α + рибавирин	ИФН- α 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 48 нед. + рибавирин 1 г/сут (масса тела до 75 кг) и 1,2 г/сут (масса тела более 75 кг)
Пегилированный ИФН- α 2a	180 мкг п/к 1 раз в неделю в течение 48 нед.
Комбинированная терапия пегилированным ИФН- α 2a + рибавирин	Генотип 1, 4, 5, 6, нетипируемый: 180 мкг п/к 1 раз в неделю в течение 48 нед. + рибавирин 1 г (масса тела до 75 кг) или 1,2 г (масса тела более 75 кг) в течение 48 нед. Генотип 2, 3: 180 мкг п/к 1 раз в неделю в течение 24 нед. + рибавирин 800 мг в течение 24 нед.
Пегилированный ИФН- α 2b	1 мкг/кг п/к 1 раз в неделю в течение 48 нед.
Комбинированная терапия пегилированным ИФН- α 2b + рибавирин	Генотип 1, 4, 5, 6, нетипируемый: 1,5 мкг/кг п/к 1 раз в неделю в течение 48 нед. + рибавирин 1 г (масса тела до 75 кг) или 1,2 г (масса тела более 75 кг) в течение 48 нед. Генотип 2, 3: 1,5 мкг/кг п/к 1 раз в неделю в течение 24 нед. + рибавирин 1 г (масса тела до 75 кг) или 1,2 г (масса тела более 75 кг) в течение 24 нед.

20–40% чаще, чем при генотипе 1, в связи с чем длительность курса противовирусной терапии у пациентов с генотипом 1 в 2 раза больше. При наличии у пациентов раннего вирусологического ответа (вирусологический ответ на 12-й неделе терапии) в 65% случаев имеется СВО, а при его отсутствии — не более чем в 3% случаев, поэтому при отсутствии у пациентов раннего ответа противовирусная терапия отменяется. У пациентов с более высоким исходным уровнем РНК HCV СВО отмечается на 15–40% реже. СВО чаще бывает у более молодых пациентов (до 40 лет) с массой тела до 75 кг при отсутствии мостовидного фиброза или цирроза по данным гистологического исследования.

В целом развитие, по крайней мере, одной нежелательной реакции при проведении комбинированной терапии пегилированным ИФН + рибавирин отмечается у 75% пациентов. Наиболее типичными реакциями при использовании пегилированного ИФН являются нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, раздражительность, нарушение внимания и памяти, слабость, бессонница, миалгия, головная боль, гипо- и гипертиреоз, лихорадка, снижение массы тела, алопеция. Совокупность таких симптомов, как лихорадка, миалгия, головная боль, слабость, озноб, развивающихся в различных комбинациях и с разной степенью выраженности, объ-

единяют термином «гриппоподобный синдром», который обычно развивается на первые 3–4 инъекции пегилированного ИФН. Для купирования гриппоподобного синдрома можно использовать стандартные дозы НПВС за 1–2 ч до инъекции пегилированного ИФН. Для контроля числа нейтрофилов периферической крови возможно использование Г-КСФ (филграстим, нартограстим и др.). Наиболее типичными реакциями на прием рибавирина являются гемолитическая анемия, слабость, зуд, сыпь, приступ подагры. Для поддержания нормального числа эритроцитов допускается использование эритропоэтинов. Есть данные о более низкой частоте развития гриппоподобного синдрома и депрессии при применении пегилированного ИФН- α 2a.

Таким образом, использование современных режимов противовирусной терапии ХГС позволяет достичь СВО у 50–60% пациентов с 1-м генотипом HCV и до 80% при генотипах 2, 3.

Алкогольная болезнь печени. Потребление алкоголя коррелирует с уровнем смертности от цирроза печени. Увеличение потребления алкоголя отмечается повсеместно. Распространенность цирроза печени среди больных, злоупотребляющих алкоголем, составляет 10–15%. Для большинства людей опасная доза алкоголя составляет более 80 г чистого спирта в день. В большой группе мужчин, страдавших цирро-

зом печени, количество употребляемого алкоголя в среднем составило от 160 г/сут в течение 8 лет. Предполагают, что в развитии гепатотоксического эффекта играет роль как алкоголь, так и неполноценное питание. Нельзя также исключить роль сопутствующей вирусной инфекции, в частности вирусами, которые еще не идентифицированы. Морфологически выделяют ряд форм или стадий алкогольной болезни печени: жировая дистрофия, острый и хронический алкогольный гепатит, цирроз печени.

Важнейшим обстоятельством, связанным с лечением, является прекращение употребления алкоголя. В период отказа от алкоголя больным могут быть дополнительно назначены белки и витамины группы В, С, К.

При остром алкогольном гепатите и обострении цирроза печени с выраженными воспалительными проявлениями болезни возможно введение преднизолона до 40 мг/сут в течение 3–4 нед. с благоприятным эффектом, убедительно показанным в рандомизированном исследовании. Терапевтический эффект был подтвержден биопсией печени. Однако при этом следует иметь в виду высокий риск возникновения острого желудочно-кишечного кровотечения. По-видимому, эффект наиболее отчетлив у больных с быстро нарастающими признаками энцефалопатии.

Помимо этого при остром алкогольном гепатите в течение многих лет пытаются использовать пропилтиоурацил в дозе 300 мг/сут в течение 4–6 нед. Такие курсы терапии больным повторяют при необходимости, однако убедительный эффект на выживаемость больных при применении пропилтиоурацила не доказан. При остром алкогольном гепатите применяют также колхицин в дозе 1 мг/сут в течение 5–7 дней. Значительное улучшение функциональных проб печени достигалось при дополнении курса урсодеооксихолевой кислотой, причем с отменой препарата эти показатели имели тенденцию к ухудшению. Имеется также некоторый опыт применения других средств: глутатиона, анаболических стероидов и др., однако они не получили широкого распространения из-за их невысокой эффективности. Исследования с внутривенным введением аминокислотных добавок дали противоречивые результаты.

При развитии цирроза печени лечение должно быть направлено на коррекцию осложнений. Возможно пероральное добавление полиненасыщенных жирных кислот, фосфатидилхолина (эссенциале). Эффект других так называемых гепатопротекторов (см. ниже) в контролируемых испытаниях не доказан.

Вопрос о трансплантации печени может быть поставлен при воздержании от употребления алкоголя в течение 6 мес. и отсутствии существенного поражения других органов.

Болезнь Вильсона—Коновалова. Это редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма меди с накоплением ее в печени и других органах. Оно проявляется поражением печени вплоть до развития острой печеночной недостаточности, чаще хроническим активным гепатитом с развитием цирроза печени и неврологическими расстройствами в виде двустороннего размягчения и дегенерации базальных ядер головного мозга, появлением зеленовато-коричневой пигментации по периферии роговицы (кольцо Кайзера—Флейшера). При этой болезни снижена экскреция меди с желчью, в то время как выделение ее с мочой повышено. Уровень меди в сыворотке снижен, уменьшено количество церулоплазмина, который обеспечивает транспорт меди. Возможно выявление высокого содержания меди в ткани печени, полученной при ее биопсии.

Назначают терапию средствами, способствующими выведению меди из организма (щелочи). Пеницилламин обычно вводят в дозе 1,5–2 г/сут перед едой в отдельных дозах. Постепенно переходят на поддерживающее лечение в суточной дозе 0,75–1 г. Пеницилламин улучшает состояние больного в течение нескольких недель, т. е. относительно медленно, при этом он обладает рядом серьезных НЛР: нарушение функции почек, нервной системы, крови, вплоть до развития СКВ. В связи с этим важен регулярный контроль элементов крови, электролитов. Кроме того, из-за возможности антипиридоксинового эффекта необходимо дополнительно вводить небольшие дозы витамина В₆ (пиридоксин) — 25 мг/сут.

При плохой переносимости пеницилламина можно применять другие средства, например этилендиаминтетраацетат или триэтилентетра-

миндегидрохлорид. Последний назначают по 1,2–2,4 г 2–4 раза ежедневно перед едой. Об эффективности терапии судят по улучшению клинической картины, снижению уровня свободной меди в сыворотке менее 1,6 мкмоль/л (10 мкг%) (общее количество меди в сыворотке минус количество меди, связанной с церулоплазмином).

Некоторое значение в лечении этого заболевания придают вегетарианской диете, которая уменьшает биодоступность меди, попадающей в организм. Следует воздерживаться от продуктов с высоким содержанием меди: шоколада, арахиса, грибов, печени. Не у всех больных лечение пеницилламином дает хороший эффект. Возможно прогрессирование патологии печени и нервной системы.

Гемохроматоз. Заболевание связано с отложением железосодержащего соединения в печени, а также других органах (сердце, поджелудочная железа). Возможно прогрессирующее течение с развитием цирроза печени, портальной гипертензии. Болеют практически только мужчины.

Возможно применение железосвязывающего средства — дефероксамина парентерально. Однако более эффективно проведение регулярных кровопусканий (500–1000 мл в неделю), что приводит к удалению отложений железа из органов, в том числе из печени со стабилизацией состояния больного.

Гепатопротекторы: характеристика препаратов. Само понятие «гепатопротекторы» как группы препаратов в наиболее авторитетной классической западной литературе фактически отсутствует. Однако время от времени появляется информация о новых препаратах, оказывающих благоприятное действие на некоторые клинические и лабораторные проявления при диффузных поражениях печени, и предлагается схема коррекции некоторых патофизиологических нарушений в этом органе. Тем не менее убедительных данных, подтверждающих существенное влияние на печеночный процесс, в таких исследованиях получить не удавалось. Обычно появлялась и информация противоположного толка, а испытаний с должным контролем и оценкой влияния этих препаратов на выживаемость больных, т. е. соответствующих

современным канонам доказательной медицины, не проводилось (а чаще всего и не было оснований их проводить). В то же время продолжают находить применение некоторые препараты, которые фактически действуют на уровне плацебо и иногда вызывают улучшение самочувствия больных. Несмотря на спорность применения их в качестве гепатопротекторов, с учетом сложившихся традиций мы сочли возможным дать некоторую информацию, которая уже содержалась в предыдущих изданиях книги.

В большой степени указанная информация касается и так называемых желчегонных препаратов, к которым относят и некоторые минеральные воды.

Функциональное состояние печени в патологии меняется неспецифично и сопровождается развитием таких клинико-лабораторных синдромов, как холестаза, цитолиз и воспаление.

Сложность патогенеза, разный уровень и разновременность включения отдельных патологических факторов при развитии того или иного клинико-лабораторного синдрома либо заболевания затрудняют диагностику основного звена патогенеза и адекватную фармакологическую коррекцию. Щадящий режим, сбалансированное питание не всегда приводят к восстановлению нарушенного функционального состояния печени. Сделаны попытки использовать ЛС с узконаправленным действием на печеночные клетки.

Витамин E (α -токоферол) обладает антиоксидантным свойством, уменьшает перекисное окисление липидов, предупреждая повреждение мембран гепатоцитов, усиливает метаболизм холестерина и липопротеидов.

Применяют по 100 мг (2 мл 5% масляного раствора) в сутки внутримышечно, курс лечения 10 инъекций.

П о к а з а н и я: хронические гепатиты и циррозы с синдромом холестаза, жировой гепатоз любого генеза.

Витамины группы B (B_2 , B_6 , B_{12}), кокарбоксилаза, фолиевая кислота, аскорбиновая кислота участвуют в обменных процессах в качестве катализаторов различных ферментных систем.

Тиоктан — одна таблетка содержит тиоктамида 2,5 мг, никотинамида 30 мг, тиаминмонитрата 5 мг, витамина B_2 2 мг, витамина B_6

2,5 мг, витамина В₁₂ 12,5 мкг, витамина С 60 мг, витамина Е 2,5 мг. Регулирует липидный обмен, оказывает липотропное и детоксицирующее действие, улучшает функцию печени. Основным принципом витаминотерапии является ее комплексность, так как дефицит или избыток одного из витаминов ведет к нарушению ферментных систем и тканевого метаболизма.

Эссенциале содержит эссенциальные фосфолипиды и группу витаминов. Препарат стабилизирует клеточные мембраны, способствует улучшению метаболизма гепатоцитов и их регенерации.

Одна капсула эссенциале форте содержит эссенциальные фосфолипиды 300 мг, тиамин мононитрат 6 мг, рибофлавин 6 мг, никотинамид 30 мг, α-токоферолацетат 6 мг, цианокобаламин 6 мкг, пиридоксин хлорид 6 мг.

Одна ампула эссенциале (5 мл) содержит эссенциальные фосфолипиды 250 мг, пиридоксина гидрохлорид 2,5 мг, цианокобаламин 10 мкг, натрия-D-пантотенат 1,5 мг, никотинамид 26 мг. В ампулированном виде применяют при жировой дистрофии печени.

Режим дозирования. В начале лечения рекомендуется комбинировать парентеральное введение с приемом внутрь. В зависимости от степени улучшения состояния можно перейти к приему только капсул. Эссенциале применяют по 2–4 ампулы медленно внутривенно в течение суток (5–10 мл в течение 6–8 мин).

Эссенциале форте назначают по 3 капсулы 2–3 раза в день во время еды, проглатывают, не разжевывая с небольшим количеством жидкости, курс лечения 3 мес., при необходимости можно повторить.

Побочные действия: у некоторых больных могут появиться быстро проходящие диспептические расстройства.

Хофитол. Одна ампула содержит 0,1 г очищенного экстракта листьев артишока в изотоническом растворе. Влияет на функциональную активность печеночных клеток, стимулирует выработку ферментов; этим объясняется влияние препарата на липидный, жировой обмен, повышение антитоксической функции печени.

Применяют при токсических гепатитах, циррозе печени. Нежелательные явления не отмечены, нетоксичен.

Режим дозирования. Назначают внутривенно (медленно) или глубоко внутримышечно по 1–2 ампулы в день в течение 8–15 дней, в острых случаях в виде перфузии по 2–5 ампулы. Детям — $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ –1 ампулы в зависимости от возраста.

Орницетил — один флакон содержит нейтральный α-кетоглутарат орнитина 2 г.

α-кетоглутаровая кислота оказывает неспецифическое действие на клетки печени, защищая их от воздействия различных токсических факторов и способствуя возобновлению клеточной энергии. При остром гепатите ускоряет снижение билирубина, способствует улучшению аппетита и общего состояния, а также быстрому восстановлению цвета кожи.

Орницетил имеет нейтральный рН, его молекула не содержит ионов натрия. Препарат оказывает лечебный эффект без изменения КОС, электролитного и водного баланса.

Показания: поддерживающее укрепляющее лечение после перенесенной печеночной комы, психические расстройства при портокавальной энцефалопатии, гепатиты, полинейропатия у алкоголиков.

Не следует применять в смеси с пенициллином, так как приводит к сгущению раствора.

Режим дозирования. Содержимое флакона растворяют в 10 мл дистиллированной воды, вводят внутримышечно 1–3 флакона в сутки или внутривенно 1–5 флаконов, очень медленно.

Рибоксин (инозие-Ф): в 1 таблетке содержится 200 мг препарата, в 1 ампуле — 400 мг. Проникая через клеточную оболочку, восстанавливает метаболизм клетки. Способствует образованию эндогенного АТФ.

Показания: токсические гепатиты, жировая дистрофия печени.

Режим дозирования. Применяют в точной дозе 3–12 таблеток в 3 приема, по 1–2 ампулы в день внутривенно или в виде капельной инфузии с растворами глюкозы, электролитов, аминокислот, витаминов, чтобы избежать дисбаланса витаминов и аминокислот.

Среди современных гепатопротективных средств большой практический интерес представляет зиксорин, катерген и легалон.

Зиксорин, разработанный в Венгрии, представляет собой трифторметилэтилбензгидрол. Зиксорин индуцирует оксидазную ферментную систему печени. Введение зиксорина животным вызывает пролиферацию эндоплазматического ретикулаума, увеличение синтеза микросомного белка, увеличение концентрации цитохрома Р450 в печени, а также повышение активности ряда ферментов.

Максимальное увеличение активности цитохрома Р450 наблюдается спустя 24–72 ч после применения зиксорина в дозе 40 мг/кг. Препарат стимулирует образование глюкуронидов, тем самым ускоряет выведение из организма эндогенных метаболитов и биологическую инактивацию ряда ксенобиотиков.

Индуктивный эффект зиксорина подтвержден уменьшением $T_{1/2}$ антипирина, толбутамида, бромсульфалеина, а также увеличением выделения D-глутаровой кислоты, ментолглюкуронида, однако степень изменения их клиренса различна и зависит от дозы препарата.

Фармакокинетика. Зиксорин быстро всасывается, причем его элиминация оказывается замедленной. Связывание с белками составляет 96%.

Показания. Клиническое изучение зиксорина показало его эффективность в отношении уровня гипербилирубинемии при лечении желтухи новорожденных, при болезни Жильбера. Возможно применение препарата с целью индуктивной холеграфии для стимуляции наполнения желчных путей контрастным веществом.

Режим дозирования. Назначается по 1–2 капсулы (100–200 мг) 3 раза в день в течение 7–10 дней. При эффективности курсы лечения могут повторяться 4–6 раз в год.

Цианиданол-3 (катерген) представляет собой тетрагидрокси-5,7,3-4-флаванол-3. Является полусинтетическим флавоноидным производным растительного происхождения, гепатопротективное действие которого доказано его эффективностью по предупреждению и уменьшению токсического влияния на печень таких ядов, как галактозамин, четыреххлористый углерод, фаллоидин. Гепатопротективный эффект катергена обусловлен тем, что он может связывать свободные радикалы, высвобождаемые многи-

ми гепатотоксическими веществами. Основой терапевтического действия катергена является стимуляция биосинтеза АТФ в печени. Тем самым препарат повышает уровень АТФ в тканях печени и облегчает протекание связанных с затратой энергии биохимических реакций и фосфорилирование в печени. Катерген обладает мембраностабилизирующим свойством, уменьшая проницаемость клеточных мембран для низкомолекулярных водорастворимых соединений, транспортируемых путем свободной и обменной диффузии. Гепатотропная активность катергена была обнаружена при экспериментальном стеатозе, вызванном специфическим режимом питания, и стеатозе, вызванном интоксикацией этанолом.

Фармакокинетика. Метаболизм катергена изучен в эксперименте и у человека. После перорального применения препарат быстро всасывается. Максимальная концентрация препарата в крови после однократного приема 500 мг достигается через 1–4 ч. Выделение препарата начинается через 9–11 ч и происходит в два этапа: один длится 5 ч, другой — 20 ч. За сутки почками выделяется 70–88% препарата. В моче идентифицировано 11 метаболитов катергена, преимущественно в форме конъюгатов с глюкуроновой, серной кислотами, сульфатом.

Показания: гепатозы, включая алкогольные поражения печени. Имеются данные об отсутствии эффекта при применении катергена у больных с хроническими паренхиматозными заболеваниями печени, однако этот вопрос нуждается в уточнении.

Режим дозирования. Назначается препарат по 0,5 г 3 раза в сутки в течение 3–6 мес.

Силибинин (легалон) является полусинтетическим производным флавоноидов растительного происхождения.

Фармакодинамика. Силибинин в случаях воздействия гепатотоксического агента защищает мембраны печеночных клеток и препятствует их деструкции, что подтверждено электронно-микроскопическими исследованиями. Препарат улучшает клеточный обмен, вследствие которого увеличивается митотическая активность клеток, стимулирует образование рибосомной РНК — основного источника биосинтеза

белка, необходимого для репаративных реакций в печени. Указывается на влияние силибинина на нарушение обмена жиров, конечным результатом которого является уменьшение ожирения печени и восстановление липидов в крови. Имеются сведения, что силибинин индуцирует многие обменные восстановительные процессы в клетке, являясь сильным антиоксидантом, увеличивает митотическую активность в печеночных клетках после резекции печени.

Фармакокинетика. Легалон быстро всасывается, максимальная концентрация в крови наступает через 0,5–1 ч после приема препарата; 80% введенного препарата выделяются с желчью, элиминация с желчью происходит в основном неизмененного препарата. В небольшом количестве (5%) легалон выделяется с мочой.

Показания: острый гепатит, токсические и метаболические поражения печени, защита клеток печени при введении обременяющих печень веществ. Препарат оказывает как терапевтическое, так и профилактическое гепатопротективное действие.

В драже содержится 35 мг препарата, в жидкой лекарственной форме — 450 мг препарата во флаконе.

Режим дозирования. При тяжелых формах применяют по 4 драже после еды 3 раза в день, для поддерживающего лечения и при среднетяжелых и легких формах дозы могут быть меньше. Жидкая форма препарата (для детей и пожилых пациентов): при тяжелых формах 4 раза в день по 1 мерной ложке (400 мг силибинина) после еды. Для поддерживающего лечения и при среднетяжелых случаях 3 раза в день по 1 мерной ложке (300 мг силибинина); в более легких случаях 3 раза в день по $\frac{1}{2}$ мерной ложки (150 мг силибинина). Для детей в тяжелых случаях 3 раза в день по 1 мерной ложке, в менее острых случаях — по $\frac{1}{2}$ мерной ложки 3 раза.

Следует подчеркнуть, что эффективность современных гепатопротекторов незначительная.

Изменения фармакокинетики при болезнях печени. Метаболизм многих лекарств происходит в печени, поэтому у больных с ее заболеваниями может значительно меняться их фармакокинетика. При этом эффект состояния печени на метаболизм и выведение лекарств может быть

весьма сложным и трудно предсказуемым. Может иметь значение не только изменение состояния клеток печени, но и особенно внутрипеченочный шунт крови, в результате которого часть препарата в неизмененном виде или его метаболиты продолжают циркулировать в сосудистом русле с развитием токсических нежелательных явлений. Важно иметь также в виду, что возможны колебания функции печени при одном и том же заболевании, например под влиянием употребления алкоголя, что делает терапию в этих условиях еще более трудной. Нельзя исключить возможность извращения биотрансформации лекарств у больных с патологией печени. В связи с этим необходимо более тщательно продумывать показания к терапии и избегать назначения серьезных показаний. Из всех тестов, оценивающих метаболическую функцию печени, наибольшее значение имеет концентрация альбумина и показатель протромбинового времени в сыворотке. В принципе существует возможность оценивать печеночный клиренс различных лекарств и их биодоступность, которая нередко указывается в фармакологических справочниках и руководствах. При низкой биодоступности, когда в норме большая часть активного вещества при приеме внутрь и прохождении через печень уже во время первого пассажа элиминируется, даже умеренные изменения функции печени могут привести к существенному повышению концентрации препарата в крови из-за увеличения биодоступности. Так, при заболеваниях печени существенно повышается биодоступность пропранолола, промедола, лобеталола. При высокой биодоступности препарата колебания функции печени, ее снижение имеют значительно меньшее значение. Изменения функции печени особенно значимы для препаратов с низким терапевтическим отношением и небольшим различием между терапевтической и токсической дозой препарата. Так, при введении лидокаина при его низкой биодоступности и изменении функции печени возможно небольшое повышение концентрации препарата в крови, которое может привести к токсическому повреждению ЦНС. Также существенное клиническое значение име-

ет поражение печени для метаболизма морфина, эуфиллина. Продолжаются поиски специального теста, на основании которого можно было бы предполагать резервы клиренса лекарств. Однако попытки применения различных препаратов с этой целью пока не увенчались успехом.

Основные лекарственные препараты, применяемых при хронических заболеваниях печени, и их совместимость с другими ЛС приведены в табл. 17.8 и 17.9.

17.4. БОЛЕЗНИ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ И ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Консервативное лечение заболеваний желчного пузыря и желчных путей включает борьбу с инфекцией (антибактериальная терапия), коррекцию дискинетических расстройств и мероприятия по нормализации состава желчи (желчегонные средства), в ряде случаев — попытки растворения камней в желчном пузыре (камне-растворяющие препараты).

Антибактериальная терапия. Проводится при острых и обострениях хронических холециститов и холангитов, главным образом больным с высокой степенью операционного риска, а также с целью профилактики гнойных осложнений после холецистэктомии.

Желчегонные средства. Многочисленные вещества растительного и синтетического происхождения, повышающие секрецию желчи и способствующие ее выходу в ДПК, носят общее название желчегонных средств.

Строгое разделение желчегонных средств на группы невозможно, многие из них оказывают смешанное действие.

Препараты, стимулирующие желчеобразование. Истинные холеретики повышают секрецию желчи, усиливают ток желчи по желчным путям, увеличивают содержание холатов в желчи и холатохолестериновый коэффициент. Усиление тока желчи предотвращает восходящие инфекции, уменьшает интенсивность воспаления и застой желчи. Применение холеретиков способствует уменьшению боли, тошноты, запора и др. При хроническом холангите холеретики улучшают общее состояние, уменьшают зуд кожи, желтушность, уровень билирубина в кро-

ви. Показания к назначению холеретиков: холецистит, холангит. Холеретики нередко комбинируют со слабительными средствами, которые ликвидируют запор и уменьшают всасывание токсичных веществ из кишечника. Сочетание холеретиков со спазмолитиками, особенно дехолина и дегидрохолевой кислоты с атропином, платифиллином, может способствовать продвижению мелких камней и выходу их в кишечник.

Препараты, содержащие желчные кислоты. *Хологон* (кислота дегидрохолевая). Наименее токсичная из всех желчных кислот. Действует через 10–20 мин, максимум через 2 ч, продолжительность курса до 4–8 нед. Назначают по 0,2–0,4 г 3–4 раза в день внутрь после еды при холангитах, хронических холециститах.

Дехолин — натриевая соль дегидрохолевой кислоты. По действию не отличается от хологона. Выпускается и в ампулах по 5 мл 5 и 20% раствора. Действие продолжается 2–3 ч. Максимум действия наблюдается в течение 1 ч.

Противопоказания для хологона и дехолина: обтурационная желтуха, острый гепатит, острая дистрофия печени.

Аллохол содержит сухую желчь животных (0,08 г), сухой экстракт чеснока (0,04 г), экстракт крапивы (0,005 г), активированный уголь (0,025 г), наполнитель (0,3 г).

Содержащаяся в нем сухая желчь вызывает усиление секреции желчи, при этом содержание желчных кислот в ней увеличивается. Подавляет процессы брожения в кишечнике, усиливает перистальтику толстой кишки. Принимают по 1 таблетке 2–3 раза в день после еды в течение месяца. Применяют при хроническом холецистите, привычном запоре.

Холензим — драже, содержащее сухую желчь (0,1 г), ферменты поджелудочной железы и кишечника животных по 0,1 г. Холеретическое действие у холензима невысокое, обладает спазмолитическим свойством. Назначают по 2 таблетки (0,5 г) 3 раза после еды, действие продолжается 1,5–2 ч, а лечение — до 4 нед. Улучшает аппетит и усвоение пищи, уменьшаются болевые ощущения в области желудка и желчного пузыря.

Синтетические холеретики оксафенамид, параоксифенилсалициламид усиливают образование желчи, нормализуют состав желчи, оказы-

Таблица 17.8

Механизм действия основных лекарственных препаратов, применяемых при хронических заболеваниях печени

Препарат	Синдром				
	Цитолиз	Мезенхимальное иммунное воспаление	Синтетическая недостаточность	Холестаз	Печеночноклеточная недостаточность
Преднизолон и другие ГКС (кенакорт, кеналог, полькортолон)	+	+	±	-	+
Делагил (плаквенил)	±	+	-	-	-
Левамизол (декарис)	-	+	-	-	-
Витамин Е	±		±	-	±
Легалон	±	±	±	-	-
Эссенциале	±	±	+	-	±
Липоевая кислота (липамид)	±	-	±	-	-
Катерген	±	-	+	-	-
Цианокобаламин/фолиевая кислота	-	-	+	-	-
Сирепар (витогенат)	-!	-!	+	-	-
Рибоксин	-	-	+	-	-
Глюкоза в/в	±	-	±	±	+
Хофитол	-	-	-	-	+
Ситкорат	±	-	+	-	-
Тиоктан	-!	-	+	-!	-
Зиксорин	-	-	±	±	-
Лив-52	-	-!	±	-	-
Кокарбоксилаза	-	-	+	-	-
Холестирамин	-	-	-	+	-
Пеницилламин	-	±	-	+	-

Примечание: «+» — положительный терапевтический эффект; «-» — эффект отсутствует; «-!» — отрицательное действие; «±» — относительный терапевтический эффект.

Таблица 17.9

Совместимость лекарственных средств при хронических заболеваниях печени

Препарат	Преднизолон	Делагил	Эссенциале	Легалон	Катерген	Витамин Е	Липамид	Витамины
Преднизолон	-	+	+	+	±	±	+	+
Делагил	+	-	+	+	±	+	+	+
Эссенциале	+	+	-	-	±	+	+	-
Легалон	+	+	НД	НД	±	+	±	+
Катерген	±	+	±	±	-	±	±	+
Витамин Е	±	+	+	+	+	-	+	+
Липамид	+	+	±	±	±	+	-	+
Комплексная витаминотерапия	+	+	+	+	+	+	+	-

Примечание: «+» — положительный терапевтический эффект; «-» — эффект отсутствует; «+!» — сильное положительное действие; «±» — относительный терапевтический эффект; НД — нет данных.

вают спазмолитическое действие. Таблетки 0,25 и 0,5 г. Принимают по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой 10–15 дней.

Никодин — производное амида никотиновой кислоты и формальдегида. Оказывает желчегонное и противомикробное действие (так как в результате метаболизма отщепляется формальдегид), а амид никотиновой кислоты оказывает положительное действие на функцию печени. Применяют в таблетках по 0,5 г 1–2 таблетки 3 раза в день до еды в течение 2–4 нед. Рекомендуются при холецистите, дискинезии желчных путей, особенно при сочетании их с хроническим гастритом. Хорошо переносится.

Препараты растительного происхождения. Насчитывается более 100 ЛС. Настои лекарственных трав оказывают противовоспалительное действие, повышают функциональную способность печени за счет содержания эфирных масел, смол, флавононов, фитостеринов, витаминов.

Барбарис обыкновенный — спиртовая настойка, содержит алкалоид берберин. Применяют по 25–30 капель 3 раза в день за 15–20 мин до еды в течение 1–2 мес. Имеются таблетки берберина сульфата — по 0,005 г (1–4 табл.) 2–3 раза в день. Противопоказан при беременности.

Бессмертник песчаный усиливает секрецию желчи, желудочного и панкреатического сока, обладает бактерицидным свойством, замедляет перистальтику желудка и кишечника, улучшает состав желчи, усиливает диурез и учащает мочеиспускание.

Применяют настои и отвары: 6–12 г на 200 мл по $\frac{1}{2}$ стакана 2–3 раза в день за полчаса до еды. Не дает нежелательных явлений даже при длительном применении.

Фламин — сухой экстракт бессмертника, используют таблетки по 0,005 г 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 2–3 нед.

Чай желчегонный состоит из цветов бессмертника 3 г, листьев трифоли 3 г, листьев мяты 2 г, семян кориандра 2 г. Для применения используют 10 г смеси на 400 мл воды; употребляют по $\frac{1}{2}$ стакана 3 раза в день за 30 мин до еды в теплом виде.

Кукурузные рыльца — желчегонное и мочегонное средство, применяется при хронических холециститах, холангитах, нарушениях желче-

отделения. Препарат усиливает секрецию желчи, уменьшает ее вязкость, снижает содержание билирубина, увеличивает содержание протромбина в крови и повышает свертываемость крови (за счет наличия витамина К), уменьшает тонус сфинктера Одди. Применяется в виде спиртового экстракта 30–40 капель или настоя 10–20 г на 200 мл по 1 столовой ложке 3 раза в день в течение месяца.

Холосас является концентрированным водным экстрактом из плодов шиповника, применяют по 1 чайной ложке 3 раза в день. Увеличивает секрецию желчи и содержание в ней желчных кислот, уменьшает тонус общего желчного протока и сфинктера Одди, облегчает выход желчи в ДПК.

Пижма — спиртовой экстракт из листьев и цветков, усиливает секрецию желчи, повышает тонус желчного пузыря, уменьшает вязкость желчи, оказывает болеутоляющее и противомикробное действие. Желчегонное действие превосходит эффект бессмертника, Применяют отвар по 1 столовой ложке 2–4 раза в день в течение 15–20 дней.

Гидрохолеретики. К этой группе относят натрия салицилат и минеральные воды, которые увеличивают секрецию желчи, делают ее менее вязкой. В частности, магния и натрия сульфат устраняют застой желчи, атонию желчного пузыря, дискинезию.

К минеральным водам типа эссентуки относится гидрокарбонатно-хлоридно-натриевая вода (№ 17 — сильно минерализованная и № 4 — слабо минерализованная).

Джермукские минеральные воды близки по составу водам Железноводска и Карловых Вар.

Минеральные воды принимают за 20–30 мин до еды.

Большинство желчегонных средств влияет на процесс фильтрации через клеточную мембрану в результате влияния холеретиков на печеночную гемодинамику, возможно, с включением в циркуляцию ранее неактивных капилляров.

Желчегонный эффект холеретиков обусловлен, очевидно, их осмотическим действием, они влияют на обмен веществ в печени.

Применение холеретиков противопоказано при острых воспалительных процессах и резко выраженных дистрофических процессах в пече-

ни, так как препараты этой группы увеличивают нагрузку на клетки печени.

Противопоказаны холеретики при механической желтухе. В небольших дозах при механической желтухе можно назначать аллохол и холензим для обеспечения всасывания жирорастворимых витаминов.

Препараты, стимулирующие желчевыделение. Холекинетики и холеспазмолитики — препараты, способствующие поступлению желчи в ДПК.

Холекинетики повышают тонус и двигательную функцию желчного пузыря, снижают тонус общего желчного протока.

Магния сульфат раздражает нервные окончания слизистой оболочки ДПК, оказывает спазмолитическое и холеретическое действие. Часто используется для дуоденального зондирования (50 мл 30% раствора). Как лечебное средство назначается 25% раствор (по 1 столовой ложке 3 раза в день).

Сорбит обладает холекинетическим свойством, вызывает сокращение желчного пузыря и расслабляет сфинктер Одди. По холекинетической активности превосходит магния сульфат. Рекомендуются для дуоденального зондирования и при рентгенологическом исследовании в качестве стимулятора моторной функции желчного пузыря. При комплексном лечении холецистита назначают внутрь по 50–150 мл 10% раствора 2–3 раза в день до еды. Уменьшает боль, чувство тяжести в правом подреберье.

Маннит (6-атомный спирт) и милит (5-атомный спирт) по действию сходны с сорбитом.

Холеспазмолитические средства. Устраняют спазмы желчных путей. Применяют при дискинезии желчных путей, желчнокаменной болезни, хроническом холецистите, холангитах.

Атропин, платифиллин, папаверин, эуфиллин, нитроглицерин применяются в обычных дозах.

Атропина сульфат оказывает холеспазмолитическое действие. При гиперкинезе желчевыделительной системы снижает тонус, при гипокинетическом состоянии повышает до нормы, а также уменьшает желчеотделение.

Платифиллина гидротартрат обладает холинолитическим и спазмолитическим свойства-

ми. Нормализует тонус желчных путей, не угнетая желчеотделения.

Дротаверина и *папаверина гидрохлорид* оказывают холеспазмолитическое действие (см. соответствующий раздел).

Олиметин состоит из масла аира, оливкового масла, масла мяты перечной, терпентинного масла, серы очищенной. Действует как спазмолитическое, желчегонное, противовоспалительное средство за счет эфирных масел.

Применяют для профилактики желчнокаменной болезни. Назначают по 2–3 капли 3–5 раз в день после еды. Принимают длительное время. Противопоказан при язвенной болезни, гепатитах, гломерулонефритах.

Холагол содержит вещество корня куркумы, крушину, магния салицилат, эфирные масла, спирт, оливковое масло, обладает желчегонным, спазмолитическим и противовоспалительным свойствами, усиливает моторную деятельность кишечника. Назначают внутрь по 5 капель на сахаре 3 раза в день за 30 мин до еды. При приступах желчной колики — 20 капель.

Препараты, используемые для растворения желчных камней. Образование камней при желчнокаменной болезни связывают со снижением пула желчных кислот, что позволило использовать их препараты для растворения камней. Под влиянием желчных кислот подавляется всасывание холестерина в кишечнике, снижается синтез его в печени, в результате содержание холестерина в желчи уменьшается.

Хенодеоксихолевая кислота — ХДХК (хенофальк, хеносан). Под влиянием ХДХК происходит снижение активности 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазы — фермента, участвующего в синтезе холестерина. Кроме того, уменьшается всасывание холестерина в кишечнике и изменяется соотношение желчных кислот и холестерина благодаря превалированию в общем пуле желчных кислот ХДХК. Перечисленные механизмы определяют эффект ХДХК при растворении желчных камней, состоящих преимущественно из холестерина.

Эффективные дозы препарата составляют 750–1000 мг/сут.

Противопоказаниями для назначения ХДХК являются: рентгенопозитивные из-

вестковые камни, камни диаметром более 2 см, суммарный объем камней, превосходящий 50 % объема желчного пузыря, нефункционирующий желчный пузырь, частые желчные колики, частичная обтурация общего желчного протока, холедохолитиаз, хронический гепатит и цирроз печени, холангит, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет, хронический панкреатит, почечная недостаточность, беременность.

Побочные действия. Из нежелательных явлений отмечаются повышение активности аминотрансфераз, а также диарея, в связи с возможностью которой дозу препарата рекомендуется увеличивать постепенно, начиная с 500 мг/сут.

С учетом всех противопоказаний ХДХК может применяться лишь у 18–20 % больных желчнокаменной болезнью.

При отмене ХДХК желчь становится перенасыщенной холестерином уже через 3 нед. Рецидивы возникают у 50 % больных преимущественно в течение первых 2 лет, поэтому требуется постоянная поддерживающая терапия ХДХК в дозе 250–500 мг/сут.

Урсодеоксихолевая кислота (урсофальк, урсосан). По эффективности не уступает ХДХК. Значительно реже отмечаются НЛР, в частности диарея.

Противопоказания те же, что и для ХДХК.

Эффективная доза препарата составляет не менее 750 мг/сут. Препараты деоксихолевой кислоты необходимо применять не менее 6–12 мес. Оценить эффективность лечения (размер, число, плотность конкрементов и т. д.) можно, осуществляя контроль за лечением каждые 2 мес. с помощью УЗИ желчного пузыря и желчных путей.

Целесообразна комбинация хенодеоксихолевой и урсодеоксихолевой кислот, что позволяет уменьшить частоту НЛР и повысить эффективность лечения.

Терапия указанными препаратами эффективна приблизительно у 50 % больных. Целесообразен контроль не только с помощью УЗИ, но и КТ, которая позволяет оценить степень кальцификации камней и таким образом точнее определить противопоказания к терапии. В связи с возможностями рецидива (25–50 % больных) показана

поддерживающая терапия. Таким образом, недостатками терапии являются недостаточно высокая эффективность и возможность растворения лишь некальцифицированных, желательно чисто холестериновых камней.

В настоящее время появились новые возможности прямого растворения камней. Под контролем УЗИ чрескожно и чреспеченочно в желчный пузырь вводят специальный катетер, через который нагнетают и откачивают растворитель — метилбутиловый эфир, который отличается малой вязкостью и может быстро растворять холестериновые камни. При этом камни растворяются за 4–16 ч, что позволяет достаточно быстро удалить катетер. Пункционный канал пломбируется желатиновой губкой.

В заключение необходимо отметить, что растворение желчных камней еще не может конкурировать с хирургическим лечением желчнокаменной болезни, в частности удалением желчного пузыря через лапароскопический доступ. В настоящее время камни в желчном пузыре могут быть фрагментированы с помощью электромагнитных или пьезоэлектрических экстракорпоральных генераторов ударных волн, которые фокусируются в одной точке (ударно-волновая литотрипсия). Камни поглощают энергию и дробятся. Мелкие кусочки камней проходят через пузырный и общий желчный протоки в кишечник. Камни в пузыре могут быть легче растворены препаратами желчных кислот.

17.5. БОЛЕЗНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наиболее частыми заболеваниями поджелудочной железы являются панкреатиты, которые могут быть острыми и хроническими. Острый панкреатит характеризуется болью в животе и повышением активности в крови ферментов поджелудочной железы, прежде всего амилазы, что связано с воспалительно-некротическими изменениями в ней. Заболевание может протекать легко, но иногда характеризуется тяжелым поражением с летальным исходом, что определяется тяжелым некротическим панкреатитом. Хронический панкреатит сопровождается прогрессирующими воспалительными изменениями

в железе с рецидивирующей болью и снижением экзокринной и эндокринной функций ее. Нарушение экзокринной функции проявляется снижением секреции пищеварительных ферментов и признаками нарушения пищеварения, прежде всего всасывания. Снижение эндокринной функции характеризуется снижением толерантности глюкозы с тенденцией к гипергликемии.

Наиболее распространенными причинами острого панкреатита являются желчнокаменная болезнь и злоупотребление алкоголем. Прохождение камня из желчного пузыря в ДПК сопровождается повышением давления в протоке поджелудочной железы с аутопротеолизом ткани железы. Стужение желчи и микролитиаз также могут вести к панкреатиту. Злоупотребление алкоголем может оказывать прямое токсическое воздействие на железу и вызывать хронический панкреатит. Другие причины панкреатитов представлены в табл. 17.10 и 17.11.

Таблица 17.10

Этиология панкреатитов (Piper D. et al., 1997)

Частые причины	Более редкие причины
Острый панкреатит: – камни желчного пузыря – алкоголь	Гипертриглицеридемия Гиперпаратиреоз Травма Лекарства
Хронический панкреатит: – кистозный фиброз – дефицит белков	Инфекции (Коксаки, ЕСНО) Васкулиты Пенетрирующая язва Травма живота Гипертриглицеридемия Гиперпаратиреоз Гемохроматоз и другие наследственные факторы

Таблица 17.11

Лекарственные средства, с которыми связывают развитие острого панкреатита

Тиазидные диуретики	Сульфаниламиды
Фуросемид	Тетрациклины
Эстрогены	Новокаинамид
Азатиоприн	Нитрофураны
Метилдопа	Аспаргиназа

Почти у $1/3$ больных панкреатит является идиопатическим; именно у этих больных следует особенно тщательно собирать анамнез в отношении принимаемых лекарств.

Диагностика острого панкреатита основывается на появлении боли в животе, главным образом в эпигастрии, больше слева с иррадиацией в 50 % случаев в поясничную область. Часто встречается тошнота и рвота. Закономерна анорексия. При объективном исследовании отмечают повышение температуры тела, тахикардию и тахипноэ, гипотензию. При исследовании живота возможно его напряжение с болью. Иногда развивается плевральный выпот. Диагноз подтверждается наличием гиперамилаземии. Этот показатель чувствителен, но не очень специфичен. Он встречается при почечной недостаточности, диабетическом кетоацидозе, кишечной непроходимости, эктопической беременности, некоторых инфекциях, например эпидемическом паротите. Другими лабораторными признаками являются повышение содержания в крови сахара, активности ЛДГ, аминотрансфераз, лейкоцитоз.

Хронический панкреатит также характеризуется болью в эпигастрии, затяжной или рецидивирующей, связанной нередко с приемом пищи. Это вынуждает некоторых больных отказываться от пищи с быстрым снижением массы тела. Данный симптом отмечают у $3/4$ больных обострением панкреатита. Боль несколько уменьшается при наклоне туловища вперед. С уменьшением боли масса тела обычно увеличивается. Важным обстоятельством является связь обострения заболевания и, прежде всего, болевого синдрома с употреблением алкоголя, что является также неблагоприятным прогностическим признаком (при продолжающемся злоупотреблении алкоголем летальный исход в ближайшие 6 лет наступает в 2,5 раза чаще). Снижение секреции поджелудочной железой характеризуется нарушением всасывания со стеатореей. Почти 70 % больных отмечают снижение толерантности к глюкозе и у 50 % из них диагностируют сахарный диабет, часто требующий введения инсулина. Болевой синдром при хроническом панкреатите может быть связан с его обострением и воспалительно-некротическими изменениями, наличием псевдокист и обструкцией панкреатического протока или общего желчного протока с повышением давления в панкреатическом протоке. При КТ можно обнаружить изменение величины и формы железы, расширение панкреа-

тического протока, наличие в нем камней и кист. Эндоскопическая панкреатография также помогает уточнить размер и форму протока, камни, псевдокисты и стриктуры.

Основные принципы терапии панкреатитов. Лечение панкреатитов обычно проводится комплексно, с применением ряда средств, обычно с учетом сопутствующих состояний и осложнений заболевания.

Главным в лечении острого панкреатита считается обезболивание, введение жидкости, электролитов, при инфекционных осложнениях — антибиотиков, возможно применение сердечно-сосудистых препаратов.

При хронических панкреатитах целесообразна заместительная терапия ферментными препаратами, прием средств типа антагонистов H_2 -рецепторов (ранитидин) или ИПП (омепразол), снижающих кислотность и улучшающих усвоение ферментов. Обычно требуются также анальгетики.

Препаратами выбора для заместительной терапии ферментной недостаточности поджелудочной железы являются микрогранулированные панкреатины в капсулах, в частности Микразим®.

Микразим® производится из высокотехнологичной немецкой субстанции в соответствии со стандартами GMP и выпускается в трех дозировках — 10 000, 25 000 и 40 000 ЕД по липазе.

После приема внутрь капсула Микразима® быстро (в течение 1–2 минут) растворяется в желудке, высвобождая покрытые кишечнорастворимой оболочкой микрогранулы панкреатина. В отличие от панкреатина в таблетках, микрогранулы в желудке равномерно перемешиваются с пищей и, благодаря своему малому размеру, одновременно с пищевым комком легко проникают в двенадцатиперстную кишку. Это обеспечивает воспроизведение естественного процесса пищеварения и максимальную скорость наступления эффекта.

Кислотоустойчивая оболочка микрогранул позволяет сохранять ферменты полностью неповрежденными до начала их работы в кишечнике, что обеспечивает их максимальную переваривающую активность.

Особое значение имеет возможность принимать Микразим® непосредственно в микро-

гранулах. Для этого капсулу раскрывают и смешивают микрогранулы с жидкостью или пищей, не требующей разжевывания. Эта особенность препарата незаменима при назначении его пациентам, испытывающим затруднения при глотании — например, маленьким детям и пожилым людям, а также в случае необходимости индивидуального подбора дозы. Благодаря этому свойству, Микразим® можно назначать при широком спектре нозологий пациентам любого возраста.

Доступная стоимость Микразима® позволяет назначить качественное современное лечение большему количеству пациентов, в том числе по программе ДЛО. Это существенный фактор выбора лекарственного средства при любой продолжительности терапии.

Терапия острого панкреатита. В лечении этого заболевания важно обеспечить снижение стимуляции функции железы, обезболивание, поддержание нормального водно-электролитного равновесия и объема внутрисосудистой жидкости, коррекцию осложнений.

Обезболивание достигается опиоидным анальгетиком промедолом. Использование морфина желателно избегать в связи с его спастическим действием на сфинктер Одди.

Снижение функциональной нагрузки на железу достигается голоданием с введением жидкости парентерально. При более тяжелом панкреатите проводят отсасывание жидкости из желудка, что уменьшает тошноту и рвоту. Рандомизированные проспективные клинические испытания эффекта отсасывания жидкости из желудка, атропина, циметидина, соматостатина (который уменьшает секрет поджелудочной железы), глюкагона, кальцитонина не обнаружили их существенного влияния на исход острого панкреатита. Более того, атропиноподобные средства могут вызывать кишечную непроходимость и тахикардию. Испытания ингибиторов ферментов (например, апротинина) также не дали положительного результата. Это же касается и использования антибиотиков при неосложненном остром панкреатите. Последние, безусловно, показаны при абсцессе поджелудочной железы, холангите, инфицированных кистах железы.

Предложено использование при остром панкреатите соматостатина и его аналога пролонгированного действия октреотида, которые угнетают

панкреатическую секрецию. Однако контролируемые испытания не подтвердили их эффект. Это же касается их действия при панкреатите, связанном с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией. Более обнадеживающие результаты были получены при использовании октреотида после операций на поджелудочной железе, после которых отмечено снижение числа осложнений.

Коррекция водно-электролитных нарушений и поддержание объема циркулирующей крови при остром панкреатите считаются очень важными в связи с развитием шока и почечной недостаточности в результате массивной ретроперитонеальной экссудации. Важно тщательно мониторировать АД и диурез у этих больных, а также гематокрит, креатинин, сахар и электролиты крови. Особенно важно своевременно оценить возможность неблагоприятного течения болезни и перевести больного в отделение интенсивного лечения для более тщательного наблюдения и принятия экстренных мер. Возможные осложнения: респираторный дистресс-синдром, сердечно-сосудистый коллапс, почечная недостаточность, локальные осложнения в виде абсцесса поджелудочной железы. Неблагоприятное прогностическое значение при этом заболевании имеют:

- возраст старше 55 лет;
- лейкоцитоз более 15 000;
- сахар крови более 10 ммоль/л (при отсутствии диабета);
- мочевины крови более 16 ммоль/л;
- РаО₂ менее 60 мм рт. ст.;
- кальций крови менее 2 ммоль/л;
- ЛДГ более 600 ЕД/л;
- аминотрансферазы более 100 ЕД/л;
- альбумин менее 32 г/л.

Контролируемые исследования показали, что при наличии камней в желчных ходах эндоскопическая холангиография и удаление камня из общего желчного протока через эндоскоп значительно уменьшают летальность и тяжесть течения болезни.

Оперативное вмешательство при остром панкреатите проводят при развитии абсцесса или псевдокисты железы, подтвержденных при КТ.

У каждого такого больного с помощью УЗИ должен быть исключен холелитиаз и при необ-

ходимости при уменьшении острых проявлений должна быть проведена холецистэктомия. Следует также исключить гипертриглицеридемию. Лекарственные поражения относительно редки.

Терапия хронического панкреатита. Прежде всего, следует стремиться к стойкой абстиненции, хотя у этой категории больных ее трудно добиться, что прогностически неблагоприятно. Важна терапия болевого синдрома и панкреатической недостаточности.

Наличие панкреатических протеаз в ДПК в силу реакции обратной связи приводит к угнетению панкреатической секреции. Поэтому прием панкреатических ферментов внутрь (даже в отсутствие панкреатической недостаточности) способствует уменьшению боли. Этот факт был подтвержден при специальных испытаниях, хотя не все исследователи это подтверждают. Уменьшает боль также введение аналога соматостатина октреотида.

Хирургическое вмешательство облегчает боль при наличии псевдокист. При упорной, затяжной панкреатической боли и расширенном общем панкреатическом протоке (более 8 мм) улучшение может быть достигнуто при панкреатоюностомии. Стриктуры панкреатического протока с участками обострения панкреатита иногда требуют резекции головки железы, хотя не всегда при этом удается добиться достаточного улучшения из-за наличия воспаления в оставшейся части органа. Достаточно полное облегчение у 80% больных панкреатитом приносит панкреатоюностомия.

Панкреатическая недостаточность проявляется прежде всего стеатореей и требует применения панкреатических ферментов внутрь. При этом стеаторея быстро прекращается. Нередко требуется прием 6–8 таблеток ферментных препаратов ежедневно во время приема пищи, не разжевывая и запивая водой. Ферментные препараты на основе панкреатина (мезим форте, фестал, панзинорм форте, панкурмен и др.) содержат амилазу, липазу, протеазы, а некоторые — также компоненты желчи или желчегонные вещества. Фестал содержит также гемицеллюлозу, которая способствует расщеплению растительной клетчатки. Содержащиеся в этих препаратах ферменты защищены стабилизаторами и специаль-

Таблица 17.12

Механизмы действия препаратов, влияющих на моторную функцию ЖКТ

Препарат	Механизм действия	Влияние на моторику ЖКТ	Дополнительные свойства
Метоклопрамид	Блокада центральных и периферических дофаминовых и серотониновых рецепторов	Расслабление нижнего пищеводного сфинктера и привратника	Предотвращение тошноты и рвоты (путем блокады 5-НТ ₃ -рецепторов в ЦНС)
Домперидон	Блокада периферических дофаминовых и серотониновых рецепторов	Расслабление нижнего пищеводного сфинктера и привратника	Противорвотное действие
Цизаприд	Стимуляция нейромышечного (ауэрбаховского) сплетения через ацетилхолиновые и серотониновые рецепторы (5-НТ ₄)	Прокинетическое влияние	
Лоперамид	Блокирование ацетилхолина в нервно-мышечном сплетении	Угнетение	Антидиарейное действие путем блокады секреции электролитов и воды в кишечник

**Рис. 17.3.** Роль нарушения моторики ЖКТ в патогенезе желудочно-кишечных заболеваний

ной оболочкой, устойчивой к действию соляной кислоты и пепсина на протяжении часа. Одновременный прием препаратов типа циметидина или омепразола с уменьшением кислотности желудочного сока предотвращает инактивацию липазы. Лечение сахарного диабета проводят по общим правилам.

Особое внимание следует обращать на прекращение действия возможного причинного фактора, прежде всего алкоголя.

17.6. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА. ЛЕЧЕНИЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

Нейрогуморальная регуляция моторики ЖКТ. В настоящее время выделяют несколько препаратов, воздействующих на моторику ЖКТ, кото-

рые оказывают влияние либо на верхние отделы, либо на нижние или на всем протяжении пищеварительной трубки. Механизм их действия связан с блокадой рецепторов, регулирующих функцию ЖКТ, или с нормализацией их взаимоотношения (табл. 17.12).

Желудочно-кишечная моторика является важным компонентом, необходимым для понимания патофизиологии многих функциональных расстройств ЖКТ (рис. 17.3).

Моторика регулируется благодаря двум видам иннервации ЖКТ: внешней и внутренней.

Внешняя иннервация осуществляется симпатической и парасимпатической нервной системой, оказывающими антагонистическое влияние на желудочно-кишечную моторику. Симпатическая нервная система вызывает расслабление мускулатуры ЖКТ, парасимпатическая — ее сокращение.

Внутренняя иннервация представлена интрамуральными (автономными) и вставочными нейронами, объединенными в подслизистое и мышечное сплетения. Мышечное сплетение (ауэрбаховское) содержит нейроны, способные оказывать стимулирующее и ингибирующее влияние на мышечное волокно. Благодаря наличию интрамуральных нейронов в мышечном сплетении моторика ЖКТ может регулироваться автономно при полном выключении симпатической и парасимпатической системы.

Внутренняя иннервация обеспечивается действием интрамуральных нейромедиаторов. Классическими медиаторами являются:

- ацетилхолин для холинергических нейронов;
- серотонин для серотонинергических нейронов;
- АТФ для пуринаергических нейронов (пуринаергическая система оказывает ингибирующее влияние на тонус гладкомышечных волокон).

К новым медиаторам относятся нейропептиды:

- вазоактивный интерстициальный полипептид, который может активировать и ингибировать нейроны мышц;
- соматостатин, который может ингибировать и стимулировать интрамуральные нейроны;
- субстанция P, которая возбуждает интрамуральные нейроны;

- энкефалины, модулирующие активность интрамуральных нейронов.

Усиление моторики наблюдается при стимуляции парасимпатических (через ацетилхолин), дофаминовых и серотониновых рецепторов, ослабление — при стимуляции симпатической нервной системы и, возможно, пуринаергических рецепторов.

Энкефалинергические нейроны являются промежуточными нейронами, работающими на нейроны, контролирующие гладкую мускулатуру кишечной трубки, возможно, действуют на уровне ауэрбаховского (мышечного) сплетения.

Энкефалинергические рецепторы широко представлены в ЖКТ и локализируются в желудочно-кишечных эффекторных клетках гладких мышечных волокон.

Опиатные рецепторы оказывают регулирующее влияние на моторику ЖКТ: блокирование μ - и δ -опиатных рецепторов приводит к усилению моторики, стимуляция — к ее ослаблению.

Тошнота и рвота относятся к симптомам, связанным с нарушением моторики пищеварительного тракта. Часто это весьма тягостные ощущения, которые могут возникнуть как при органических поражениях желудка и кишечника (например, при язвенной болезни, особенно при ее осложнении стенозом привратника, алкогольном гастрите, раке желудка), так и при множестве других состояний. Прежде всего следует упомянуть беременных женщин с токсикозом первой половины беременности. При возникновении этих симптомов, особенно в сочетании с болью в животе, у пациента ранее без выраженных проявлений болезни скорее речь идет об остром гастроэнтерите (токсикоинфекция) или остром заболевании, требующем хирургического вмешательства на органах брюшной полости (холецистит, аппендицит, перфорация желудка). Рвота содержимым, напоминающим каловые массы, может быть при дистальной обструкции тонкого кишечника или желудочно-толстокишечной фистуле.

Повторная тошнота и рвота могут быть следствием метаболических нарушений: декомпенсация сахарного диабета, почечная недостаточность. В выраженной форме эти расстройства бывают при изменениях в головном мозге с по-

вышением внутричерепного давления, а также болезни Меньера, лабиринтите, булимии. Наконец, эти симптомы могут быть чисто психогенными без четкой связи с эмоциональным состоянием больного и ятрогенными (т. е. лекарственного происхождения). При большинстве из указанных состояний имеются свои подходы к лечению, требующие иногда неотложного вмешательства, в том числе хирургического. Поэтому назначение противорвотных средств требует, прежде всего, установления диагноза.

Спазмолитики. Спазм — это патологическое или физиологическое сокращение отдельных либо группы мышц, которое является симптомом многих заболеваний. Он ухудшает кровоснабжение затронутой области, а также сам по себе может явиться началом развития патологического состояния.

Спазмолитики — группа препаратов, основным эффектом которых является снижение тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов.

Выделяют также группу спазмоанальгетиков — препаратов, которые сочетают в себе спазмолитическую и анальгетическую активность за счет комбинации активных компонентов.

Классификация спазмолитиков:

I. Нейротропные (вегетотропные).

1. М-холиноблокаторы (атропин, платифиллин и др.).

II. Миотропные спазмолитики.

1. Производные изохинолина (папаверин, дротаверин, мебеверин).

2. Производные ксантина (теофиллин, аминофиллин).

3. Прочие (бенциклан, пинаверия бромид, адифенин, арпенал и др.).

Основной спектр использования спазмолитиков в клинической практике:

- симптоматическое лечение, если спазм является характерным сопровождающим симптомом заболевания, но не играет роли в патогенезе;
- этиотропная терапия, если спазм лежит в основе патологического состояния;
- средства премедикации при подготовке пациентов к различным процедурам.

При лечении заболеваний органов ЖКТ в настоящее время используются главным обра-

зом миотропные спазмолитики, так как вегетотропные препараты характеризуется более частым развитием НЛР, таких как сухость во рту, тахикардия, сонливость и т. д. Наиболее часто используемыми препаратами являются папаверин, дротаверин и мебеверин.

Папаверин является алкалоидом опия. По химической структуре относится к производным бензилизохинолина и в отличие от морфина и кодеина не содержит фенантроновой группы. Ингибируя фосфодиэстеразу, вызывает накопление в клетке цАМФ и понижение уровня кальция, следствием чего является расслабление гладкой мускулатуры сосудов, бронхов, ЖКТ, желче- и мочевыводящих путей; воздействуя на хеморецепторы аорты и каротидного синуса, стимулирует дыхание.

Фармакокинетика. Эффективен при любом пути введения. Абсорбция при пероральном приеме различна. Биодоступность при приеме внутрь составляет примерно 45%. Связывается с белками на 90%. Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно через почки. $T_{1/2}$ 0,5–2 ч.

Показания: желудочно-кишечные, почечные и печеночные колики.

Противопоказания. Не рекомендуется использовать в качестве препарата выбора для купирования подъемов АД и приступов бронхиальной астмы. С осторожностью использовать у пациентов с глаукомой. Прекратить прием при повышении активности печеночных ферментов, уровня билирубина, появлении желтухи или эозинофилии в крови. Нельзя использовать при полной АВ-блокаде, инфаркте миокарда и стенокардии высоких классов, инсульте. С осторожностью применять при гипотиреозе, гипертрофии предстательной железы, недостаточности функции надпочечников. При беременности использовать только в случае крайней необходимости. Безопасность и эффективность применения у детей не доказана (не рекомендуется до 1 года).

Побочные действия. К НЛР относят общий дискомфорт, тошнота, боль в животе, анорексия, запор или диарея, кожная сыпь, головная боль, тахикардия, незначительное повышение АД, седативный эффект. При передози-

ровке основными симптомами являются тошнота, рвота; слабость; седативный эффект; нистагм, диплопия; синусовая тахикардия.

Режим дозирования. Дозировки у взрослых составляют: внутрь по 0,04–0,06 г каждые 4–8 ч; подкожно или внутримышечно по 1–2 мл каждые 6–12 ч; внутривенно по 1 мл вводить медленно в течение 1–2 мин с предварительным растворением в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида; ректально по 0,02–0,04 г каждые 8–12 ч. У детей внутрь — 0,005–0,06 г (в зависимости от возраста из расчета 1,5 мг/кг массы тела).

Дротаверин (но-шпа, но-шпа форте, спазмол) по химической структуре и механизму действия близок к папаверину. Обладает некоторыми эффектами антагонистов кальция, умеренно блокирует натриевые каналы. Полностью лишен антихолинергической активности, что обуславливает его лучшую переносимость. Способствует расслаблению гладкой мускулатуры и затрудняет ее сокращение в ответ на стимулы любой природы, снижает тонус гладких мышц внутренних органов и понижает их двигательную активность, расширяет кровеносные сосуды, улучшая кровоснабжение тканей и органов, не влияет на вегетативную и центральную нервную систему.

Фармакокинетика. После приема внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет 65%. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 1 ч. Связывается с белками плазмы на 95% и более. За сутки элиминируется 25% препарата за счет билиарного пути выведения (50%) и энтерогепатической циркуляции. Полностью метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ 16 ч.

Показания к применению является абдоминальный болевой синдром спастического генеза (синдром раздраженного кишечника, колит, дискинезия желчных путей, почечная колика).

Побочные действия. Со стороны сердечно-сосудистой системы (редко) — сердцебиение, снижение АД; при внутривенном введении возможны коллапс и нарушения ритма сердца. При приеме больших доз — нарушение АВ-проводимости. Со стороны ЦНС: головная боль, го-

ловокружение, жар, потливость; при внутривенном введении больших доз возможно угнетение дыхательного центра вплоть до его паралича.

Следует иметь в виду, что дротаверин усиливает эффект других спазмолитиков, а также гипотензию, вызываемую трициклическими антидепрессантами, прокаинамидом, хинидином. С осторожностью использовать при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, выраженном коронарном атеросклерозе.

Режим дозирования. Дозировки у взрослых: внутрь по 0,04–0,08 г каждые 8–12 ч; внутримышечно, подкожно по 2–4 мл 1–3 раза в сутки; для снятия колики внутривенно медленно по 2–4 мл. У детей до 6 лет — по 0,01–0,02 г каждые 12–24 ч; от 6 до 12 лет — по 0,02 г каждые 12–24 ч.

Мебеверин (дюспаталин) по химической структуре является производным метоксibenзамина. Непосредственно влияет на гладкую мускулатуру, преимущественно ЖКТ. Ингибирует фосфодиэстеразу, стабилизируя уровень цАМФ.

Мебеверин блокирует наполнение кальциевого депо в мембранах гладкомышечных клеток. В связи с этим при активации α_1 -адренорецепторов депо не опустошается, но вновь его заполнения не происходит. Поэтому отток ионов K^+ из клетки, являющийся результатом открытия калиевых каналов при стимуляции адренорецепторов, кратковременный и стойкого снижения мышечного тонуса не происходит. Таким образом, мебеверин предупреждает спазм гладкой мускулатуры, но не вызывает стойкой атонии кишечника. Не обладает антихолинергической активностью.

Фармакокинетика. После приема внутрь более 90% мебеверина всасываются в кишечнике. Метаболизируется в стенке тонкой кишки и печени до неактивных компонентов и не обнаруживается в плазме, в связи с чем оказывает свое действие только на ЖКТ. Метаболиты экскретируются с мочой. Полностью выводится из организма в течение 24 ч.

Показания: синдром раздраженного кишечника, боль в животе спастического характера другой этиологии.

Побочные действия. Отличается хорошим профилем переносимости. Наиболее ча-

стые НЛР — головокружение, диарея и запор. В случае передозировки преобладают симптомы со стороны ЦНС (возбуждение). Меры помощи: активированный уголь, промывание желудка, симптоматическая терапия.

Кормящим матерям рекомендуется строго придерживаться терапевтических дозировок (проникает в грудное молоко).

Режим дозирования. Дозировки у взрослых внутрь по 0,315 г 3 раза в сутки или по 0,2 г 2 раза в сутки до еды, запивая большим количеством воды.

Прокинетики. Большое количество заболеваний ЖКТ обусловлено нарушением моторно-эвакуаторной функции, улучшить которую можно с помощью применения прокинетиков, представляющих собой группу препаратов, основным фармакологическим эффектом которых является стимуляция моторной функции ЖКТ и координация этого процесса.

Моторная функция ЖКТ — результат сбалансированного влияния на гладкую мускулатуру ингибиторов (дофамин) и стимуляторов (ацетилхолин) моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. Исходя из этого, усиление моторной активности ЖКТ может быть достигнуто при применении антагонистов дофамина (метоклопрамид, домперидон) и препаратов, усиливающих выброс ацетилхолина (метоклопрамид, цизаприд) или непосредственно активирующих мускариновые рецепторы гладкомышечных клеток (бетанекол).

Прокинетики обладают антибиотической активностью группы макролидов (эритромицин), аналоги соматостатина (октреотид), антагонисты опиатов (наллоксон) и некоторые другие соединения. Однако к истинным прокинетикам относятся препараты, которые не только усиливают моторную функцию, но и координируют работу отдельных сегментов ЖКТ. Такими свойствами на сегодняшний день характеризуются только три препарата: метоклопрамид, домперидон и цизаприд.

Метоклопрамид (церукал, реглан) является производным бензамида и имеет структурное сходство с антиаритмическим препаратом прокаинамидом. Механизм действия связан с его влиянием на хеморецепторы триггерной зоны в *area postrema* дна IV желудочка, находящегося

вне зоны ГЭБ, воздействием на дофаминергические рецепторы *substantia nigra* и гипофиза, с чем связано возникновение экстрапирамидных расстройств и гиперпролактинемии у некоторых пациентов, принимающих метоклопрамид, блокадой дофаминергических рецепторов в кишечнике и усилением высвобождения ацетилхолина посредством стимуляции серотониновых 5-HT₄- и блокады 5-HT₃-рецепторов.

Прокинетиическая активность метоклопрамида направлена на верхние отделы ЖКТ:

- повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера;
- усиление двигательной активности желудка;
- ускорение пассажа содержимого по тонкой кишке;
- противорвотное действие.

На моторику толстой кишки метоклопрамид практически не влияет.

Фармакокинетика. Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ, пиковая концентрация в плазме крови отмечается через 1–2 ч после приема внутрь. Биодоступность в среднем составляет 75%, но может варьировать от 30 до 100% в зависимости от выраженности пресистемного метаболизма у разных лиц. Хорошо проникает через ГЭБ. Действие препарата начинается через 1–3 мин после внутривенного введения или 10–15 мин после внутримышечного введения. Экскретируется преимущественно через почки (85%). $T_{1/2}$ 4–6 ч, при почечной недостаточности возрастает.

Показания: подготовка пациентов к диагностическим исследованиям ЖКТ (для усиления эвакуации бария при контрастной рентгенографии желудка и кишечника); острый или рецидивирующий диабетический гастропарез; идиопатический и постваготомический гастростаз; профилактика тошноты и рвоты при химиотерапии по поводу онкологических заболеваний и после операционных вмешательств, когда установка назогастрального зонда нежелательна.

Побочные действия. Среди нежелательных явлений отмечаются сонливость и повышенная утомляемость (20–30%), экстрапирамидные расстройства (тремор, дискинезии, гиперкинезы и др.), гиперпролактинемия. Возможны сухость во рту, гиперемия слизистой оболочки носа, кожные высыпания.

Взаимодействие. Ослабляет всасывание дигоксина при приеме внутрь, усиливает абсорбцию парацетамола, аспирина, тетрациклина, леводопы, усиливает седативный эффект снотворных средств и алкоголя. Антихолинергические препараты и опиоиды ослабляют действие метоклопрамида.

Режим дозирования. Дозировки у взрослых: внутрь и парентерально по 10 мг каждые 6–8 ч; у детей: внутрь и парентерально по 0,1 мг/кг каждые 6–8 ч.

Домперидон (мотилиум) является производным бутирофенона. По прокинетиической активности не уступает метоклопрамиду или даже превосходит его. Синтезировался как противорвотный препарат с антидофаминергической активностью, не проникающий через ГЭБ, поэтому практически лишен НЛР со стороны ЦНС, которые характерны для метоклопрамида. Механизм действия связан с блокадой периферических дофаминовых D_2 -рецепторов, локализованных в стенке желудка и ДПК.

Фармакодинамика. Повышает сократительную способность желудка, стимулирует его эвакуаторную функцию, улучшает антроудоденальную координацию (координация между сокращениями антрального отдела желудка и ДПК), повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, дает хороший противорвотный эффект, который связан с подавлением активности D_2 -рецепторов хеморецепторных триггерных зон, расположенных вне пределов ГЭБ на дне IV желудочка.

Фармакокинетика. Домперидон быстро всасывается при приеме внутрь, пиковая концентрация в плазме достигается через 30–60 мин. Биодоступность составляет всего 15% при приеме натощак и несколько повышается при приеме после еды. Низкая биодоступность связана с интенсивным пресистемным метаболизмом (в кишечнике и печени). Связывается с белками плазмы приблизительно на 90%. Не проникает через ГЭБ. Выводится через ЖКТ (66%) и почки (31%). $T_{1/2}$ 7–9 ч.

Показания: ГЭРБ; тошнота, рвота и диспептические симптомы, связанные с замедленным освобождением желудка; диабетический гастропарез; тошнота и рвота при токсемии, связанной с инфекционными заболеваниями,

при лекарственной (цисплатин, доксорубин и др.) и лучевой терапии; тошнота и рвота при приеме агонистов дофамина (леводопа, бромкриптин).

Побочные действия. Как правило, хорошо переносится. Возможны головная боль, головокружение, сухость во рту. В редких случаях могут возникать аллергические реакции по типу крапивницы. Очень редко — гиперпролактинемия, повышенная возбудимость и/или экстрапирамидные расстройства.

Взаимодействие. Всасывание домперидона в ЖКТ снижается при одновременном приеме антацидов и антисекреторных препаратов. Антихолинергические препараты и опиоидные анальгетики ослабляют действие домперидона. В отличие от метоклопрамида не влияет на абсорбцию дигоксина, парацетамола и аспирина.

Режим дозирования. Дозировки у взрослых: внутрь при хронической диспепсии по 10 мг каждые 6–8 ч; при тошноте и рвоте по 20 мг каждые 6–8 ч. У детей: внутрь при хронической диспепсии по 2,5 мг/10 кг массы каждые 6–8 ч; при тошноте и рвоте по 5 мг/10 кг каждые 6–8 ч.

Цизаприд (координакс, цисап) является прокинетиком нового поколения, отличающимся от метоклопрамида и домперидона по механизму действия, клиническим эффектам и переносимости. В отличие от метоклопрамида и домперидона не влияет на центральные и периферические дофаминовые рецепторы. Усиливает высвобождение ацетилхолина в мышечной оболочке ЖКТ за счет активации серотониновых $5-HT_4$ - и блокады $5-HT_3$ -рецепторов.

Фармакодинамика. Стимулирует моторику пищевода, повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливает сократительную активность желудка и ДПК, способствует координации моторики антрального отдела желудка и ДПК, повышает сократительную функцию желчного пузыря, усиливает моторику тонкой и толстой кишки. Выраженное стимулирующее влияние на моторику толстой кишки является важным достоинством цизаприда, выделяющим его среди других прокинетиков.

Фармакокинетика. При приеме внутрь быстро всасывается и начинает действовать через 30–60 мин. Максимальная концентрация в кро-

ви достигается спустя 1–1,5 ч. Биодоступность 35–40%. Связывается с белками плазмы на 98%. Метаболизируется в печени, причем имеет место и пресистемный метаболизм. Выводится (в равной мере) через почки и кишечник. Менее 10% выводятся в неизменном виде. $T_{1/2}$ 10 ч.

Показания: ГЭРБ; функциональная диспепсия; идиопатический, диабетический и постваготомический гастропарез; дисфункция сфинктера Одди после холецистэктомии; хронический идиопатический запор (синдром раздраженного кишечника), синдром кишечной псевдообструкции (на фоне диабетической полинейропатии, системной склеродермии, мышечной дистрофии); профилактика холелитиаза при длительном применении соматостатина (акромегалия).

Противопоказания: почечная недостаточность, желудочковые нарушения ритма, АВ-блокада II–III степени, дисфункция синусового узла, ИБС, застойная сердечная недостаточность, некорректированные электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия), дыхательная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения, механическая кишечная непроходимость, перфорация желудка или кишечника.

Побочные действия: диарея, являющаяся, как правило, чрезмерным проявлением основного действия препарата, головная боль, спастическая боль в животе (менее 3%), повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы), тромбо-, грануло-, панцитопения (редко). Способен вызывать удлинение интервала $Q-T$ и провоцировать желудочковые, нередко фатальные нарушения ритма. (В связи с этим в настоящее время цизаприд запрещен к применению в 14 странах мира, среди которых США, Великобритания, Германия, Япония и др.) Синдром удлиненного интервала $Q-T$ представляет собой сочетание увеличения длительности интервала $Q-T$ и полиморфных желудочковых тахикардий, возникающих, как правило, при эмоциональном или физическом напряжении.

Взаимодействие. Среди лекарственных взаимодействий цизаприда на первом месте по клинической значимости стоит удлинение интервала $Q-T$ при использовании в сочетании с некоторыми лекарственными препаратами.

Прежде всего синдром удлиненного интервала $Q-T$ возникает при одновременном назначении препаратов, ингибирующих активность изофермента 3A4 системы цитохрома P450, за счет которого осуществляется метаболизм цизаприда. К таким препаратам относятся: эритромицин, кларитромицин, флуконазол, итраконазол, кетоназол, миконазол, индинавир, ритонавир.

Цизаприд категорически противопоказан для применения в сочетании с любым из вышеперечисленных препаратов.

Не рекомендуется для применения у лиц с удлинением интервала $Q-T$ в анамнезе.

Недопустимо параллельное использование препаратов, обладающих способностью самостоятельно удлинять интервал $Q-T$, таких как: антиаритмические препараты I (хинидин, прокаинамид, дизопирамид и др.) и III (амиодарон, соталол) классов; блокаторы β -адренорецепторов (пропранолол и др.); психотропные препараты (амитриптилин, имипрамин, пимозид, трифтазин); препараты других групп (бепридил, спарфлоксацин, сальбутамол, фенотерол, тербуталин, фентоламин, фуросемид).

Антихолинергические препараты и опиоидные анальгетики ослабляют действие цизаприда.

В период лечения цизапридом нельзя употреблять грейпфрутовый сок, который тормозит его метаболизм в печени и повышает концентрацию в крови.

Режим дозирования. Дозировки у взрослых: внутрь по 5–10 мг каждые 6–8 ч за 15–30 мин до еды и на ночь. У детей: внутрь по 0,15–0,3 мг/кг каждые 6–8 ч до еды.

Антагонисты рецепторов серотонина. Эти препараты используются для предупреждения и лечения тошноты и рвоты при химиотерапии опухолей. Они блокируют действие серотонина на систему блуждающего нерва, включая центры в головном мозгу. Ондансетрон, гранисетрон, трописетрон — наиболее известные из этих препаратов.

Ондансетрон (зофран) в десятки раз активнее действует на серотониновые рецепторы, чем метоклопрамид. В качестве нежелательного явления вызывает запор, головную боль, головокружение. Пик концентрации достигается через 1–1,5 ч после приема внутрь, $T_{1/2}$ 3 ч. Метабо-

лизируется преимущественно в печени, в связи с чем при наличии признаков ее патологии доза должна быть уменьшена. Препарат в дозе 8–32 мг вводится внутривенно. Инфузия, начиная с дозы 8 мг, проводится непосредственно перед началом эметогенного лечения. Если при этом не удастся добиться результата, вводят ондансетрон вместе с дексаметазоном. В более легких случаях рвоты у онкологических больных применяют препараты фенотиазина, мышечную релаксацию, гипноз.

Гранисетрон (китрил) и *трописетрон* (новобан) обладают сходными свойствами.

Антигистаминные и антихолинергические средства. Блокаторы H_1 -рецепторов (циклизин, пипольфен) наиболее эффективны при лечении тошноты и рвоты вестибулярного происхождения, но не вследствие других причин. Антагонисты M -рецепторов (атропин) эффективны для предупреждения морской болезни (блокада центральных афферентных путей рвотного рефлекса), но вызывают сухость во рту.

Психотропные препараты (хлорпромазин) могут уменьшить тошноту и рвоту различного происхождения (кроме укачивания). Однако они вызывают заторможенность, гипотензию, экстрапирамидные симптомы. Галоперидол — антагонист D_2 -рецепторов, эффективен при послеоперационной рвоте, у больных, получающих химиотерапию при онкологических заболеваниях. У этих больных полезным может быть дополнение терапии ГКС, вводимыми парентерально. Трициклические антидепрессанты могут уменьшить психогенную рвоту.

Тримебутин (дебридат) является универсальным регулятором моторики ЖКТ. Механизм действия тримебутина связан со стимулирующим действием на энкефалиновые рецепторы (μ , δ и κ) на протяжении всего ЖКТ, на другие рецепторы он не действует. Вследствие гармонизации функции отдельных энкефалиновых рецепторов он оказывает модулирующее (стимулирующее или расслабляющее) влияние на тонус мышц ЖКТ в зависимости от его исходного состояния.

Применяют при различных нарушениях моторной функции желудка: рефлюкс-эзофагите, парезе желудка и кишечника, в том числе в по-

слеоперационный период, при поносе и запоре, синдроме раздраженного кишечника.

Применяют по 100 мг 2–3 раза в сутки, у детей от 1 года до 5 лет — по 20–25 мг (1 чайная ложка 3 раза в сутки), старше 5 лет — по 40–50 мг 3 раза в сутки.

Противодиарейные препараты. *Лоперамид* (имодиум, лопедиум) по химической структуре является синтетическим аналогом опиоидов. Воздействует на нервные окончания и интрамуральные ганглии, расположенные в кишечнике (в большей степени в продольном мышечном слое), снижая высвобождение ацетилхолина и простагландинов.

Фармакодинамика. Уменьшает перистальтику и увеличивает время прохождения содержимого по кишечнику; оказывает влияние на продольную и циркулярную мускулатуру тонкого кишечника, увеличивает тонус анального сфинктера, ингибирует секрецию жидкости и электролитов, стимулирует абсорбцию солей и воды в кишечнике.

Фармакокинетика. При приеме внутрь всасывается в ЖКТ примерно на 65%, но биодоступность составляет всего лишь около 17% ввиду выраженного пресистемного метаболизма. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 4 ч. При сублингвальном приеме эффект развивается более быстро — в течение первого часа. Связывание с белками плазмы — 96%. Не проходит через ГЭБ, проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени. Примерно 35% принятой дозы выводятся с желчью через ЖКТ, оставшаяся часть — с мочой в виде метаболитов. $T_{1/2}$ составляет 10–12 ч. Концентрация лоперамида в плазме крови может увеличиваться при нарушениях функции печени.

Показания: острая диарея любой этиологии с тяжелым течением и/или сопровождающаяся большими потерями электролитов; снижение объема отделяемого из илеостомы, колостомы и т. д.

Побочные действия. В редких случаях встречается запор, метеоризм, боль в животе, сухость во рту. Возможны аллергические реакции (сыпь). Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение. При передозировке доминируют симптомы со стороны ЦНС — сонливость, брадикардия, гипертонус мышц.

Рекомендуется использовать с осторожностью у пациентов с тяжелым колитом (включая болезнь Крона), при шигеллезе, болезнях печени (увеличение риска нейротоксичности). Использование лоперамида не рекомендуется, если диарея сопровождается лихорадкой и при обнаружении в стуле следов крови или слизи.

Режим дозирования. Дозировки у взрослых: при острой диарее — первая доза 4 мг, затем по 2 мг после каждого акта дефекации. Максимальная суточная доза 16 мг; при хронической диарее — по 2 мг 2 раза в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 8–12 мг. У детей от 6 до 8 лет: первая доза 2 мг, затем по 1 мг после каждого акта дефекации. Максимальная суточная доза 4 мг. От 9 до 12 лет: первая доза 2 мг, затем по 1 мг после каждого акта дефекации. Максимальная суточная доза 6 мг.

Лингвальные таблетки по 2 мг характеризуются улучшенными фармакокинетическими параметрами и удобны для пациентов с затрудненным глотанием и повышенным рвотным рефлексом. При их использовании сохраняется та же схема дозирования. Комбинированная форма — таблетки Имодиум-плюс® содержат лоперамид 2 мг и симетикон 0,125 г. Добавление симетикона, адсорбирующего газы, устраняет метеоризм и способствует более быстрому прекращению диареи. Начальная доза — 1–2 таблетки. Для достижения эффекта обычно достаточно 4 таблеток в сутки.

17.7. НАРУШЕННОЕ ВСАСЫВАНИЕ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ

Синдром мальабсорбции — нарушенное всасывание в тонком кишечнике, характеризуется диареей, стеатореей и снижением массы тела, а также признаками недостаточного усвоения различных компонентов пищи (например, при недостатке белка это гипопроteinемия, железа, фолиевой кислоты — анемия различного характера и т. д.). Это поражение может быть связано не только с патологией собственно тонкого кишечника, но и поджелудочной железы (см. ниже), нарушением желчевыделения с недостатком желчных кислот. Последнее обстоятельство может быть обусловлено ростом бактерий в кишечном со-

держимом, что требует приема антибактериальных средств, например метронидазол 0,5 г 2 раза в сутки в течение 2–4 нед. При недостаточном эффекте может назначаться также тетрациклин. У таких больных часто имеется также дефицит витамина В₁₂ и требуется его введение. Возможны также различные поражения слизистой оболочки тонкой кишки, приводящие к мальабсорбции.

Глютенная энтеропатия (целиакия, нетропическое спру). Возникает в результате неполного расщепления белка глютена, содержащегося в зерновых с воздействием продуктов этого расщепления на слизистую оболочку тонкой кишки. Развивается синдром мальабсорбции, тяжесть которого постепенно уменьшается при исключении из пищи продуктов из злаков. При недостаточной реакции на изменение диеты можно провести короткий курс лечения преднизолоном, начиная с 30 мг/сут.

Болезнь Уиппла. Характеризуется поражением тонкой кишки, прежде всего верхнего ее отдела, с инфильтрацией ее мононуклеарными клетками, в которых имеются гранулы, дающие положительную ШИК-реакцию. Установлена инфекционная природа заболевания, вызываемого *Tropheryta whipplei*. Заболевание характеризуется повышением температуры тела, болью в животе, поносом с развитием мальабсорбции, артралгией, изменениями кожи, нервной системы.

Лечение требует применения антибиотиков, начиная с пенициллина 1,2 млн ЕД в сутки со стрептомицином 1 г/сут в течение 2 нед. с переходом на длительную, многомесячную (6–12 мес.) терапию тетрациклином 1 г/сут с триметопримом. В связи с относительной редкостью заболевания испытание различных схем применения антибиотиков не проводилось. Возможны рецидивы болезни.

17.8. БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Помимо многочисленных поражений толстого кишечника, несомненно, инфекционного или паразитарного происхождения, к ним относятся поражения, по-видимому, иммунопатологического характера (язвенный колит и болезнь Крона), при которых применяются некоторые

специальные средства, частично описываемые более подробно в других разделах.

Сульфасалазин много лет является основным терапевтическим средством при этих заболеваниях. При проглатывании этих таблеток они почти не всасываются в тонком кишечнике, а в толстой кишке под влиянием бактерий сульфасалазин расщепляется на два основных компонента: месалазин (5-АСК) и сульфапиридин. Месалазин в настоящее время может применяться в качестве самостоятельного препарата. В эпителии слизистой оболочки толстой кишки он ацетируется (частично этот процесс происходит и в печени после попадания его в портальный кровоток). Сульфапиридин, который является молекулой-носителем для месалазина, всасывается в неизменном виде значительно активнее и вызывает, в конце концов, основное нежелательное явление сульфасалазина, которое приводит к его отмене у 10% больных. В связи с этим созданы препараты, в которых в качестве молекул-носителей вместо сульфапиридина использована другая молекула месалазина (ольсалазин) или 4-аминобензоил- β -аланин (бальсалазид). Ольсалазин может вызывать усиление секреции в тонком кишечнике с развитием диареи у 15% больных. Имеется несколько препаратов самого месалазина (месаламина) с замедленным освобождением в толстой кишке и рН-зависимой оболочкой, которые позволяют добиться достаточно высокой концентрации препарата в содержимом толстой кишки. При этом содержание активной формы препарата в крови незначительно. Есть формы месалазина, которые позволяют добиваться создания достаточных терапевтических концентраций в определенных отделах тонкой кишки. Эти препараты, как правило, хорошо переносятся больными с непереносимостью сульфасалазина.

Сульфасалазин и близкие к нему ольсалазин, бальсалазид и месалазин освобождаются и переходят в активную форму в толстой кишке, а месалазин и в тонкой кишке. С мочой выделяется 22–35% препарата, с калом — 38–55%. Сульфасалазин вызывает следующие дозозависимые нежелательные явления у 20–30% больных: тошнота, рвота, головная боль, олигоспермия, недостаточность фолиевой кислоты и макроци-

тоз, гемолиз. Кроме того, возможны реакции гиперчувствительности в виде сыпи, агранулоцитоза, панкреатита, альвеолита. Месалазин может провоцировать тошноту, рвоту, головокружение, а также проявления гиперчувствительности: нефропатия, перикардит, астма, выпадение волос.

Применение всех упомянутых препаратов эффективно при различных воспалительных заболеваниях и, прежде всего, при наиболее распространенном из них язвенном колите. Они не только способствуют стиханию обострения болезни, но и при длительном профилактическом применении в 3–4 раза уменьшают число рецидивов. Месалазин в специальной оболочке эффективен при болезни Крона с поражением тощей кишки, хотя в целом меньше, чем при язвенном колите. Все препараты могут применяться также при введении их в прямую кишку с помощью клизм.

Механизм действия месалазина при этих заболеваниях не вполне ясен. Он угнетает синтез эуказаноидов, воздействуя на липо- и циклооксигеназу, нарушает функциональное состояние нейтрофилов и естественную киллерную активность, а также синтез ИЛ-1 и антител, влияет на окисление жирных кислот с короткой цепочкой и другие процессы в эпителиальных клетках.

Кортикостероиды оказывают выраженное противовоспалительное и терапевтическое действие при язвенном колите и болезни Крона. Их вводят внутрь, внутривенно и через клизму. Однако их профилактический эффект при этих заболеваниях сомнителен. Используют преднизон или преднизолон, а также гидрокортизон. Механизм их действия связывают с противовоспалительным и иммунодепрессивным эффектом, а также прямым влиянием на всасывание натрия эпителием толстой кишки. Системный эффект ГКС может быть уменьшен путем местного введения в кишку или использования препаратов с плохим всасыванием (преднизолон метасульфобензоат натрия) или высокой внепеченочной экстракцией (будесонид). При пероральном приеме ГКС для их местного действия в кишке они должны быть в специальной оболочке. С этой точки зрения весьма успешно было применение будесонида (перорально 9 мг/сут, ректально 1–4 мг/сут), флутиказон пропионата (20 мг/сут), бекламе-

тазон дипропионата (1–2 мг/сут), тиксокортол пивалата (250 мг/сут).

Цитостатики (азатиоприн и меркаптопурин) применяются обычно вместе с ГКС в период обострения заболевания и в виде монотерапии для поддержания эффекта. Они показаны при устойчивости к ГКС и частых обострениях. Эти препараты действуют цитостатически на Т- и В-лимфоциты. Эффект их развивается постепенно с максимумом через 6 мес. в обычной дозе около 2 мг/кг/сут. Хотя они дают частые нежелательные явления, больные с патологией толстого кишечника обычно переносят их достаточно хорошо (в отличие от ГКС). Онкогенный эффект этих препаратов не зарегистрирован.

Иммуномодуляторы (циклоsporин и метотрексат) стали применяться по этим показаниям не так давно. Метотрексат вызывает антиметаболический цитостатический эффект, вводится в дозе 25 мг в неделю внутримышечно или 15 мг в неделю внутрь. Циклоsporин тормозит активацию лимфоцитов и вводится по 4–6 мг/кг/сут внутривенно или 4–8 мг/кг/сут внутрь. Его недостатком является высокая токсичность и высокая цена, а также неубедительность отдаленного эффекта. Метотрексат переносится лучше, однако данные испытаний этих препаратов пока отсутствуют.

В настоящее время *блокаторы фактора некроза опухоли* (ФНО) представляют собой новую возможность в лечении иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит. Известно, что ФНО представляет собой ключевой воспалительный цитокин, продуцируемый макрофагами и активированными Т-лимфоцитами. В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке существует три препарата, которые являются ингибиторами ФНО: инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт.

Инфликсимаб (Ремикейд®) представляет собой моноклональные антитела к ФНО- α , полученные с помощью гибридной технологии. Это химерный белок, одна часть которого (75%) имеет человеческое происхождение, другая (25%) — мышинное. Препарат связывается со всеми формами ФНО- α : растворимым мономером, растворимым тримером и трансмембранной формой, но не связывается с ФНО- β .

Введение человеческого белка в молекулу первоначально созданного мышинового антитела привело к существенному снижению иммуногенности препарата.

Адалимумаб (Хумира®) представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО- α . Он связывается с растворимой и трансмембранной формами ФНО- α , но не связывается с ФНО- β . Впервые в мире зарегистрирован в декабре 2002 г.

Этанерцепт (Энбрел®) создан с помощью генной инженерии и представляет собой белок, являющийся аналогом человеческого рецептора к ФНО- α . Этанерцепт — это внеклеточный домен рецептора (белок р75) к ФНО- α , соединенный с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина. Препарат обратимо связывается с растворимой и трансмембранной формами как ФНО- α , так и лимфотоксина (ФНО- β).

Из трех указанных препаратов в России зарегистрирован только инфликсимаб, который применяется при ревматоидном артрите в разовой дозе 3 мг/кг, затем через 2 и 6 нед. после первого введения и далее каждые 8 нед. (общее число введений — 5–6); при болезни Крона (активная форма) — 5 мг/кг однократно; при образовании свищей — 5 мг/кг, затем повторно через 2 и 6 нед. после первого введения. В случае рецидива заболевания возобновление лечения возможно в течение 14 нед. после введения последней дозы.

Антибактериальные средства также приходится использовать при язвенном колите и болезни Крона, в частности метронидазол, ципрофлоксацин, однако обычно при осложнениях, связанных с инфекцией.

Язвенный колит. Заболевание характеризуется поражением стенки толстого кишечника с образованием язв и частыми кровотечениями. У значительной части больных возможны также системные проявления с лихорадкой, поражением слизистых оболочек, увеитом, суставов, печени, узловой эритемой и др. Предполагается иммунопатологический процесс с патологией прежде всего клеточного иммунитета. Заболевание протекает разнообразно с обострениями различной тяжести. Диагноз ставится клинически и при эндоскопии. Цель лечения — добиться ремиссии клинически и эндоскопически, пред-

упредить обострение, устранить по возможности осложнения. Важным обстоятельством является обучение больного особенностям поведения, образа жизни.

Активность лечения определяется тяжестью его течения, что оценивается по частоте дефекации, количеству выделенной с калом крови. Заболевание считается тяжелым при количестве дефекаций более 6 раз в сутки с болью и напряжением стенки живота, лихорадкой, тахикардией, похудением. Легкое течение характеризуется числом дефекаций менее 4 в сутки.

Тяжелое течение требует госпитализации и активного лечения. Прежде всего, необходимо возмещение потерь жидкости и электролитов с введением калия хлорида. При анемии проводится гемотрансфузия, чтобы поддержать уровень гемоглобина выше 90 г/л. Необходимо исключить такие осложнения, как перфорация кишки и мегаколон. Проводится лечение ГКС, например гидрокортизон по 100 мг каждые 6 ч или преднизолон по 20 мг 3 раза в день. Антибиотики не имеют значения при неосложненном течении. Голодание не имеет значения. Назначается диета с ограничением жидкости и богатых шлаками продуктов и повышенным содержанием легкоусвояемых белков.

Большинство (80%) больных отмечают при этом лечении существенное улучшение в течение 5 дней, в связи с чем переходят на прием внутрь преднизолона в дозе 40–60 мг/сут. Значительно уменьшаются проявления воспаления и интоксикации, проявления со стороны брюшной полости, уменьшаются признаки воспаления в крови. Если в течение 10 дней активной терапии не удается получить существенный эффект, показана колэктомия.

Токсический мегаколон требует введения антибактериальных средств: метронидазол вместе с цефалоспорином или аминогликозид с амоксициллином.

Терапия ГКС при недостаточной эффективности может быть дополнена циклоспорином в дозе 4 мг/кг/сут.

При течении болезни умеренной тяжести с маловыраженными общими явлениями применяют ГКС внутрь (преднизолон 40–50 мг/сут). Дополнительно ГКС могут вводиться местно в толстую кишку в виде клизм. Одновременно

с началом снижения дозы преднизолона внутрь назначают сульфасалазин или другой препарат, содержащий месалазин.

Возможно также начало терапии с сульфасалазина (3–4 г/сут) или месалазина. Язвенный колит легкого течения с поражением только дистального отдела толстой кишки следует лечить местным введением ГКС в виде свечей дважды в день в течение 2 нед. или месалазина по 1–4 г 1–2 раза в сутки в течение 4 нед. При необходимости лечение следует продолжать до более отчетливой ремиссии. При недостаточном эффекте местного введения месалазина применяют ГКС также в виде свеч. Преднизолон может быть назначен также внутрь в дозе 20 мг/сут. При необходимости терапия может быть усилена в любой момент.

Длительное применение ГКС для поддерживающей терапии при этом заболевании нежелательно. Однако при выраженных системных проявлениях и необходимости применения ГКС их следует вводить 1 раз в 2 дня. Более рефрактерное течение может потребовать введения метотрексата или циклоспорина, наиболее тяжелое — назначения азатиоприна. В качестве дополнительной терапии к указанным средствам с успехом применяли бутират (80 ммоль/л, рН 7,4 в 60 мл) в виде клизм. Использовали также местные анестетики, сукральфат или коллоидный субцитрат висмута, однако стандартные лекарственные формы для лечения колита не получены. В питание больных включают добавки из рыбьего жира. В качестве других подходов к лечению язвенного колита использовали введение гепарина по 10 тыс. ЕД 2 раза в сутки и кромогликат, что однако не сопровождалось выраженной клинической эффективностью.

Для предупреждения обострений болезни проводится поддерживающая терапия одним из препаратов, включающих месалазин, начиная с сульфасалазина по 1 г 2 раза в сутки, который следует принимать длительно. При его непереносимости и развитии гипоспермии применяют другие аналогичные препараты. При недостаточном эффекте этой терапии некоторые рекомендуют использование азатиоприна в дозе 2 мг/кг/сут, который применяют в течение до 2 лет. Если при последующей отмене наступает ухудшение, рекомендуют возврат к этой терапии.

Были попытки иной стратегии лечения, например прием внутрь метронидазола в дозе 0,6 г/сут, который оказался даже эффективнее сульфасалазина в дозе 2 г, аллопуринола, который был малоэффективен. Модификация диеты с исключением молока или волокнистых продуктов не дала результата. Системные проявления язвенного колита обычно поддаются основной терапии. При более тяжелых поражениях, которые следует расценивать как вторичное заболевание, например анкилозирующий спондилит, первичный склерозирующий холангит, используют рекомендуемые при этих заболеваниях средства. При длительном течении (более 8 лет) с повторными обострениями увеличивается риск рака толстой кишки.

Больной должен быть хорошо проинструктирован относительно проводимого лечения, важна также психотерапия. Начинать лечение лучше с меньших доз препаратов, увеличивая их через 3–4 дня в зависимости от ответа на терапию. Это целесообразно, чтобы по возможности избежать осложнений в виде диспепсии. Часте осложнения от лечения сульфасалазином наступают через 2–3 мес. Особенно тщательно клинически и другими методами должна контролироваться терапия ГКС (см. выше).

Болезнь Крона. Это заболевание иммуновоспалительной природы с возможным поражением любого отдела пищеварительного тракта, но чаще терминального отдела тонкой кишки и толстой кишки с системными проявлениями. Симптомы со стороны тонкой кишки могут сопровождаться мальабсорбцией, болью, лихорадкой; поражение толстой кишки протекает с болью, расстройствами стула, развитием осложнений, требующих хирургического вмешательства. Могут быть существенные расхождения между выраженностью морфологических изменений, связанных с воспалительными гранулемами, и тяжестью клинических проявлений. Задачей лечения является достижение, прежде всего, клинической ремиссии, поддержание достаточного питания больного, предупреждение осложнений.

Поражение тонкого кишечника имеет место у $2/3$ больных. Оно характеризуется затяжной диареей, болью в животе, похудением, протекает с признаками активности воспалительного процесса. Возможно развитие стеноза и затрудне-

ние прохождения пищи через тощую кишку, что требует иногда хирургического вмешательства. Иногда образуются межкишечные абсцессы и фистулы.

При активности заболевания наиболее эффективным при болезни Крона является применение ГКС внутривенно (по аналогии с язвенным колитом) или внутрь — преднизолон в дозе 40–60 мг/сут. Снижение дозы по достижении эффекта должно быть медленным (на 2,5 мг в 3–5 дней) при общей продолжительности курса порядка 3 мес. У больных с болезненным образованием в правой подвздошной области требуется более тщательное наблюдение, при отсутствии существенной динамики в течение нескольких дней следует иметь в виду возможность патологии (вплоть до абсцесса), требующей хирургического вмешательства. Возможно использование ГКС местно (в виде свечей) с незначительным всасыванием и поступлением в системный кровоток.

Сульфасалазин и месалазин показали эффективность у больных илеитом при введении их в дозе 3–4 г/сут. Применение их возможно при илеите более легкого течения.

Цитостатики азатиоприн, меркаптопурин (2–2,5 мг/кг/сут) могут применяться вместе с ГКС и дают эффект у $2/3$ больных. Также следует иметь в виду применение циклоспорина в дозе 5–7,5 мг/кг/сут, особенно у больных с развитием фистул. Возможно применение метотрексата при недостаточной эффективности ГКС, а в дальнейшем для более быстрого снижения их дозы и отмены. Применение антибиотиков и метронидазола при обычном течении болезни Крона малоэффективно.

Профилактика обострений болезни более трудна, чем при язвенном колите. С этой целью может применяться месалазин в дозе 1,5–2,4 г/сут, который был особенно эффективен после хирургического вмешательства, однако после лечения ГКС этот препарат менее эффективен. С этой же целью может применяться азатиоприн и будесонид. Находят использование также препараты, оказывающие симптоматическое действие. Так, при хронической диарее можно назначать средства, уменьшающие моторику, например лоперамид в дозе 4–12 мг/сут.

Колит при болезни Крона протекает разнообразно — от легких симптомов до токсического

мегаколон, что и определяет лечение. ГКС чаще всего являются препаратом выбора. При поражении дистального отдела возможно их местное введение с клизмой. У ряда больных приходится переходить на длительную поддерживающую терапию преднизолоном внутрь в дозе 10–15 мг/сут, иногда по схеме с приемом препарата 1 раз в 2 дня (альтернирующая терапия). При более легком течении возможно лечение сульфасалазином в дозе 3–4 г/сут. Применялся также метронидазол (1–2 г/сут в 2–3 приема), однако после его отмены обострение болезни отмечалось чаще, чем после лечения другими средствами. Возможно также использование других иммуномодулирующих, цитостатических средств. Развитие стриктур толстой кишки при этом заболевании требует исключения опухоли.

Особенности питания больного имеют значение при значительном снижении массы тела. Рекомендуется диета, обогащенная белками, витаминами, минеральными солями, с более частым приемом пищи, включающей молочные напитки. При сужении просвета тонкой кишки целесообразно ограничить прием плохо перевариваемых продуктов, содержащих большое количество волокон. При нарушении всасывания жира и интактном толстом кишечнике увеличивается риск образования оксалатных камней в почках, в связи с чем рекомендуется ограничение шоколада, шпината, орехов.

Дивертикулярная болезнь толстого кишечника может осложнять болезнь Крона в 50 % случаев и быть самостоятельной патологией. Она может протекать с **дивертикулитом** с выраженным местным воспалением инфекционной природы. При этом появляется боль, напряжение стенки живота при пальпации, лихорадка, нарушается опорожнение толстого кишечника как в виде запора, так и диареи. Применяют бесшлаковую диету, антибактериальные средства, прежде всего метронидазол по 0,5 г 2 раза в сутки, при недостаточной эффективности следует назначать амоксициллин с гентамицином в средних дозах. При этом в спектр действия включаются анаэробы и аэробные грамотрицательные организмы. При необходимости используются обезболивающие средства типа промедола в инъекциях. При осложнениях перфорацией, абсцессом в брюшной полости требуется опе-

рация. При ликвидации признаков обострения с воспалением показана диета с большим количеством волокон, например в виде отрубей, с более частым приемом пищи малыми порциями.

Лечение запора. Частота дефекаций у здоровых лиц отличается значительной вариабельностью. Более чем у 50 % из них опорожнение кишечника происходит 1 раз в сутки. Реже бывает дефекация 2 раза в сутки или 3 раза в 2 дня. Дефекация реже 1 раза в сутки отмечается у 5–9 % здоровых лиц. Запором называют задержку опорожнения кишечника более 2 сут с затруднением дефекации. Помимо аномалий развития толстой кишки, других ее органических заболеваний, например опухолей, геморроя, требующих хирургической коррекции, встречаются и функциональные нарушения, которые приводят к копростазу, обычно в прямой и сигмовидной кишке. Следует иметь в виду, что сокращения кишки возбуждаются парасимпатической нервной системой и тормозятся симпатическими нервами. Моторика кишечника усиливается под влиянием гистамина, гастрина, простагландинов, холецистокинина и тормозится глюкагоном, секретинном. При обследовании больных с хроническим запором в большинстве случаев выявляют дискинезию кишечника, преимущественно спастическую или смешанную. Значительно реже встречаются воспалительные изменения. У большинства этих больных обнаруживают дисбактериоз, прежде всего уменьшение общего количества кишечной палочки, реже — увеличение количества энтерококков или появление клебсиеллы. Основная флора — бифидумбактерии, бактероиды; сопутствующая флора — кишечная палочка, энтерококки, молочнокислые палочки. Обнаруживаются дрожжеподобные грибы и спорообразующие анаэробы. При дисбактериозе происходит увеличение, или уменьшение, или исчезновение некоторых видов флоры, например кишечной палочки, увеличение количества энтерококков, появление патогенных организмов, например сальмонелл. Клинически при этом может наблюдаться чувство тяжести в животе, вздутие, урчание, а также гингивит, глоссит и т. д.

Лечение запора требует применения ряда диетических мер до назначения лекарств. Рекомендуют питье холодной воды по утрам натощак, гимнастику с дыханием животом, массаж живота

по ходу часовой стрелки. В диету следует включать растительное масло, ржаной хлеб, каши из гречневой или овсяной круп, сырые овощи, соки, отруби. Может быть полезна иглорефлексотерапия.

При неэффективности указанных мер возникает необходимость в применении слабительных средств. Слабительными называются средства, способствующие дефекации. По механизму действия они делятся на четыре группы:

- 1) вызывающие химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника;
- 2) обладающие осмотическими свойствами;
- 3) увеличивающие объем содержимого кишечника (наполнители);
- 4) способствующие размягчению каловых масс.

Средства, вызывающие химическое раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника

Группа антрахинонов. К этой группе в основном относятся вещества растительного происхождения. При приеме внутрь экстрактов из этих растений в тонкой кишке высвобождаются активные производные антрахинона, которые стимулируют перистальтику толстой кишки, а также ингибируют всасывание воды в ней. Дефекация наступает через 6–10 ч после их приема. Препараты этой группы вызывают небольшую потерю жидкости и не нарушают всасывание пищи. Иногда при их применении развивается слишком выраженное слабительное действие и спастическая боль в животе, которую можно устранить препаратами красавки. При длительном приеме препаратов этой группы может развиваться меланоз слизистой оболочки кишечника.

Корень ревеня (*Radix Rhei*) применяется в виде порошка, таблеток по 0,3 и 0,5 г, экстракта. Порошок и таблетки назначают в дозе 0,5–2 г на прием, экстракт в зависимости от возраста от 0,1 до 1–2 г на прием.

Кора крушины (*Cortex Frangulae*) применяется в виде отвара, сухого и жидкого экстрактов. Отвар крушины готовят следующим образом: 1 столовую ложку коры заливают стаканом кипятка, кипятят 20 мин, процеживают, остужают. Назначают по $\frac{1}{2}$ стакана утром и вечером. Сухой экстракт крушины представляет собой таблетки

по 0,2 г, назначают по 1–2 таблетки перед сном; жидкий экстракт по 20–40 капель на прием.

Лист сенны (*Folium sennae*) применяется в виде водного настоя и экстракта. Водный настой готовят следующим образом: 5–10 г измельченных листьев заливают стаканом кипящей воды, кипятят 5 мин, настаивают 1 ч, процеживают, остужают. Назначают по 1 столовой ложке 1–3 раза в день.

Сенаде (глаксена) представляет собой таблетки, содержащие по 13,5 мг кальциевых солей сеннозидов А и В, что соответствует активности 0,6 г листьев сенны в виде порошка. Назначают по 1–3 таблетки в сутки.

Кафиол применяется в виде брикетов, содержащих 0,7 г листьев сенны, 0,3 г плодов сенны, 2,2 г мякоти плодов сливы, 4,4 г плодов инжира, масла вазелинового 0,84 г. Назначают по 0,5–1 брикету в день.

Регулакс сходен по составу с кафиолом, но не содержит мякоти плодов сливы. Дозы такие же, как и при назначении кафиола.

Следует подчеркнуть, что при длительном непрерывном применении слабительных средств возможно привыкание.

Другие средства

Масло касторовое. При приеме внутрь под влиянием липазы поджелудочной железы расщепляется на глицерин и рицинолевуую кислоту. Последняя обладает раздражающим свойством и вызывает послабляющий эффект. Поскольку касторовое масло действует в тонкой кишке, его прием сопровождается потерей жидкости, нарушает всасывание различных питательных веществ. Действие наступает через 2–3 ч после приема. Назначается в дозе 15–30 мл на прием.

Фенолфталеин. Действует главным образом в области толстой кишки. Действие наступает через 6–8 ч после приема. Иногда вызывает кишечные колики, сердцебиения, может развиваться коллапс, нередко отмечаются аллергические реакции в виде кожной сыпи. При щелочной реакции мочи и каловых масс может произойти их окрашивание в красный цвет, о чем следует предупреждать больных. Фенолфталеин не имеет преимуществ перед антрахиноновыми препаратами, его не следует рекомендовать как средство выбора, так как он потенциально токсичен.

чен. Применяется в виде таблеток по 0,05 и 0,1 г 1–3 раза в день.

Бисакодил. По структуре близок к фенолфталеину. Действует в области толстой кишки. Послабляющее действие наступает через несколько часов после приема внутрь и в течение часа при применении в виде ректальных свечей. Драже содержат 0,005 г активного вещества, свечи — 0,01 г. Назначают 1–3 драже или 1 свечу в сутки.

В качестве так называемых *осмотических средств* используют магния сульфат и лактулозу. Магния сульфат назначают в дозе 5–15 г внутрь. Возможно развитие гипермагниемии у больных с нарушенной функцией почек. Лактулозу принимают по 15–30 мл. Возможно развитие боли в животе, диареи.

Реакция на слабительные средства может сильно отличаться у разных людей. Поэтому начинать лечение всегда лучше с меньших доз и добиваться 1–2 оформленных мягких стула в сутки. Применение свечей и клизм особенно полезно в акушерской практике, при подготовке к эндоскопии, хирургическому вмешательству.

Синдром раздраженного кишечника. Эта патология характеризуется периодически рецидивирующей болью в животе различной продолжительности с нарушениями опорожнения толстого кишечника в отсутствие какой-либо органической патологии кишечника. Чаще болеют женщины, причем заболевание начинается в возрасте до 40 лет. Заболевание может начаться после перенесенной острой инфекции кишечника, в связи с хроническим стрессом, влиянием некоторых пищевых факторов, которые могут вызвать диарею. При этом развиваются расстройства моторики кишечника, усиливается восприятие нервных импульсов, возникающих в стенке тонкой и толстой кишки.

Применяются лекарственные средства, действующие на боль и расстройства опорожнения кишечника. Антихолинергические/антиспастические средства назначаются для уменьшения спастических сокращений гладкой мускулатуры кишечника. Это атропин и атропиноподобные препараты белладонны, скополамина, пропантелин бромида, которые в период ухудшения назначаются 3–4 раза в сутки. Однако препятствуют этому появлению сухости во рту, нарушений

зрения, общее беспокойство, бессонница. Могут быть назначены папаверин и мебеверин, которые оказывают антиспастическое действие. Сравнительное исследование различных препаратов вызывает трудности.

Чрезвычайно важным аспектом терапии является установление должного тесного контакта между врачом и больным с проведением адекватной психотерапии с убеждением больного в доброкачественности имеющихся расстройств. При этом следует учесть и обратить внимание больного на важность устранения факторов, ведущих к ухудшению состояния. Большинство больных, особенно при склонности к запору, должны включать в питание достаточное количество продуктов, содержащих волокна. Особенно желательны отруби по 1 столовой ложке 2 раза в день. Следует обращать внимание на переносимость жирной пищи (вздутие живота, запор), углеводов (диарея) и при необходимости корректировать диету. При этом желательны, чтобы больной в течение 2–3 мес. вел дневник, который, возможно, поможет выявить переносимость элементов пищи.

Лекарственная терапия связана в первую очередь с характером имеющихся симптомов. При доминирующей диарее назначают антидиарейные средства, например лоперамид в дозе 2–4 мг (1–2 капсулы), который действует 4–6 ч, снижая моторику кишечника за счет связывания с опиатными рецепторами кишечной стенки. Возможно с этой же целью применение гидроксида алюминия. При преобладающем запоре можно использовать осмотические слабительные, например лактулозу, осторожно титруя дозу во избежание передозировки. Длительное употребление препаратов типа сенны нежелательно из-за вероятности псевдообструкции кишечника. При ведущем проявлении в виде боли в животе применяют антиспастические средства типа папаверина, белладонны. У этих больных при недостаточной эффективности возможно применение антидепрессантов даже в отсутствие явных симптомов депрессии. При этом эффект, по-видимому, достигается за счет влияния на центры боли и на холинергические механизмы. Дозы обычно ниже применяемых при явной депрессии: амитриптилин 10–25 мг на ночь. Таким больным иногда показана гипнотерапия.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Эндокринология интенсивно развивалась в последние годы. Это касается в первую очередь изучения болезней эндокринных органов благодаря внедрению современных методов исследования. Среди них следует отметить возможность определения содержания гормонов в крови и других средах с помощью радиоиммунного анализа и методов визуализации в виде рентгеновской и магнитно-резонансной КТ. Наряду с этим значительно расширились представления о механизмах действия и роли в организме многих факторов, относящихся к гормонам, которые при патологии других органов нередко определяют течение болезни. Постоянно меняются представления о значимости некоторых обменных нарушений, по традиции относящихся к эндокринологической патологии, и место их в современной патологии. Это относится в первую очередь к нарушениям углеводного обмена вплоть до сахарного диабета типа 2, который не только стал одним из наиболее распространенных заболеваний, но и, сочетаясь часто с гипертензией, ожирением, является важнейшим фактором риска, определяющим часто развитие и прогрессирование атеросклероза и катастрофической сердечно-сосудистой патологии.

18.1. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Основные компоненты пищи (белки, жиры и углеводы) удовлетворяют потребность организма в энергии и сохранение структуры клеток и тканей. При этом метаболизм этих компонентов в большой степени интегрирован. Детали этого метаболизма жиров и углеводов, обеспечивающих энергию, достаточно изучены. Целый ряд гормонов в той или иной степени участвует в регуляции этих процессов. Инсулин — гормон поджелудочной железы — играет при этом особую роль. Он стимулирует транспорт глюкозы внутрь клеток, а также метаболические процессы, гликолиз, окисление глюкозы, синтез гликогена в печени, липогенез и, кроме того, обеспечивает синтетические процессы внутри клеток. Инсулин связывается со специфическими рецепторами на поверхности клеток и далее переносится внутрь клеток. Процесс метаболизма начинается с фосфорилирования рецептора специальной киназой. Далее сигнал передается ряду взаимосвязанных белков и ферментов, стимулируя метаболические процессы внутри клеток.

Секреция инсулина β -клетками островков поджелудочной железы стимулируется глюко-

зой, аминокислотами и триглицеридами, а также глюкагоном, другими гастроинтестинальными гормонами и раздражением вагуса. Такие гормоны, как глюкагон, катехоламины, инсулиноподобный фактор роста (соматомедин С), гормон роста и ГКС влияют на те же метаболические процессы, что и инсулин, или обуславливают распад гликогена и липолиз. Контроль метаболизма осуществляется этими мессенджерами и симпатической нервной системой.

В основе сахарного диабета лежит недостаток (абсолютный или относительный) инсулина. Лангерганс в 1869 г. обнаружил два вида клеток в поджелудочной железе — ацинарные и островковые. Через 20 лет функцию последних установили Минковски и Меринг, которые наблюдали развитие сахарного диабета у собак после удаления поджелудочной железы. В 1921 г. канадский хирург Бантинг и студент 4-го курса Бест, работавшие в лаборатории профессора Маклеод в Онтарио, получили экстракт поджелудочной железы телят, который снижал концентрацию глюкозы в крови у собак с сахарным диабетом. Вскоре новый препарат был применен у 14-летнего больного, госпитализированного в больницу с тяжелым обострением сахарного диабета. Уже через короткое время ежедневные инъекции экстракта привели к значительному улучшению состояния больного. В последующем препарат был с успехом использован и у других пациентов, страдавших сахарным диабетом. В 1923 г. открытие инсулина, которое стало большим достижением медицины XX в., было удостоено Нобелевской премии.

Ранее считалось, что сахарный диабет может развиваться в связи с заболеваниями поджелудочной железы, другими болезнями эндокринной системы (патология гипофиза, надпочечников), состояниями, вызванными лекарствами и химическими соединениями. Однако в настоящее время доказано, что сахарный диабет является заболеванием, обусловленным генетической предрасположенностью.

Классификация сахарного диабета ВОЗ (1999)

- А. Сахарный диабет типа 1.
1. Аутоиммунный.
 2. Идиопатический.

- Б. Сахарный диабет типа 2.
- В. Гестационный сахарный диабет.
- Г. Другие типы сахарного диабета.

1. Генетические дефекты функции β -клеток (MODY-1, MODY-2 и др.).
2. Генетические дефекты в действии инсулина (резистентность к инсулину типа А, лепречаунизм, синдром Рабсона—Менденхолла и др.).
3. Болезни экзокринной части поджелудочной железы (панкреатит, травма/панкреатэктомия, неоплазии и др.).
4. Эндокринопатии (акромегалия, синдром Кушинга, глюкагонома и др.).
5. Диабет, индуцированный лекарствами или химикалиями (тиазиды, пентамидин, дилантин, никотиновая кислота и др.).
6. Диабет, индуцированный инфекциями (врожденная краснуха, цитомегаловирус и др.).
7. Необычные формы иммуноопосредованного диабета («Stiff-man»-синдром, наличие антител к рецепторам инсулина и др.).
8. Другие генетические синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом (синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Тернера и др.).

При инсулинзависимом диабете типа 1 (СД-1), встречающемся у молодых лиц (до 35 лет), имеется поражение β -клеток поджелудочной железы, в этиологии которого придают значение аутоиммунным процессам, вирусной инфекции (вирус краснухи), генетическим факторам. Течение заболевания более тяжелое с развитием кетоацидоза при задержке в использовании инсулина.

При инсулиннезависимом диабете типа 2 (СД-2) у более пожилых лиц нередко имеет место ожирение и даже базальная гиперинсулинемия, а в развитии заболевания играет роль изменение чувствительности рецепторов к инсулину в тканях. Течение более легкое, обычно без кетоацидоза. Однако эта патология встречается значительно чаще, чем СД-1, и в большой степени определяет развитие и прогрессирование атеросклероза и тяжелых сердечно-сосудистых состояний (инфаркт миокарда, инсульт) с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, гиперинсулинемия, которая характерна в известной сте-

пени для этого заболевания, придают значение в развитии сопутствующей артериальной гипертензии, которая также является важным фактором риска сердечно-сосудистой патологии.

Терапия при сахарном диабете предусматривает замещение инсулина при его дефиците в организме, усиление его секреции при некоторых формах, в частности при СД-2, устранение метаболических нарушений, а также устранение инсулинорезистентности. Часто диабет удаётся компенсировать применением диеты и увеличением физической нагрузки (особенно при склонности к ожирению). Однако в отсутствие достаточного эффекта приходится назначать инсулин или пероральные противодиабетические препараты.

Контроль эффективности терапии. Условием противодиабетической терапии является контроль ее эффективности. С этой целью широко используют полуколичественные методы определения глюкозурии (по изменению цвета специальных растворов или полосок бумаги) и периодическое измерение содержания глюкозы в крови. Методы контроля глюкозурии дешевы, но они имеют серьезные недостатки. Хотя существует высокая корреляция между концентрацией глюкозы в крови и моче, разброс данных очень велик, поэтому глюкозурия далеко не всегда достоверно отражает гликемию. Уровень глюкозурии зависит от почечного порога для глюкозы (минимальная концентрация глюкозы в крови, при которой она появляется в моче), в свою очередь определяющегося фильтрацией ее в почечных клубочках и реабсорбцией в канальцах. Как правило, почечный порог глюкозурии составляет 175–200 мг% (9,7–11,1 ммоль/л), однако он может изменяться в широких пределах под влиянием различных факторов. Например, у пожилых больных сахарным диабетом почечный порог иногда достигает 300 мг% (16,6 ммоль/л); при этом глюкозурия отсутствует даже при высоком уровне глюкозы в крови. У детей же, наоборот, почечный порог нередко очень низкий. В связи с этим перед началом лечения целесообразно определять индивидуальный почечный порог глюкозурии (уровень гликемии, при котором в моче содержится следовое количество глюкозы). Лабораторно концентрацию глюкозы

в крови в амбулаторных условиях определяют обычно не чаще 1 раза в 1–2 нед.; в определенных ситуациях интервал между исследованиями может оказаться еще большим. При необходимости более строгого контроля, в частности при обострении заболевания, больных приходится госпитализировать. При стабильном течении сахарного диабета (в основном, СД-2) такой подход вполне приемлем, однако он явно неадекватен для больных СД-1, особенно если требуется более полная компенсация заболевания (например, у детей, беременных женщин и т. п.).

Более надежным методом контроля эффективности противодиабетической терапии является самостоятельное определение уровня глюкозы в крови. С этой целью используют глюкометры с тест-полосками, меняющими цвет при нанесении на них капли крови, полученной с помощью иглы от инсулинового шприца, специального скарификатора или автоматического устройства. В последнем случае укол становится практически безболезненным. Во время подбора дозы инсулина уровень глюкозы в крови измеряют до 7–9 раз в сутки (до и после приема пищи и в ночное время). После стабилизации состояния число определений снижают. При проведении интенсивной инсулинотерапии, направленной на достижение практически полной компенсации сахарного диабета, целесообразно определять уровень глюкозы в крови 4 раза в день (до еды и перед сном) несколько раз в неделю, в ночное время 1 раз в неделю и 7–9 раз в сутки, по крайней мере, 1 раз в месяц.

Важным показателем, характеризующим степень компенсации сахарного диабета, является содержание в крови гликозилированного гемоглобина (HbA1c), образующегося при взаимодействии глюкозы и гемоглобина. Процесс гликозилирования различных белков (альбумина, гемоглобина, коллагена и др.) идет тем активнее, чем выше уровень глюкозы в крови. В норме содержание HbA1c в крови составляет 5–9% общего уровня гемоглобина, а при декомпенсации сахарного диабета достигает 20%. В отличие от гликемии и глюкозурии содержание HbA1c — интегральный показатель, который позволяет оценить эффективность инсулинотерапии на протяжении предшествующих 6–8 нед. Этот срок

соответствует периоду полужизни эритроцитов, в течение которого происходит взаимодействие гемоглобина и глюкозы. У больных СД-1 содержание HbA_{1c} следует контролировать каждые 2–3 мес., а при СД-2 — обычно реже (1–2 раза в год).

Критерии компенсации для больных, получающих и не получающих инсулин, отличаются. При терапии пероральными препаратами уровень сахара в крови натощак должен быть менее 6,6 ммоль/л, а после еды — менее 8,8 ммоль/л, в моче не должно быть сахара и кетоновых тел. На фоне инсулинотерапии уровень сахара крови должен быть натощак менее 7,7 ммоль/л, а после еды менее 9,9 ммоль/л, в суточной моче не более 5,5 ммоль/л. Уровень холестерина и триглицеридов не должен в любом случае превышать 6,5 и 1,7 ммоль/л соответственно. Однако по достижении компенсации любого типа заболевания необходимо стремиться к нормальным показателям гликемии, т. е. 5,5 ммоль/л натощак и 7,7 ммоль/л после еды.

Инсулин — полипептид, состоящий из двух цепей с разным количеством аминокислотных остатков (цепь α — 21 и цепь β — 30). Полипептидные цепи соединены между собой двумя дисульфидными связями. В настоящее время наибольшее практическое распространение получили аналоги инсулина, которые синтезированы с помощью методов генной инженерии и не обладают антигенными свойствами.

Действие инсулина зависит от рецепторов на поверхности клеток-мишеней, которые его связывают. Затем инсулин проникает внутрь клеток. Чувствительность тканей к инсулину зависит от количества таких рецепторов. При некоторых видах сахарного диабета (в частности, при ожирении) имеется устойчивость к лечению инсулином именно из-за малого количества рецепторов, тогда как секреция инсулина сохранена или даже повышена.

Механизм действия инсулина внутри клетки связан с активацией цАМФ. Инсулин влияет также на цитоплазматическую мембрану, увеличивая поглощение и использование глюкозы мышцами и жировой тканью (с увеличением отложения жира). В конечном счете его эффект сводится к снижению содержания глю-

козы в крови благодаря ее активному поглощению тканями и уменьшению распада гликогена в печени. При содержании сахара в крови менее 10 ммоль/л (или 180 мг%) прекращаются глюкозурия и явления осмотического диуреза, т. е. полиурия. Наряду с улучшением утилизации глюкозы под влиянием инсулина усиливается поглощение клетками аминокислот и калия и синтез белка. При диабете с дефицитом инсулина больные чаще обезвожены, за счет распада жиров имеется кетоацидоз. Показанием к терапии инсулином является СД-1, а также некоторые формы СД-2.

Уровень эндогенного инсулина в крови колеблется в течение дня, максимально повышаясь после еды. Инсулин применяется парентерально. Попадая в кровь, он в дальнейшем инактивируется в печени. Около 10% его выводится с мочой. $T_{1/2}$ инсулина составляет 10 мин. Это создает трудности при восполнении недостаточности секреции инсулина и требует создания пролонгированных препаратов, которые вводятся только под кожу или внутримышечно.

Недостатками первых препаратов инсулина были короткая продолжительность действия и высокая частота аллергических реакций, связанных с недостаточной очисткой от примесей. Кристаллизация позволила повысить чистоту растворимого инсулина и сделала его пригодным для получения различных модификаций. Вскоре были созданы препараты, обладающие большей продолжительностью действия, — протамин-цинк-инсулин, а позднее НПХ-инсулин (нейтральный протамин Хагедорна), или изофан-инсулин. Учитывая возможные антигенные свойства протамина, были разработаны также инсулины ленте, содержащие в различных количествах цинк, который контролирует длительность действия инсулина.

Параллельно шло изучение существующих препаратов инсулина и причин аллергических осложнений. Было установлено, что основную роль в их развитии играет проинсулин, содержание которого в препаратах, получаемых методом кристаллизации, достигало 10–15%. Кроме того, в коммерческих препаратах инсулина были обнаружены и другие примеси (соматостатин, глюкагон, панкреатический полипептид), которые

снижали эффективность лечения. Только в 1970-х годах с помощью хроматографических методов удалось получить высокоочищенные монопиковые инсулины, на хроматограмме которых регистрировался только один пик, соответствующий инсулину. Содержание примесей в них не превышало 20 частей на миллион. В современных монокомпонентных инсулинах оно составляет всего 1–3 части на миллион.

На протяжении 60 лет для лечения сахарного диабета применяли говяжий и свиной инсулины, которые по составу несколько отличаются от человеческого (на 3 и 1 аминокислоты соответственно). В 1960 г. был установлен аминокислотный состав гормона человека и вскоре осуществлен его синтез в лабораторных условиях. Однако потребовалось еще 20 лет для того, чтобы наладить промышленное производство человеческого инсулина. Первоначально его получали полусинтетическим методом путем замены одной аминокислоты свиного инсулина.

В настоящее время для производства человеческого инсулина используют генно-инженерный метод. При этом ген, ответственный за синтез инсулина, встраивается в ДНК непатогенного штамма кишечной палочки или дрожжей, которые начинают вырабатывать в больших количествах инсулин. Преимуществом синтетического человеческого инсулина является полная идентичность естественному гормону человека, поэтому он не обладает иммуногенными свойствами. Человеческий инсулин считают наиболее эффективным средством лечения СД-1, в связи с чем в ряде стран к настоящему времени полностью или практически полностью отказались от применения инсулинов животного происхождения. Однако, как уже было сказано, наиболее применяемыми в настоящее время являются аналоги инсулина. Они могут оказывать ультракороткое или, наоборот, очень длительное действие либо обладают другими особенностями. В частности, для них характерно отсутствие пиков действия, что снижает риск развития гипогликемии.

Важным шагом вперед в совершенствовании инсулинотерапии стало создание шприц-ручек (НовоПен, ФлексПен и др.), которые позволяют делать инъекции инсулина в любых условиях и без предварительной подготовки. Благодаря

наличию специальных игл уколы практически безболезненны. Инсулин для шприц-ручек выпускается в баллончиках — пенфиллах, содержащих 1,5 или 3 мл препарата. В настоящее время существуют и одноразовые шприц-ручки, рассчитанные на одну или несколько инъекций инсулинов, для которых нет необходимости отдельного приобретения картриджей с препаратом (ФлексПен).

Следует отметить, что все большее внимание привлекают безыгольные инъекторы инсулина (например, Меди-Джектор), которые основаны на создании тонкой струи препарата под высоким давлением, что не требует применения игл и, соответственно, сопровождается меньше травматизацией и болезненностью при проведении инъекций.

Современные препараты инсулина разделяют на группы в зависимости от происхождения и длительности действия.

Таблица 18.1

Классификация препаратов инсулина и его аналогов

Инсулины и их аналоги короткого действия	Человеческие (Хумулин Регуляр, Актрапид НМ и др.). Свиные (Инсулин Максирапид ВО-С, Левулин Р и др.). Аналоги (Хумалог, Новорапид Пенфилл и др.)
Инсулины и их аналоги средней продолжительности действия	Человеческие (Хумулин НПХ, Инсуман Базал ГТ, Протафан НМ и др.). Свиные (Инсулин Лт ВО-С, Левулин Л и др.)
Инсулины и их аналоги средней продолжительности действия в комбинации с инсулинами короткого действия	Человеческие (Хумулин М3, Микстард 30 НМ и др.). Аналоги (Новомикс 30 Пенфилл)
Инсулины и их аналоги длительного действия	Аналоги (Ланугс, Лантус Оптисет, Левемир ФлексПен)

Наиболее распространенной схемой инсулинотерапии является двукратное введение смеси простого инсулина и инсулина средней длительности действия перед завтраком и ужином. Утренняя доза обычно составляет $\frac{2}{3}$ суточной. Если в ночное время гипергликемия сохраняется, НПХ или инсулин ленте вводят не перед ужином одновременно с простым инсулином, а на

ночь. В последние годы получили распространение схемы интенсивной инсулинотерапии, позволяющей добиться более полной компенсации сахарного диабета. В этом случае больному 1 или 2 раза в день (перед завтраком и ужином) вводят препарат длительного действия (ультраленте), обеспечивающий базальную потребность в инсулине, а перед каждым приемом пищи — простой инсулин. Очень хорошие результаты дает и непрерывное подкожное введение инсулина с помощью портативных насосов, которые обеспечивают постоянное поступление (с интервалом несколько минут) небольшого количества быстро всасывающегося инсулина в подкожное пространство. За 30 мин до приема пищи с помощью того же насоса больной дополнительно вводит болюс инсулина, доза которого определяется в зависимости от концентрации глюкозы в крови и предполагаемого объема пищи. Недостатками этого метода лечения являются достаточно высокая стоимость, возможность технических неполадок, ведущих к нарушению поступления инсулина, и неудобства для пациента. Перспективным методом лечения тяжелого СД-1 считают трансплантацию поджелудочной железы или островковых клеток. Подобные операции уже проводятся в клинических условиях.

Как уже было сказано, основным путем введения инсулина остается подкожный. Однако в настоящее время есть обнадеживающие данные исследований применения ингаляционных инсулинов. Первая попытка разработки ингаляционной лекарственной формы инсулина была предпринята еще в 1925 г. Начиная с 1971 г., в нескольких исследованиях удалось продемонстрировать, что разовая доза инсулина, вводимая в виде аэрозоля, хорошо переносится, причем 10–30% ингаляционно введенного инсулина поступают в системный кровоток. В целях достижения максимальной эффективности и воспроизводимости гипогликемического действия при внутрилегочном введении совсем недавно была разработана новая лекарственная форма рекомбинантного человеческого инсулина в виде сухого порошка и ингаляционная система для его аэрозольного применения.

Для оценки эффективности и безопасности ингаляционного инсулина в США было пред-

принято рандомизированное клиническое испытание, в котором приняло участие 73 пациента с СД-1. Больные, вошедшие в экспериментальную группу, перед приемом стандартизированной пищи в течение 12 нед. получали инсулин в виде ингаляций. Предназначенный для внутрилегочного введения инсулин был упакован в индивидуальные блистеры по 1 или 3 мг с 5 мг порошка, состоящего из маннитола, глицина и натрия цитрата. 1 мг ингаляционного инсулина был эквивалентен 3 ЕД инсулина для подкожного введения. Помимо ингаляций инсулина (в среднем 12,2 мг в день) пациенты экспериментальной группы получали 1 подкожную инъекцию пролонгированного инсулина перед сном. Пациенты контрольной группы получали обычную инсулинотерапию в виде 2 или 3 подкожных предпрандиальных подкожных инъекций.

В ходе исследования всем его участникам ежедневно 4 раза проводили мониторинг уровня глюкозы. Ежедневно проводилась коррекция дозы инсулина для поддержания предпрандиального уровня глюкозы в крови в пределах 5,6–8,9 ммоль/л. Главным оценочным критерием результатов лечения являлось изменение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) к моменту окончания лечения. Оценивались также уровень глюкозы натощак и ее постпрандиальная реакция, частота и тяжесть эпизодов гипогликемии, состояние функции легких и удовлетворенность пациентов лечением.

Исследование продемонстрировало отсутствие существенных различий в динамике HbA_{1c} между группами (0,2%). Изменения концентраций глюкозы натощак и после еды, характер гипогликемических эпизодов также не позволили установить различий между группами. Ингаляционный инсулин хорошо переносился пациентами и не оказывал влияния на легочную функцию, оцененную различными методами. Большинство пациентов, получавших ингаляционный инсулин (82%), отдавали ему предпочтение и изъявляли желание продолжать лечение с применением этого метода.

Часто развитие диабета связано не с недостаточной секрецией инсулина, а с нарушением функции его рецепторов, что может потребовать

значительно большей суточной дозы инсулина, чем 30–40 ЕД. При необходимости введения более 100 ЕД инсулина в сутки диабет считается резистентным к лечению. Это может быть иногда связано с выработкой антител к инсулину.

Техника рекомбинантной ДНК позволяет модифицировать последовательность аминокислот в молекуле инсулина и получать его аналоги. Так, синтезирован аналог инсулина, в котором в цепи В лизин и пролин в позициях 28 и 29 поменяли свои места. В клинических испытаниях этот аналог лиз-про-инсулин характеризовался быстрым всасыванием после инъекции и уменьшал степень повышения глюкозы в крови после еды. Данные инсулины уже нашли широкое применение в клинической практике.

Влияние диабета и экзогенного инсулина на фармакокинетику препаратов. При декомпенсации СД-1 с нейропатией уменьшается всасывание ампициллина и толазамида. Возможно нарушение биотрансформации ряда лекарств в печени. Так, снижалась конверсия фенацетина и парацетамола и их последующая конъюгация. При этом метаболизм этих лекарств нормализовался с компенсацией диабета. Декомпенсация сахарного диабета сопровождается снижением количества альбуминов, повышением свободных жирных кислот и гликозилированием белков плазмы, что может объяснить снижение связывания белков с лекарствами, включая диазепам, варфарин, лидокаин, на 20–40% и иметь клиническое значение. Выделение почками при диабете пенициллина, карбенициллина может быть усилено, что может потребовать введения их большей дозы. Изменения кинетики лекарств на более поздней стадии могут быть связаны с нарушением функции почек.

Антагонисты инсулина. Это синальбумин, представляющий собой β -цепь инсулина, связанную с альбумином, который блокирует действие инсулина на транспорт глюкозы в клетки. Ряд гормонов и других биологически активных веществ могут изменить чувствительность к инсулину и вызвать тенденцию к гипогликемии. К ним относятся, прежде всего, глюкагон, адреналин, ГКС.

Глюкагон является полипептидным гормоном, синтезируемым α -клетками поджелудоч-

ной железы. Секретируется он при гипогликемии в физиологических условиях и способствует распаду гликогена печени с выделением в кровь глюкозы, что может использоваться в клинике при передозировке инсулина. Глюкагон оказывает инотропное действие на сердце и применяется при снижении сердечного выброса, а также при передозировке β -адреноблокаторов.

Адреналин — гормон мозгового вещества надпочечников, повышает гликемию, вызывает распад гликогена. Также вводится при гипогликемии, связанной с применением инсулина. Глюкозурия и симптомы диабета могут наблюдаться при феохромоцитоме.

Эндогенные (например, при синдроме Кушинга) и экзогенные ГКС усиливают глюконеогенез и уменьшают поглощение глюкозы тканями, в результате чего возникает гипергликемия и нередко резистентность к инсулину. Нарушения углеводного обмена с тенденцией к гипергликемии могут вызывать контрацептивы (гестагены), принимаемые внутрь, гормон роста, тиреоидные гормоны.

Нежелательные явления при использовании инсулина связаны с развитием гипогликемии при его передозировке. Способствуют развитию гипогликемии также недостаточное питание, чрезмерные физические нагрузки, прием алкоголя. Существенное снижение содержания сахара в крови может привести к нарушению деятельности мозга, судорогам, коме и даже смерти. Гипогликемическую кому нередко приходится дифференцировать от гипергликемической, связанной с кетоацидозом, т. е. с недостатком инсулина. При затруднении решить этот вопрос и невозможности быстро определить концентрацию сахара в крови больному следует ввести внутривенно глюкозу. При кратковременной гипогликемии больной должен прийти в сознание. Гипогликемия может проявляться нарушениями сна и головной болью по утрам.

Липодистрофия и липоатрофия в местах повторных инъекций инсулина образуются нередко и, в сущности, безвредны, но не рекомендуется вводить инсулин несколько раз подряд в одно и то же место.

Аллергические реакции на инсулин возникают редко, обычно в виде зуда, красных пятен.

В этих случаях лучше использовать препарат более высокой степени очистки.

Профилактика и лечение гипогликемии.

Профилактика гипогликемии состоит в должном инструктаже больного диабетом, который должен знать о необходимости приема пищи в пределах получаса после инъекции инсулина. Кроме того, ему следует иметь при себе несколько кусочков сахара, которые необходимо съесть при первых признаках гипогликемии. Больной, получающий инсулин, должен иметь при себе специальную карточку, в которой сообщается о его заболевании сахарным диабетом и указано количество вводимого инсулина.

При легкой гипогликемии лечение состоит в приеме сахара или любого сладкого газированного напитка (наличие газа ускоряет процесс всасывания глюкозы в ротовой полости) внутрь. При среднетяжелой или тяжелой форме — внутривенное введение 25–30 г (до 80 мл 40% раствора) глюкозы в виде раствора. Пациентам без сознания нельзя пытаться вводиться раствор глюкозы внутрь. При тяжелой и среднетяжелой формах необходимо параллельное внутримышечное введение глюкагона. Обычно эффект наступает быстро. При его отсутствии в течение 30 мин следует подозревать отек мозга. В этом случае вводят дексаметазон и маннитол внутривенно. Иногда гипогликемия проявляется неупорядоченным поведением, что может вызвать подозрение о психозе. В подобных случаях наличие карточки больного диабетом приобретает особое значение.

Пероральные гипогликемические средства. Для лечения гипергликемии применяется несколько групп пероральных гипогликемических средств, классификация которых приведена в табл. 18.2.

В начале 1940-х годов французскими учеными было отмечено, что сульфаниламиды снижают уровень глюкозы в крови. Дальнейшие исследования привели к созданию производных сульфаниламочевины — пероральных противодиабетических средств, которые широко используют для лечения СД-2. Первым препаратом этой группы был карбутамид, однако он недолго применялся в клинической практике из-за выраженного подавляющего действия на костный мозг. Позднее

были разработаны менее токсичные препараты (толбутамид, хлорпропамид, ацетоксамид). В конце 1960-х годов появились препараты II поколения (глибенкламид, гликлазид и др.), которые оказывают более мощное гипогликемическое действие и применяются в значительно меньшей дозе. Преимуществом современных производных сульфаниламочевины является также длительность действия, которое продолжается 12–24 ч, что позволяет назначать их 1–2 раза в сутки. Следует отметить, что хлорпропамид действует в течение 24 ч. Некоторые препараты II поколения обладают другими особенностями. Например, гликлазид оказывает антиагрегантное действие и, по мнению ряда исследователей, тормозит развитие диабетической ретинопатии.

Таблица 18.2

Классификация пероральных гипогликемических средств

I. Бигуаниды	Метформин (гликомет, сиофор)
II. Сульфаниламиды, производные мочевины	Глибенкламид (манинил) Глипизид (глинез, минидиаб) Гликлазид (диабетон, реклид) Глимепирид (амарил)
III. Глиниды	Репаглинид (новонорм) Натеглинид (старликс)
IV. Комбинация пероральных гипогликемических препаратов	Метформин и сульфаниламиды (глибомет) Метформин и розиглитазон (авандамет)
V. Тиазолидиндионы	Розиглитазон (роглит) Пиоглитазон (пиоглар, пиоз)

Гипогликемическое действие сульфаниламидов объясняют увеличением секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и чувствительности к нему периферических тканей. Полагают, что они связываются со специальными рецепторами на клеточных мембранах и ингибируют АТФ-чувствительные калиевые каналы, вызывая деполяризацию оболочки, что приводит к открытию кальциевых каналов, накоплению кальция внутри клеток и стимуляции секреции инсулина.

Бигуаниды уменьшают всасывание углеводов и усиливают поглощение их периферическими тканями, повышают чувствительность клеток к инсулину, усиливают действие инсулина в мышцах и печени с поглощением глюкозы.

Бигуаниды увеличивают поглощение глюкозы мышцами и анаэробный гликолиз, тормозят неоглюкогеноз, нарушают всасывание в тонкой кишке глюкозы, аминокислот, желчных кислот и др. У здоровых лиц бигуаниды (в отличие от сульфанилмочевины) не вызывают гипогликемии. Могут применяться для устранения явлений инсулинорезистентности.

Препараты сульфанилмочевины и бигуаниды можно комбинировать, они хорошо всасываются при приеме внутрь.

Препараты сульфанилмочевины. Могут быть подразделены на препараты длительного действия (прием 1 раз в сутки): гликлазид пролонгированного действия (диабетон МВ), глимепирид (амарил), а также препараты средней продолжительности действия (прием 2 раза в сутки): глибенкламид (манинил), гликлазид (диабетон), гликвидон (глюренорм), глипизид (глибенез).

Глибенкламид (манинил). При $T_{1/2}$, равном 10–15 ч, имеется возможность его однократного приема. Препарат выпускают в таблетках по 5 мг. Суточная доза 5–15 мг достигается постепенно. Препарат тормозит агрегацию тромбоцитов.

К препаратам сульфанилмочевины II поколения (помимо глибенкламида) относятся также гликлазид (диамикрон, диабетон) в суточной дозе 0,04–0,16 г, гликвидон (глюренорм) в суточной дозе 0,015–0,120 г, глипизид (глибинец, минидиаб) в суточной дозе 0,005–0,030 г.

Производные сульфанилмочевины применяют только для лечения СД-2. При СД-1, а также беременности, кормлении грудью препараты этой группы противопоказаны. Пероральная терапия позволяет добиться адекватного снижения уровня глюкозы в крови в 50–80 % случаев, однако при продолжении лечения у 5–10 % больных эффект исчезает. Причиной вторичной неэффективности производных сульфанилмочевины обычно оказывается прогрессирующее поражение β -клеток поджелудочной железы, поэтому таким больным приходится назначать препараты инсулина. В ряде исследований была изучена эффективность комбинированной терапии производными сульфанилмочевины и инсулином. Такая комбинация позволяла снизить суточную дозу инсулина и свести к минимуму число необходимых инъекций, однако недо-

статками ее являются более высокая стоимость и риск нежелательных явлений.

Побочные действия. Производные сульфанилмочевины достаточно редко вызывают НЛР. Частота их составляет около 4 % при использовании препаратов I поколения и, возможно, несколько ниже при лечении препаратами II поколения. НЛР производных сульфанилмочевины включают гипогликемические реакции (особенно у пожилых лиц, принимающих длительно действующие препараты), диспептические нарушения, холестатическую желтуху и др.

Бигуаниды

Метформин (сиофор) принимают вместе с едой в дозе 1,5–3 г/сут в 2–3 приема. При этом неизбежны нерезко выраженные диспептические явления, включая и металлический вкус во рту. $T_{1/2}$ составляет 2 ч. Метформин выводится в основном почками. При длительном лечении этим препаратом может возникнуть дефицит витамина B_{12} . Назначают метформин в комбинации с сульфанилмочевинной при ее недостаточной эффективности. При лечении бигуанидами может возникнуть легкая кетонурия, которая проходит с уменьшением дозы препарата.

Побочные действия. Гипогликемия может возникать при лечении как препаратами сульфанилмочевины, так и бигуанидами. Их нежелательно назначать при поражении почек и печени из-за риска развития ацидоза, а также больным с тяжелой патологией сердца, дыхательной системы, а также лицам пожилого возраста (старше 60 лет).

Глиниды. Механизм действия глинидов связан с блокадой АТФ-зависимых калиевых каналов в мембранах функционально активных β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, вызывает их деполяризацию и открытие кальциевых каналов, индуцируя секрецию инсулина. Применяются при СД-2. Возможно комбинированное лечение с метформином (при неэффективности диеты и физических упражнений либо монотерапии репаглинидом или метформином).

Репаглинид (новонорм) применяется внутрь за 15–30 мин до еды обычно 3 раза в сутки перед основными приемами пищи. Дозу подбирают

индивидуально. Начальная доза — 0,5 мг. Повышение дозы проводят не ранее чем через 1–2 нед. после начала лечения, ориентируясь на уровень гликемии. Максимальная разовая доза 4 мг, суточная — 16 мг. Если пациент принимал другое пероральное гипогликемическое средство или уровень HbA1c $\geq 8\%$, рекомендуемая начальная доза — 1 мг.

Побочные действия: гипогликемия, нарушение остроты зрения, диспепсия, транзиторное повышение активности печеночных ферментов, аллергические реакции. С осторожностью применяют у больных с нарушением функции печени или почек, ослабленных больных и перед предстоящим обширным оперативным вмешательством. β -адреноблокаторы, хлорамфеникол, непрямые антикоагулянты (производные кумарина), НПВС, пробенецид, салицилаты, ингибиторы MAO, сульфаниламиды, алкоголь, анаболические стероиды усиливают эффект; блокаторы кальциевых каналов, ГКС, диуретики (особенно тиазидные), изониазид, ниацин, пероральные контрацептивы, фенотиазины, фенитоин, симпатомиметики, тиреоидные гормоны — ослабляют.

Натеглинид (старликс) в качестве монотерапии применяется по 120 мг 3 раза в день (перед завтраком, обедом и ужином). Разовую дозу можно увеличить до 180 мг. Пациентам, получающим монотерапию натеглинидом и нуждающимся в присоединении другого сахароснижающего препарата, дополнительно может быть назначен метформин, и наоборот.

Побочные действия: гипогликемия, редко — повышение активности печеночных ферментов в крови; реакции гиперчувствительности (сыпь, зуд, крапивница), боль в животе, диспепсия, диарея, головная боль, инфекции дыхательных путей. Следует иметь в виду, что натеглинид в значительной степени метаболизируется изоферментами цитохрома P450 — CYP2C9 (70%) и CYP3A4 (30%). При совместном назначении с варфарином, диклофенаком, троглитазоном и дигоксином коррекции доз не требуется. Не было выявлено клинически значимых взаимодействий с другими пероральными противодиабетическими препаратами, такими как метформин и глибенкламид. Сахароснижающий

эффект может усиливаться при одновременном назначении с НПВС, салицилатами, ингибиторами MAO, неселективными β -адреноблокаторами и может быть ослаблен при одновременном назначении тиазидных диуретиков, ГКС, симпатомиметиков, препаратов тиреоидных гормонов.

Лечение сахарного диабета. При сахарном диабете легкой и средней тяжести вначале необходимо соблюдение диеты, а при недостаточной эффективности этой меры — применение гипогликемических препаратов или инсулина. При этом важно поддерживать уровень сахара в крови в нормальных пределах в течение суток и предупреждать осложнения, включая и кетоацидоз.

Больные диабетом должны инструктироваться о важности соблюдения диеты с ограничением углеводов (100–300 г/сут), знать, какие продукты богаты сахаром. Количество жиров и белков в пище определяется массой тела больного. Дневной рацион делят на пять приемов (три основных и два промежуточных). Переедания и голодания необходимо избегать. Важно регулярно контролировать содержание сахара в крови и моче, что в настоящее время могут выполнять сами больные. Мочу на сахар исследуют утром натощак, до обеда и перед сном. В результате приема некоторых других лекарств показатели гликемии могут быть завышены или занижены. К таким ЛС относятся аскорбиновая кислота, декстран, тетрациклин, неграм, метилдопа, меркаптопурин, гидралазин.

При серьезных инфекционных заболеваниях потребность организма в инсулине повышается, поэтому необходимо увеличение его дозы. Реакция больных на пероральные гипогликемические препараты также варьирует.

Пожилым больным с ожирением обычно не требуется лечение инсулином, который в избыточном количестве циркулирует в их крови. Именно у них важно добиться снижения массы тела. Однако следует помнить, что применения, например, бигуанидов у пожилых пациентов (старше 60 лет) следует избегать. Молодые больные с дефицитом массы тела или ее быстрым снижением обычно нуждаются в инсулине, без которого нередко прогрессирует кетоацидоз. Именно у этих больных назначение инсулина

приводит к быстрому и выраженному улучшению: устраняется гипергликемия и кетоацидоз, предотвращается кома.

При впервые выявленной глюкозурии наряду с соблюдением диеты лучше всего назначить один из современных препаратов сульфанилмочевины. Эффективность лечения пероральными гликемическими препаратами снижается со временем. При успешном контроле течения диабета этими средствами на протяжении 6 мес. возможна попытка не только снижения дозы, но и отмены препарата.

Возможен перевод больных с терапии инсулином на препараты сульфанилмочевины, при этом необходимо тщательное динамическое обследование больного. Ниже приводится схема ведения больных диабетом в зависимости от массы тела (Н. Т. Старкова) (рис. 18.1).

Лечение инсулином показано при диабетическом ацидозе, снижении массы тела больного диабетом, недостаточном эффекте диеты и терапии препаратами сульфанилмочевины.

В более легких случаях рекомендуют начинать лечение с введения инсулина ленте в дозе 10–20 ЕД, увеличивая ее на 2–4 ЕД через день

под контролем сахара крови и мочи. В более тяжелых случаях — инъекции инсулина 2–3 раза в сутки с последующим частичным переходом на пролонгированные препараты. Если общая доза инсулина превышает 50 ЕД, то необходимо, как правило, две инъекции. Достаточный контроль за течением диабета позволяет уменьшить склонность к развитию кетоацидоза, инфекционных процессов, поражения глаз и сосудистых расстройств.

На течение диабета, а также потребность в инсулине влияют инфекции, хирургические операции, у женщин — менструации, беременность. Во время родов необходимо более частое введение инсулина при увеличении количества принимаемых углеводов. При беременности глюкозурия возникает при более низком уровне сахара в крови, поэтому важен регулярный контроль гликемии. Прием пероральных гипогликемических средств во время беременности нежелателен для плода, в связи с чем целесообразен переход на инсулин.

Ряд медикаментов влияет на уровень гликемии и на течение диабета. Так, β -адреноблокаторы нарушают связанный с симпатической активностью гликогенолиз в печени, поэтому

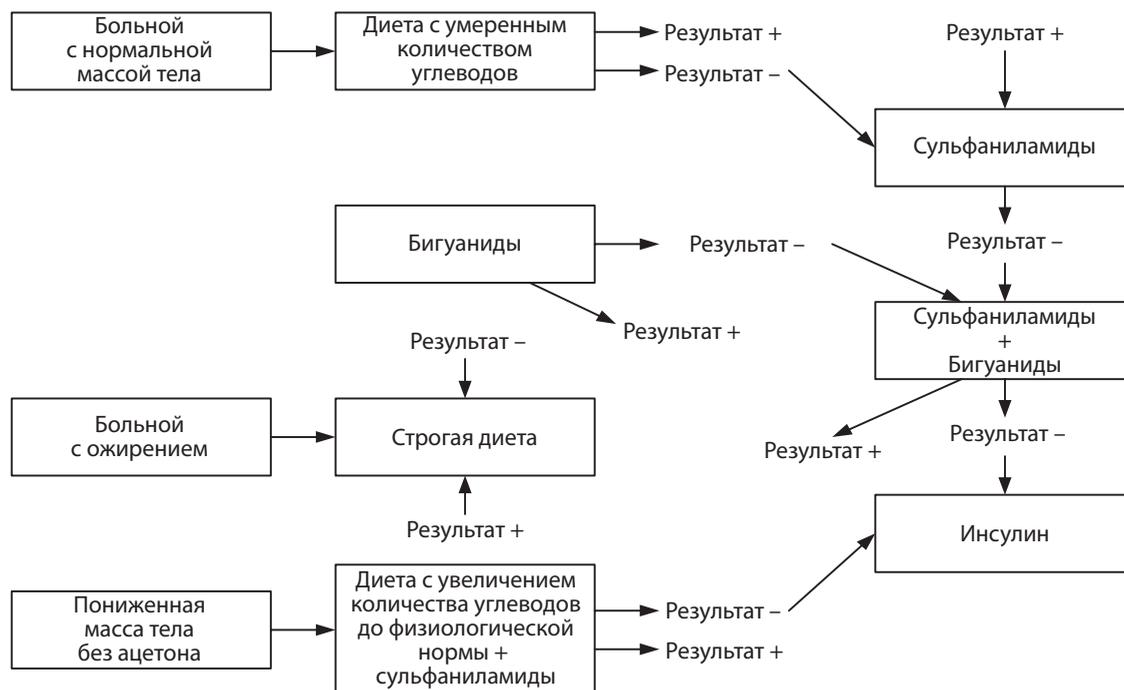


Рис. 18.1. Схема ведения больных сахарным диабетом в зависимости от массы тела (по Н. Т. Старковой)

при введении инсулина гипогликемия может быть более выраженной. При лечении инсулином желательно назначать кардиоселективные β -адреноблокаторы.

Действие препаратов сульфаниламидов усиливается при введении антибактериальных сульфаниламидов. Гипогликемический эффект дает также ацетилсалициловая кислота в больших дозах.

Наряду с этим следует помнить, что ряд лекарств оказывает диабетогенное действие. К ним относятся тиазидные диуретики, которые вызывают нарушение толерантности глюкозы при длительном введении (30% случаев). Эти нарушения могут быть скорректированы введением препаратов сульфаниламидов. Диабетогенное действие оказывают также ГКС и пероральные гормональные контрацептивы.

Лечение диабетического кетоацидоза (ДК). Лечебные мероприятия при выведении больного из ДК должны быть направлены на регидратацию организма, нормализацию КОС, восполнение потерянных электролитов и лечение сопутствующего заболевания.

Регидратация начинается немедленно после установления диагноза. В течение 1-го часа лечения внутривенно капельно вводится 1 л 0,9% раствора натрия хлорида. При наличии у пациента признаков гиповолемического шока в течение следующего часа 0,9% раствор натрия хлорида вводится в том же объеме. В остальных случаях в течение 2-го и 3-го часа лечения объем вводимого 0,9% раствора натрия хлорида составляет 500 мл/ч. При выраженной гипернатриемии изотонический раствор натрия хлорида заменяется на гипотонический. Начиная с 4-го часа лечения, объем вводимой жидкости уменьшают в среднем до 300 мл/ч (200–400 мл/ч под контролем центрального венозного давления). При снижении гликемии до уровня 14 ммоль/л раствор натрия хлорида заменяется на 10% раствор глюкозы в количестве 150–250 мл/ч. Регидратация продолжается до полного восстановления сознания и способности самостоятельно пить, ликвидации тошноты и рвоты, снижения гликемии, нормализации КОС и АД.

Инсулинотерапия. При ДК, как и при любых других острых состояниях при сахарном диабете,

используется исключительно инсулин короткого действия. Оптимальным считается внутривенное капельное введение инсулина с помощью дозатора в количестве 0,1 ЕД/кг фактической массы тела в час. При снижении гликемии до уровня 14 ммоль/л доза вводимого инсулина снижается в 2 раза и составляет 0,05 ЕД/кг фактической массы тела в час. Целевой уровень гликемии при лечении ДК составляет 9–11 ммоль/л. Скорость снижения гликемии на фоне терапии во избежание отека мозга и гипогликемии не должна превышать 2 ммоль/л/ч.

Назначение инсулина при ДК подавляет кетогенез, постепенно ликвидирует ацидоз и нормализует КОС. Вопрос о целесообразности назначения гидрокарбоната натрия следует рассматривать не ранее чем через час от начала терапии и только в случае $\text{pH} < 7,35$. При отсутствии возможности исследовать КОС не реже 1 раза в 2 ч гидрокарбонат натрия не вводится.

Необходимо поддерживать уровень калия в пределах 4–5 ммоль/л, что обеспечивается мониторингом калиемии не реже 1 раза в 2 ч. В том случае, если уровень калия в крови менее 3,3 ммоль/л, необходимо ежечасное введение раствора калия хлорида в объеме, обеспечивающем поступление 3 г/ч. При достижении уровня калия 3,3–5,0 ммоль/л следует вводить калия хлорид в объеме 1,5–2 г/ч.

При гиперосмолярной диабетической коме с выраженной дегидратацией и высокой гипергликемией (более 30 ммоль/л, или 600 мг%, и даже до 1000 мг% и более) без кетоацидоза вводят гипотонический раствор натрия хлорида с небольшим количеством инсулина.

Гликомодуляция в лечении сахарного диабета. Целью лечения сахарного диабета является поддержание гликемии на физиологическом уровне, а также предупреждение поздних осложнений сахарного диабета и снижение риска развития атеросклероза.

У большинства больных сахарным диабетом концентрация глюкозы в плазме периодически повышается до патологических значений, особенно после еды. Повторное повышение уровня глюкозы приводит к увеличению кумулятивного эффекта гипергликемии, которая определяет развитие поздних диабетических осложнений.

Новым подходом к лечению сахарного диабета является гликомодуляция (т. е. сглаживание колебаний гликемии) путем использования ЛС, нарушающих переваривание и всасывание углеводов в тонкой кишке и снижающих постпрандиальную гипергликемию.

Интенсивная противодиабетическая терапия и снижение средней гликемии при СД-1 уменьшает риск осложнений. При интенсивном лечении повышается риск эпизодов гипогликемии. Очень важно искать пути улучшения контроля гликемии у больных сахарным диабетом и одновременно свести к минимуму риск возможных нежелательных явлений.

Для предупреждения эпизодов постпрандиальной гипергликемии используют ингибиторы α -гликозидазы, которые замедляют переваривание и всасывание углеводов и тем самым снижают уровень глюкозы в крови и риск развития осложнений.

Акарбоза — псевдоолигосахарид, который получают из культур *Actinomycetales* семейства *Actinoplanaceae*. Молекула акарбозы содержит ненасыщенный циклогекситол, связанный с одним аминуглеводом и двумя глюкозными остатками. Циклогекситольная и аминуглеводная часть молекулы акарбозы играет основную роль в подавлении активности α -гликозидазы, а аминогруппа, возможно, препятствует воздействию карбоксильной группы гликозидазы на гликозидные кислородные мостики субстрата. Однако специфическое ингибирующее действие зависит от числа глюкозных групп, связанных с основанием. Акарбоза имеет две глюкозные единицы и является более мощным ингибитором сахарозы, глюкоамилазы, декстриназы, мальтазы и изомальтазы, чем ее гомологи с 1 или 3–5 глюкозными группами. Напротив, гомологи, содержащие 4 или 5 глюкозных групп, оказывают наиболее выраженное ингибирующее действие на амилазу.

Углеводы поступают в организм в основном в виде крахмала и сахарозы. Сложные углеводы и полисахариды не всасываются в кишечнике и должны быть переварены до простых сахаров, которые транспортируются через стенку тонкой кишки. Конечный этап переваривания происходит в тонкой кишке, где в энтероцитах содер-

жится α -гликозидаза. Угнетение этого фермента (который катализирует гидролиз дисахаридов) под влиянием акарбозы замедляет образование и всасывание моносахаридов. В результате происходит модуляция пиков постпрандиальной гипергликемии. Этот эффект не требует всасывания ингибитора клетками слизистой оболочки тонкой кишки.

Исследования *in vitro* показали, что акарбоза является конкурентным обратимым ингибитором α -гликозидаз; наиболее выраженное влияние она оказывает на гликоамилазу, затем сахарозу, мальтазу и изомальтазу. Акарбоза не действует или слабо действует на β -галактозидазы. Аффинность акарбозы к α -гликозидазам примерно в 10 000–100 000 раз превышает таковую к сахарозе. В наибольшей степени под влиянием акарбозы ингибируются сахароза и гликоамилаза, что приводит к задержке превращения сахара в глюкозу и фруктозу и крахмала в глюкозу в тонкой кишке.

Свойства акарбозы, выявленные *in vitro*, продемонстрированы и в исследованиях *in vivo* в экспериментах на животных и у здоровых добровольцев. У животных акарбоза снижала постпрандиальную гипергликемию (эффект зависел от дозы), а также постпрандиальную инсулинемию и глюкозурию. У животных акарбоза не снижала уровень глюкозы натощак.

У здоровых добровольцев и больных ожирением однократный прием акарбозы в дозе от 50 до 300 мг во время еды приводил к значительному снижению постпрандиальной гипергликемии. Сходные результаты были получены при более длительном приеме препарата по 75, 150 и 300 мг 3 раза в день у здоровых добровольцев и больных с избыточной массой тела, в том числе с помощью проб с нагрузкой сахаром и другими углеводами.

Акарбоза, вероятно, смещает абсорбцию углеводов в более дистальные сегменты тонкой кишки, которые обычно не участвуют в процессе всасывания углеводов. При приеме акарбозы в более высоких дозах происходит неполное переваривание и всасывание углеводов в тонкой кишке; углеводы поступают в толстую кишку, где разрушаются до жирных кислот, CO_2 и H_2 . В результате может развиваться диарея; образова-

ние H_2 , CO_2 и метана вызывает вздутие живота и метеоризм. Активность α -гликозидазы может быть различной, поэтому лечение акарбозой следует начинать с низких доз и увеличивать их пропорционально ответной реакции.

Акарбоза предупреждает подъем уровня глюкозы в крови после еды у больных сахарным диабетом. Было отмечено снижение уровня $HbA1c$ у тучных больных сахарным диабетом, получавших препараты сульфанилмочевины, в результате применения акарбозы по 300 мг 3 раза в день. Акарбоза снижала глюкозурию на 80% у больных СД-1 в двойном слепом перекрестном исследовании. С использованием биостатора продемонстрировали снижение потребности в инсулине на 40–46% у больных СД-1, получавших акарбозу, а также отметили более равномерные колебания уровня глюкозы и снижение сывороточного уровня триглицеридов.

Акарбоза практически не всасывается в ЖКТ, поэтому системные нежелательные явления встречаются крайне редко. Биодоступность акарбозы при приеме внутрь составляет около 1%.

Препарат не вызывает системные нежелательные явления, хотя могут наблюдаться дозозависимые желудочно-кишечные нарушения. Акарбозу можно рассматривать как важное дополнение к арсеналу противодиабетических средств.

Инсулинотерапия осложнений. Прогноз жизни больных сахарным диабетом определяется наличием осложнений, связанных с микроангиопатией (нефропатия, ретинопатия, полинейропатия) и макроангиопатией (атеросклерозом). Первые наиболее часто встречаются у больных СД-1. Причиной диабетической микроангиопатии многие исследователи считают метаболические нарушения, свойственные заболеванию. Возможной причиной повреждающего действия гипергликемии считают гликозилирование различных тканевых белков, сопровождающееся нарушением их функции. Другой потенциальный механизм — биотрансформация глюкозы по альтернативному пути под действием альдозоредуктазы с образованием сорбитола, который обнаруживали в нервных окончаниях и почках у животных с сахарным диабетом, а также в тканях у больных людей.

Осложнения встречаются не у всех больных сахарным диабетом. По данным эпидемиологических исследований, по крайней мере в 25–50% случаев серьезные проявления микроангиопатии отсутствуют даже при длительном течении заболевания. Высказано предположение, что для их развития необходима наследственная предрасположенность. Генетическую теорию подтверждают результаты типирования HLA-системы и исследования в семьях больных сахарным диабетом. По-видимому, правомерны обе гипотезы — метаболическая и генетическая, а микроангиопатия является результатом сложного взаимодействия и обменных факторов.

В ряде проспективных исследований было изучено влияние обычной и интенсивной инсулинотерапии на микроальбуминурию и клубочковую гиперфильтрацию, которые являются наиболее ранними признаками поражения почек при сахарном диабете. Непрерывное подкожное введение простого инсулина способствовало снижению микроальбуминурии, в то время как на фоне обычной терапии экскреция белка с мочой повышалась. Эффект интенсивной инсулинотерапии был особенно выраженным у больных с начальными стадиями диабетической нефропатии. В то же время при нормальном уровне микроальбуминурии в начале исследования выведение белка с мочой существенно не менялось в динамике и не зависело от типа инсулинотерапии, что, возможно, объясняется короткой продолжительностью наблюдения в большинстве исследований. При наличии тяжелого поражения почек улучшение компенсации углеводного обмена не позволяет предотвратить прогрессирование почечной недостаточности.

У больных, получавших обычную инсулинотерапию, выявлено значительно больше микроаневризм и геморрагий на глазном дне, чем у больных, которым проводили интенсивную инсулинотерапию.

Со стороны нейропатии на фоне непрерывного подкожного введения инсулина или многократных его инъекций были отмечены определенные положительные сдвиги, хотя и не слишком значительные. В частности, интенсивная инсулинотерапия благоприятно влияла на проводимость по двигательным нервным окончаниям

ям, поддерживала функцию автономной нервной системы, в то время как сенсорная функция, а также вибрационная чувствительность существенно не менялись.

При полинейропатии достаточно эффективен комплекс препаратов: витамин В₁ в больших дозах, производные липоевой (или тиоктовой) кислоты в суточной дозе 600–1200 мг внутривенно (показано, что лучший клинический эффект наблюдается при введении 600 мг) и/или внутрь. Могут быть использованы также антидепрессанты (дезипрамин, флуоксетин), которые обеспечивают значительное уменьшение боли, связанной с нейропатией у многих больных. Однако это лечение может осложняться ортостатической гипотензией, аритмией, задержкой мочи. Для профилактики нейропатии пытаются применять также ингибиторы альдозоредуктазы (толрестат и др.). Альдозоредуктаза — фермент, который превращает глюкозу в сорбитол и далее во фруктозу, с чем связывают патогенез диабетической нейропатии. Однако активное изучение этих препаратов не подтвердило их высокую эффективность.

Хотя интенсивная инсулинотерапия приводит к снижению среднего уровня HbA_{1c}, однако полной компенсации углеводного обмена добиться обычно не удается. Фактором, ограничивающим эффективность существующих методов интенсивной инсулинотерапии, является риск гипогликемии.

Таким образом, развитие диабетической микроангиопатии является результатом сложного взаимодействия метаболических и генетических факторов. Интенсивная инсулинотерапия, по-видимому, препятствует прогрессированию начальной ретинопатии, нарастанию микроальбуминурии и способствует стабилизации некоторых параметров функции нервной системы. Чтобы окончательно оценить ее влияние на развитие поздних осложнений сахарного диабета, необходимы более крупные проспективные исследования. Не следует забывать и о возможных нежелательных явлениях интенсивного лечения — гипогликемии и увеличении массы тела. Возможности лечения диабетической нефропатии с гипертензией с помощью ИАПФ подробно представлены в гл. 12. Следует подчеркнуть

высокую значимость эффективной антигипертензивной терапии при СД-2, что было убедительно показано в исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), в котором длительность наблюдения больного составила в среднем 8,4 года. Эффективная антигипертензивная терапия обеспечивала профилактику как микро-, так и макрососудистых осложнений со снижением смертности, связанной с диабетом, на $1/3$.

В лечении так называемой диабетической стопы, развитие которой связано с прогрессированием сосудистых нарушений и инфекционными осложнениями, важное значение имеют антибиотики. Среди инфекционных факторов следует иметь в виду золотистый стафилококк, стрептококк, энтерококк и др. При этом оказывались эффективными оксациллин или цефалексин, которые комбинировали с метронидазолом. В качестве альтернативы применялись амоксициллин с клавулановой кислотой. Это поражение нередко осложняется остеомиелитом, что требует длительного применения антибиотика, например цефтриаксона, который может вводиться однократно в сутки.

Профилактика сахарного диабета. В настоящее время СД-1 рассматривают как аутоиммунное заболевание, развивающееся при наличии наследственной предрасположенности под действием факторов окружающей среды (вирус?). В первые месяцы после установления диагноза у больных выявляют инсулит (инфильтрация островков поджелудочной железы лимфоцитами), а также различные нарушения клеточного и гуморального иммунитета (антитела к островковым клеткам и другим антигенам, изменения субпопуляций Т-лимфоцитов и комплемента). Со временем частота обнаружения этих изменений снижается. Если в начале заболевания антитела к компонентам островковых клеток циркулируют в крови у 85% больных, то через год — лишь у 25%. Изучение эффективности иммунодепрессантов (азатиоприна, а позднее циклоспорина) при СД-1 началось в середине 1980-х годов. Результаты ряда контролируемых исследований свидетельствуют о том, что иммунодепрессивная терапия циклоспорином, начатая в течение первых месяцев после установления диагноза, может замедлить прогресси-

рование сахарного диабета и даже вызвать достаточно продолжительную ремиссию заболевания. Эффект иммуномодулирующей терапии нередко оказывается нестойким, и после ее прекращения (или даже при продолжении лечения) может наблюдаться декомпенсация сахарного диабета. Для подавления патологического иммунного ответа у больных СД-1, по-видимому, могут быть использованы и другие средства, оказывающие действие на Т-лимфоциты (анти-CD3 и анти-CD4 моноклональные антитела) и конъюгаты человеческого ИЛ-2 с дифтерийным токсином. Полагают, что улучшить результаты иммунотерапии можно путем активного лечения препаратами инсулина, который способствует сохранению функции β -клеток, или применения средств, стимулирующих их регенерацию. Недавно были обнаружены гены, экспрессия которых прямо коррелировала со скоростью размножения β -клеток. Появление метаболических нарушений, свойственных сахарному диабету, свидетельствует о повреждении большого числа островковых клеток, поэтому возможности иммуномодулирующей терапии ограничены.

Более перспективным представляется раннее применение иммунодепрессивных средств на доклинической стадии диабета, когда происходит клональная активация и пролиферация специфических Т-клеток и только начинается разрушение β -клеток. Чтобы сделать возможной первичную профилактику СД-1, прежде всего необходимо установить маркеры предиабета. Критерии его диагностики должны быть достаточно простыми и надежными, учитывая необходимость обследования большого числа людей и потенциальный вред любых иммуномодулирующих средств. В настоящее время идентифицированы различные аутоантитела, которые значительно чаще встречаются у пациентов с предиабетом, чем у здоровых лиц, и позволяют с определенной вероятностью предсказать развитие заболевания. Для выявления наследственной предрасположенности к СД-1 исследуют HLA-систему (наличие HLA-DR3/DR4). Рассматриваются перспективные подходы к первичной профилактике СД-1, которые включают:

- применение иммуносупрессивных средств;
- индукцию толерантности к антигену β -клеток;

- Т-клеточную вакцинацию;
- использование синтетических пептидов, конкурирующих с антигеном β -клеток.

Перспективы первичной профилактики заболевания в первую очередь связывают с возможностью его ранней диагностики на доклинической стадии. Вторичная профилактика прогрессирования поражений, связанных с сахарным диабетом, подразумевает, прежде всего, адекватную терапию артериальной гипертензии и гиперлипидемии, вызванных этим заболеванием.

18.2. БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тиреоидные гормоны. Щитовидная железа секретирует тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3). Эти гормоны влияют на метаболизм и терморегуляцию и необходимы для роста и развития организма. Важное значение имеет йод, который транспортируется из плазмы в щитовидную железу. Там он связывается с тирозином, и две молекулы йодированного тирозина, соединяясь, образуют T_4 или T_3 , которые и накапливаются в фолликулах щитовидной железы, связываясь с тиреоглобулином.

Регуляция образования тироксина реализуется тиреотропным гормоном (ТТГ), который образуется в гипофизе. Этот гликопротеид имеет специфические рецепторы на мембранах клеток щитовидной железы. T_3 и T_4 , поступая из железы в плазму, связываются с белками глобулином, альбумином и преальбумином, причем в свободном виде остается 1% гормона, который и оказывает действие на клетки. Свободный T_3 — это активный гормон. В клетках имеются дейодиназы, которые отщепляют йод от T_4 с образованием активной формы гормона.

Выделение T_3 и T_4 в кровь ведет к угнетению гипофиза, его секреции ТТГ. Одновременно уменьшается выделение гипоталамусом тиреотропин-рилизинг гормона. Чаще всего патология щитовидной железы развивается в связи с недостатком йода. Однако возможны аутоиммунные заболевания с образованием антител к рецепторам ТТГ. Антитела к рецепторам ТТГ могут как стимулировать, так и блокировать их, приводя как к гипер-, так и гипофункции железы.

Патология щитовидной железы может протекать с преимущественным нарушением функции с гипо- и гипертиреозом или нарушением структуры. В последнем случае может образоваться узловой или диффузный зоб, возможно развитие злокачественной опухоли железы.

Недостаточная продукция тиреоидных гормонов щитовидной железой приводит к развитию клинической картины гипотиреоза или микседемы. Это заболевание может возникнуть в результате оперативного удаления щитовидной железы или лечения радиоактивным йодом в связи с гипертиреозом, тиреоидита, первичной атрофии щитовидной железы. В части случаев недостаточная продукция тиреоидных гормонов связана с нарушением функции гипофиза, секретирующего ТТГ, и/или гипоталамуса, выделяющего соответствующий релизинг-фактор, недостатком йода в пище, влиянием ЛС, например сульфаниламидов, калия йодида, амиодарона. Наиболее распространены последствия тиреоидита и первичная атрофия железы.

Определение в крови радиоиммунным методом гормонов щитовидной железы, а также гормонов гипофиза, гипоталамуса получает все большее распространение в клинической практике и позволяет не только диагностировать гипотиреоз, но и уточнить его происхождение. К тиреоидным гормонам относятся левотироксин (или тироксин, или тетраiodтиронин, T_4) и лиотиронин (или триiodтиронин, T_3). Тиреоидные гормоны накапливаются в щитовидной железе в виде тиреоглобулина, из которого в результате гидролиза они высвобождаются и поступают в кровотоки. Около 30 % T_4 в периферических тканях переходят в T_3 . Превращение гормонов в печени приводит к потере ими активности. Поступая в кровь, T_3 и T_4 активно связываются с белком плазмы. Содержание этого белка повышается под влиянием эстрогенов, нейролептиков, клофибрата, при беременности и понижается при терапии ГКС и андрогенами, при нефротическом синдроме. Поэтому нужно вносить коррективы в клиническую оценку данных, полученных при определении в плазме йода, связанного с белком, и общей концентрации тиреоидных гормонов. В то же время содержание не связанных с белком гормонов не подвержено влиянию этих факторов.

Лиотиронин приблизительно в 5 раз биологически более активен, чем левотироксин. Однократно введенная доза (20–25 мкг) дает максимальный эффект через 24 ч, действие препарата постепенно снижается в течение недели ($T_{1/2}$ составляет 2 дня).

Однократным введением дозы тироксина можно достичь максимального эффекта через 10 дней, действие его продолжается в течение 2–3 нед. ($T_{1/2}$ равен 7 дням).

Тиреоидные гормоны проникают в клетки органов-мишеней, соединяются там со специфическими рецепторами и вызывают характерные метаболические сдвиги.

Гормоны щитовидной железы могут проникать через плаценту в кровь плода и играть роль в становлении его тиреоидной функции. В незначительном количестве они попадают в молоко матери.

Гипофизарно-тиреоидная функция оценивается при определении в плазме концентрации T_3 , T_4 и ТТГ, а также по способности гипофиза реагировать на введение релизинг-гормона, стимулирующего ТТГ. Результаты этих определений более информативны, чем тесты, основанные на измерении поглощения радиоактивного йода щитовидной железой. Прием препаратов, содержащих йод, салицилаты и пиразолоны, ведет к уменьшению поглощения радиоактивного йода. Введение лиотирона (120 мкг/сут) тормозит секрецию ТТГ. У здорового человека снижение содержания ТТГ приводит к уменьшению поглощения радиоактивного йода. При гипертиреозе этого не наблюдается, так как щитовидная железа часто не контролируется ТТГ. Введение тиреотропин-релизинг гормона позволяет диагностировать гипотиреоз, зависящий от снижения функции щитовидной железы, гипофиза и гипоталамуса.

Показанием к назначению тиреоидных гормонов является необходимость заместительной терапии при недостаточности щитовидной железы в виде микседемы и кретинизма. Потребность в этом гормоне стабильна. При пангипопитуитаризме часто необходимы и другие гормоны, секреция которых контролируется этой железой.

При лечении левотироксином большинству больных с выраженным гипотиреозом необходи-

мо введение 100–200 мкг препарата. В принципе желательно использовать в терапии только левотироксин, учитывая периферическое превращение T_4 в T_3 и его $T_{1/2}$, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки.

Лиотиронин — трийодтиронина гидрохлорид, является быстродействующим синтетическим препаратом и применяется при микседематозной коме и психозе, реже — при хроническом гипотиреозе. При этом особенно следует опасаться развития сердечной недостаточности. Его вводят каждые 8 ч, начиная с 10 мкг (до 40 мкг в 1-е сутки). Доза повышается через 3 дня.

Нежелательные явления при приеме лиотиронина связаны с быстрой интенсификацией основного обмена. При этом могут быть спровоцированы обострение приступов стенокардии, сердечная недостаточность, мерцание предсердий. В таких случаях лечение тиреоидином должно быть прервано и через неделю начато в меньшей дозе.

Тиреокомб — комбинированный препарат, содержащий лиотиронин (10 мкг), левотироксин (70 мкг) и калия йодид (150 мкг). Применяют при гипотиреозе и тиреоидите. Лечение длительное, начинают с 1 таблетки в сутки, постепенно повышая дозу до 2 таблеток 3 раза в сутки.

Тиреотом выпускают в таблетках, содержащих 40 мг лиотиронина и 120 мкг левотироксина, является высокоэффективным препаратом для лечения выраженного гипотиреоза.

При гипотиреоидной коме целесообразно введение высоких доз левотироксина (400–500 мкг), 10–25 мкг лиотиронина внутривенно или через зонд 100–200 мкг 2 раза в сутки. Тиреоидные препараты комбинируют с ГКС (100–300 мг гидрокортизона).

Возможен субклинический гипотиреоз, при котором содержание гормонов щитовидной железы в крови нормально, но уровень ТТГ повышен, что может быть обнаружено при случайном обследовании по поводу неспецифических симптомов. Если эти данные лаборатории подтверждаются спустя какое-то время, особенно при наличии признаков перенесенного ранее тиреоидита, назначается терапия небольшими дозами тиреоидных гормонов. При этом 50 % таких больных отмечают отчетливое улучшение.

Возможен преходящий гипотиреоз при тиреоидите, что следует учитывать при лечении. Встречаются ситуации, когда важно снизить повышенный или нормальный уровень ТТГ в крови. Это касается рака щитовидной железы и узловых поражений ее. При этом вводят тиреоидные гормоны. Однако добиться обратного развития узловых поражений при этом не удастся, за исключением узлового зоба при тиреоидите Хасимото.

Антитиреоидные препараты. Показанием к применению этих средств является гипертиреоз, связанный с повышением функции щитовидной железы и уровня тиреоидных гормонов в крови. Обычно это заболевание характеризуется увеличением щитовидной железы, усилением обмена веществ, тахикардией, изменениями в сердце, пучеглазием, так называемыми глазными симптомами, гипохолестеринемией. Причиной гипертиреоза является чаще всего базедова болезнь — диффузный токсический зоб, токсический многоузловой зоб, аденома щитовидной железы. Значительно реже гипертиреоз может быть связан с подострым тиреоидитом и некоторыми другими причинами.

К антитиреоидным препаратам относятся производные тиомочевины, которые блокируют синтез T_4 , радиоактивный йод, который разрушает клетки, синтезирующие тироксин. Ранее применявшиеся неорганические йодиды в настоящее время не используются.

Препараты тиомочевины (карбимазол, мерказолил). Основное действие препаратов тиомочевины состоит в уменьшении образования тиреоидных гормонов путем торможения включения йода в тирозин за счет подавления соответствующей оксидазы. При достаточной дозировке эти препараты приводят к активности синтеза гипофизом ТТГ, что сопровождается некоторой гиперплазией щитовидной железы.

Карбимазол ($T_{1/2}$ составляет 6 ч), а также мерказолил применяются чаще всего при лечении больных гипертиреозом.

Пропилтиоурацил также тормозит периферические превращения T_4 и T_3 . Мерказолил (метимазол, тапазол) во многом аналогичен пропилтиоурацилу, однако существенно превосходит его по эффективности.

Мерказолил и карбимазол (таблетки по 5 мг) назначают, начиная с 10 мг 3 раза в сутки; поддерживающая доза составляет 5–10 мг/сут. Пропилтиоурацил (таблетки по 50 мг) принимают по 100 мг 3 раза в сутки. Поддерживающая доза — 50–150 мг. Возможен прием препарата однократно в суточной дозе. Препараты метаболизируются в печени и выделяются с мочой в виде метаболитов. При заболеваниях печени и почек выделение их из организма может несколько задерживаться. Оба препарата легко попадают в грудное молоко кормящих женщин.

Клиническое улучшение наступает через неделю, а полный эффект — в большинстве случаев в течение 4–8 нед. После этого переходят на поддерживающую дозу. Оценивают эффект препарата по улучшению самочувствия больного, увеличению массы тела, урежению пульса. Оценка действия этих препаратов затрудняется при одновременном назначении аденоблокаторов.

Нежелательные явления при приеме препаратов тиомочевины проявляются аллергическими реакциями, прежде всего сыпью на коже, лимфаденопатией, лейкопенией вплоть до агранулоцитоза, апластической анемией. Изменения в крови наиболее вероятны в период лечения большими дозами препаратов. При этом агранулоцитоз может развиваться очень остро. Антигипертиреозные средства не следует вводить в период лактации, так как они накапливаются в молоке, в период беременности их следует употреблять с осторожностью и в минимальных дозах.

Перхлорат калия нарушает активное поглощение йода щитовидной железой и таким образом препятствует синтезу гормонов, реже его назначают с диагностическими целями. Поскольку он может вызвать апластическую анемию, для лечения гипертиреоза практически не используется.

Клинически не всегда легко и надежно установить достаточность терапевтического эффекта. Если при минимальной поддерживающей дозе препаратов у больного отсутствуют признаки гипертиреоза в течение 4–6 мес., лечение должно быть прекращено. При этом важное значение имеет оценка частоты пульса и холестерина в крови. Рецидив тиреотоксикоза возникает при отмене лечения более чем у 50% больных в пределах не-

скольких лет. В этом случае решается вопрос о необходимости хирургического вмешательства. Подготовка больных к тиреоидэктомии состоит в назначении препаратов тиомочевины с целью добиться эутиреоидного состояния. За 7–10 дней до операции добавляют также йодиды. Вместо этого возможно введение пропранолола в течение 4 дней для уменьшения тахикардии. Это лечение продолжают после операции еще 7–10 дней. Не исключается применение небольших доз пропранолола на фоне терапии тиомочевинной. Его следует назначать по 40 мг 3 раза в день. Могут также применяться другие β -адреноблокаторы, например атенолол 50–100 мг/сут. Эти препараты блокируют периферические эффекты тиреоидных гормонов и конверсию T_4 в T_3 .

Тиреоидный криз развивается при недостаточной терапии или при развитии другой тяжелой патологии, например инфаркта миокарда, пневмонии и т. д. Это тяжелое состояние с рвотой, диареей, лихорадкой, нарушением сознания, тахикардией, быстрым развитием сердечной недостаточности. При тиреоидном кризе безотлагательно вводят в вену пропранолол в дозе 2–5 мг и в последующем повторяют это введение каждые 4–5 ч (можно быстро перейти на прием пропранолола внутрь в дозе 80 мг 3–4 раза в сутки), назначают мерказолил в большой дозе (до 120 мг/сутки), йодиды (раствор Люголя внутрь), симптоматические средства для коррекции сердечной недостаточности и гиперпирексии. При кризе назначают также гидрокортизон, при психозе — хлорпромазин.

Радиоактивный йод (^{131}I), принятый внутрь, накапливается в щитовидной железе. В связи с β -излучением, которое проникает на 0,5 мм в ткань, он оказывает терапевтическое действие на щитовидную железу, не повреждая окружающие ткани, в частности паращитовидные железы. Период полураспада ^{131}I составляет 8 дней. Его используют для лечения гипертиреоза, иногда — в комбинации с хирургическим вмешательством, в частности при раке щитовидной железы, метастазы которого могут уменьшаться при терапии ^{131}I .

При гипертиреозе эффект после введения однократной дозы ^{131}I отмечается в течение 1–3 мес. В тяжелых случаях необходимо допол-

нительно назначать препараты тиомочевины и β -адреноблокаторы. Очень редко радиационное воздействие на щитовидную железу приводит к быстрому высвобождению гормона в большом количестве и тиреоидному кризу. Лечение радиоiodом просто и необременительно для больного. Однако эффект наступает медленно, а выбор дозы препарата часто затруднителен для адекватного контроля гипертиреоза. В течение первого года после лечения у 15% больных отмечают признаки гипотиреоза, в дальнейшем число таких больных возрастает, в связи с чем после терапии радиоiodом пациенты должны быть постоянно под наблюдением врача. Имеются данные о развитии рака щитовидной железы после лечения радиоiodом, поэтому его следует назначать в основном лицам старше 45 лет.

Радиоiod используется также в диагностических целях для оценки функции щитовидной железы. При этом определяется процент накопления йода за 2 и 24 ч. Этот тест малоэффективен при диагностике умеренного гипотиреоза, но очень чувствителен при диагностике гипертиреоза. Его нежелательно использовать у детей, а также женщин во время беременности и лактации.

Выбор методов лечения тиреотоксикоза определяется рядом факторов. Антитиреоидные средства предпочтительны у молодых лиц с небольшим диффузным зобом. Большой узловой зоб лучше лечить оперативно. Радиоiod обычно назначают больным как с диффузным, так и узловым зобом.

Имеются препараты, вызывающие развитие гипотиреоза в качестве НЛР при длительном приеме (ПАСК, фенилбутазон, соединения кобальта, сульфанилмочевина, литий, амиодарон).

Гипертиреоз очень часто обуславливает бесплодие, а эффективная антитиреоидная терапия может привести к беременности, о чем должны быть предупреждены больные женщины. Препаратом выбора для лечения гипертиреоза у беременных является пропилтиоурацил. Минимальная его эффективная доза при этом составляет 50–100 мг/сут. При этом сердечную деятельность плода желательнее мониторировать на поздних сроках беременности. Пропил-

тиоурацил является также препаратом выбора у больных кормящих женщин: он попадает в молоко в незначительных количествах и не влияет практически на функцию щитовидной железы у детей.

18.3. ГИПОТАЛАМУС И ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА

В передней доле гипофиза ацидофильные клетки секретируют гормон роста и пролактин и базофильные клетки выделяют адренокортикотропный гормон (АКТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), β -липотропин, β -эндорфин. Регулярная функция передней доли гипофиза осуществляется с помощью рилизинг- и ингибирующих гормонов, образующихся в гипоталамусе и транспортируемых по гипоталамо-гипофизарной портальной системе к передней доле гипофиза. Гипоталамические и гипофизарные гормоны — это полипептиды, которые секретируются ритмически.

Гормон роста (соматотропный гормон). Этот гормон, секретируемый в передней доле гипофиза, имеет структурное сходство с пролактином и человеческим плацентарным лактогеном. Секреция его стимулируется соответствующим рилизинг-гормоном и тормозится соматостатином. Его главный эффект состоит в стимуляции синтеза белков и роста тканей. Он реализуется благодаря прямому действию на соответствующие рецепторы и секреции инсулиноподобного фактора роста. Предполагают, что этот гормон действует, стимулируя дифференциацию молодых клеток и в качестве митогена рост клонов дифференцированных клеток. Влияние на кости и хрящи опосредуется циркулирующими полипептидами, известными под названием соматомедины. Гормон роста обладает также метаболическими свойствами, в целом противоположными действиям инсулина: в частности, он стимулирует печеночный гликогенолиз и глюконеогенез, а также липолиз жировой ткани.

Секреция гормона роста наиболее активна в начальный период сна. Она происходит также в период голодания и отдыха. Содержание гормона роста повышается при физическом напря-

жении, стрессе, гипогликемии и при введении некоторых аминокислот, особенно аргинина. Активность его увеличивается через 2–3 ч после еды. Гипергликемия и высокие дозы ГКС подавляют секрецию гормона роста. Регуляция секреции гормона роста осуществляется гипоталамусом и, по-видимому, опосредуется нервными медиаторами, такими как норадреналин и дофамин. Окончательный контроль освобождения гормона роста зависит от соотношения между рилизинг-фактором гормона роста и соматостатином. Получен рекомбинантный препарат гормона роста. В настоящее время на рынке имеются такие препараты, как генотропин, нордитропин, сайзен, хуматроп.

При дефиците гормона роста у детей и синдроме Тернера введение его препарата приводит к увеличению роста. Предполагается возможность его назначения для улучшения тканевого обмена при различных состояниях с усилением катаболизма, включая ожоги, СПИД. Пытались применять гормон роста при тяжелой сердечной недостаточности для улучшения тканевого обмена в миокарде, однако эффект оказался неубедительным.

Переносимость гормона роста оказалась хорошей, предположение о возможном учащении лейкозов при лечении им не подтвердилось. Также оказались несущественными увеличение инсулинорезистентности, задержка натрия и воды. Заместительная терапия гормоном роста проводится только у детей. Человеческий гормон роста используется в специальных центрах, суточная доза его составляет 0,5–1 ЕД внутримышечно.

Гонадотропин-рилизинг гормон существует в виде нескольких препаратов (нафарелин, бусерелин и др.), вводится подкожно. При лечении им наступает состояние биохимической кастрации, что может найти клиническое применение при преждевременном созревании и некоторых гормонально-зависимых опухолях, например раке предстательной железы, при лечении эндометриоза, поликистоза яичников. Переносимость этих препаратов хорошая.

Избыточная секреция гормона роста у детей приводит к развитию гигантизма, а в зрелом возрасте — к акромегалии. Эта патология обычно

обусловлена эозинофильной аденомой передней доли гипофиза. Диагноз подтверждается обнаружением высокого уровня в плазме гормона роста, который не снижается существенно во время стандартного теста на толерантность к глюкозе.

При избыточной продукции гормона роста проводится гипофизэктомия, облучение гипофиза или торможение секреции гормона роста агонистом дофаминергических рецепторов бромкриптином.

Пролактин. Этот гормон имеет значение для стимуляции лактации. Его выделение определяется ингибирующим воздействием гипоталамуса, из которого выделяется дофамин. В крови наиболее высокий уровень пролактина определяется в первые часы и наиболее низкие показатели утром. Секреция пролактина усиливается при гипогликемии и воздействии транквилизаторов и уменьшается под влиянием дофамина и его агонистов. Более высокий уровень в крови имеется при приеме оральных контрацептивов, во время беременности, при приеме эстрогенов.

При гиперсекреции пролактина у женщин клинически обнаруживается олиго- или аменорея, галакторея и бесплодие, у мужчин — импотенция, а иногда галакторея. Гиперсекреция пролактина наблюдается у больных с опухолью гипофиза, но также при назначении некоторых лекарств, например α -метилдопы, галоперидола, циметидина, ингибиторов МАО, метоклопрамида, фенотиазин. Иногда она встречается при гипотиреозе и акромегалии.

Дофамин является главным физиологическим фактором, ингибирующим секрецию пролактина. Освобождаясь из дофаминергических нейронов гипоталамуса, он стимулирует дофаминовые рецепторы и ингибирует секрецию пролактина. Созданы длительно действующие агонисты дофамина, которые используют для лечения гиперпролактинемии.

Бромкриптин (парлодел) является агонистом центральных дофаминергических рецепторов и таким образом тормозит как физиологическую, так и патологическую гиперсекрецию пролактина и гормона роста при акромегалии.

Парлодел назначают при паркинсонизме, а также для подавления лактации в послеродовом периоде. В последнем случае его применя-

ют в дозе 2,5 мг в первые сутки и по 2,5 мг 2 раза в сутки в последующие 2 нед. При акромегалии парлодел значительно снижает содержание гормона роста в плазме с уменьшением симптоматики, исчезновением головной боли, толщины мягких тканей и т. д. Однако рентгенотерапия и хирургическое вмешательство дают чаще лучшие результаты, поэтому парлодел используют как дополнение к гипопизэктомии у больных, у которых уровень гормона роста не нормализовался после операции. Парлодел способствует также уменьшению величины опухоли гипофиза, поэтому его назначают перед операцией больным с большим распространением опухоли, включая появление дефектных полей зрения, что делает более эффективным последующее вмешательство. При акромегалии назначают 5–15 мг препарата в сутки.

Галакторея, аменорея, бесплодие, связанные с гиперпролактинемией, успешно лечатся парлоделом (2,5–7,5 мг ежедневно). Лечение проводят при исключении опухоли гипофиза. Иногда эту опухоль на раннем этапе невозможно обнаружить, поэтому таким больным требуется наблюдение и повторное обследование гипофиза. Импотенция у мужчин с гиперпролактинемией почти всегда сочетается с большой опухолью гипофиза, которую следует удалять оперативным путем.

Нежелательные явления парлодела (тошнота, рвота, запор, головокружение, гипертензия) могут быть ослаблены, если начинать лечение с 1,25 мг на ночь. Повышают дозу препарата на 2,5 мг каждые 2–3 сут до достижения эффективной дозы. При паркинсонизме наблюдаются галлюцинации. При лечении больных гиперпролактинемией с применением бромкриптина возможно восстановление репродуктивной функции у женщин и потенции у мужчин. В настоящее время созданы агонисты с более продолжительным действием — лизургид, перголид, метерголин.

Соматостатин — полипептид, образующийся в гипоталамусе и воздействующий на рецепторы клеток гипофиза, секретирующих гормон роста. Его находят также в поджелудочной железе и ЖКТ, где он ингибирует ряд гормонов, включая инсулин. Его использование в терапии

ограничено из-за короткого $T_{1/2}$ (менее 3 мин). Имеются длительно действующие аналоги соматостатина.

Октреотид — один из них с $T_{1/2}$ 90 мин, ланреатид — 10–14 дней. Октреотид подавляет секрецию гормона роста до 8 ч, частности у больных акромегалией. Биодоступность его после инъекции 100%. Препарат оказывает эффект при аденомах гипофиза (приводит к уменьшению размера опухоли у $1/3$ этих больных), гормонсекретирующих опухолях типа глюкагонома, карциноидные. Назначают октреотид в дозе 300–1500 мкг в сутки в виде продолжительной инфузии. Нежелательные явления в виде тошноты, судорог, стеатореи наблюдаются у $1/3$ больных. Препарат тормозит моторную функцию желчного пузыря, что облегчает образование желчных камней (более чем у $1/3$ больных). В связи с этим одновременно с ним рекомендуется назначать урсодиоксихоловую кислоту.

Тиреотропин-рилизинг гормон. Этот гипоталамический гормон обуславливает освобождение ТТГ и пролактина и используется для обследования больных при подозрении на гипопитуитаризм и пролактиному. Определение этого гормона в крови имеет наибольшее значение при подозрении на гипертиреоз.

Нормальное содержание ТТГ в плазме при измерении радиоиммунным методом варьирует в достаточно широких пределах, начиная от показателя, близкого к нулю. При гипертиреозе содержание ТТГ в крови может быть очень низким. Таким образом, определения концентрации ТТГ может быть недостаточно, чтобы выявить разницу между эутиреоидным и гипертиреоидным состоянием больного. В этом случае диагноз гипертиреоза может быть установлен на основании отсутствия увеличения в плазме ТТГ через 20 мин при внутривенном введении тиреотропин-рилизинг гормона в количестве 200 мкг. При эутиреоидном состоянии концентрация ТТГ всегда значительно увеличивается при введении тиреотропин-рилизинг гормона. Обычные эффекты при введении тиреотропин-рилизинг гормона в виде тошноты, приливов, головной боли могут продолжаться в течение нескольких секунд.

ТТГ является гликопротеидом, который секретируется клетками передней доли гипофиза.

Он стимулирует две стадии синтеза тиреоидного гормона щитовидной железой. $T_{1/2}$ составляет около 60 мин.

Секреция ТТГ наиболее активна в середине ночи и наименее выражена рано утром. Происходящие под влиянием ТТГ понижение или повышение уровня тиреоидных гормонов в крови в течение суток приводят в силу обратной связи соответственно к повышению или понижению впоследствии секреции тиреотропин-рилизинг гормона и ТТГ.

При первичном гипотиреозе плазменный уровень ТТГ повышен, при гипертиреозе — нормальный.

В отдельных случаях гипертиреоз может быть связан с избыточной секрецией ТТГ гипофизом обычно на фоне опухоли гипофиза. Уменьшение продукции ТТГ в связи с заболеванием гипоталамуса или гипофиза также весьма редко. В принципе возможно лечение вторичного гипотиреоза с помощью ТТГ; для этого создан препарат бычьего ТТГ — титропар, который, однако, обладает алергизирующим свойством. В клинической практике используют тест со стимуляцией щитовидной железой путем введения ТТГ: поглощение радиоiodа щитовидной железой измеряется до и после внутримышечного введения 10 ЕД бычьего ТТГ. При первичном гипотиреозе первоначальное поглощение находится на низком уровне и не увеличивается при введении ТТГ, тогда как при вторичном гипотиреозе имеется значительное увеличение поглощения йода.

Кортикотропин-рилизинг гормон может использоваться, чтобы отличить болезнь Кушинга от эктопической продукции кортикотропина. Нежелательные явления могут быть представлены приливами и одышкой.

Кортикотропин — АКТГ, является полипептидом и секретируется клетками передней доли гипофиза. Он стимулирует рост клеток надпочечников и синтез кортизола. Секреция АКТГ и кортизола осуществляется в ответ на периодический выброс кортикотропин-рилизинг фактора. Частота и продолжительность эпизодов секреции наибольшая между 3 и 8 часами утра и наименьшая между 12 и 24 часами. В силу отрицательной обратной связи фармакологические дозы ГКС оказывают подавляющее действие на

секрецию АКТГ гипофизом и, соответственно, кортизола корой надпочечников. Различные виды стресса являются стимуляторами секреции АКТГ и кортизола.

Избыточная секреция АКТГ гипофизом наблюдается при его опухоли (болезнь Иценко—Кушинга), а также при различных негипофизарных опухолях, чаще всего при мелкоклеточном раке легких (эктопическая секреция АКТГ). Поэтому лечение этих заболеваний обычно начинают с операции или рентгенотерапии. В качестве дополнительных средств применяют препараты, влияющие на синтез кортизола (метирапон, аминоглутетимид или трилостан).

Снижение секреции АКТГ при гипопитуитаризме является показанием для заместительной терапии этим гормоном (ЗГТ), хотя в клинической практике чаще используется кортизол.

Для ЗГТ при гипосекреции АКТГ обычно применяется синактен-депо, который является синтетическим соединением, включающим 24 аминокислоты, и в отличие от естественного АКТГ практически не дает реакции гиперчувствительности. В комплексе с фосфатом цинка его всасывание замедляется, а продолжительность стимуляции коры надпочечников достигает 48 ч. Обычная доза препарата составляет 1 мг внутримышечно 3 раза в неделю.

Синактен или синактен-депо также используются для диагностики недостаточности коры надпочечников. При этом кортизол плазмы измеряется до и через 30 мин после внутримышечного введения 250 мкг синактена. Первоначальный уровень кортизола плазмы должен быть более 140 нмоль/л (флюориметрический метод), через 30 мин он должен увеличиться более чем на 200 нмоль/л и составить более 500 нмоль/л. При нормальных значениях этих показателей болезнь Аддисона исключается. При аномальных показателях необходимо дифференцировать между первичной и вторичной недостаточностью коры надпочечников, для чего проводится дополнительный тест с синактеном. При этом кортизол плазмы измеряется до и через 5–8 ч после внутримышечного введения 1 мг синактена-депо в течение 3 последующих суток. Критерием диагноза болезни Аддисона является отсутствие повышения кортизола плазмы более

690 нмоль/л через 5–8 ч после третьей инъекции, обычно у больных со вторичной надпочечниковой недостаточностью имеется небольшое повышение кортизола плазмы после первого введения синактена-депо, однако он повышается до нормального после второй и третьей доз. Если больному начата ЗГТ по поводу болезни Аддисона, пролонгированный тест со стимуляцией АКТГ остается действенным для оценки функции коры надпочечников, так как синтетические стероидные препараты, такие как преднизолон, дексаметазон, не влияют на концентрации эндогенного кортизола.

Гормоны задней доли гипофиза. К этим гормонам относятся вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин. Оба они являются октапептидами и имеют сходную структуру. Оба гормона синтезируются в гипоталамусе, откуда транспортируются и накапливаются в нервных окончаниях задней доли гипофиза. Нервные стимулы вызывают высвобождение гормонов из нервных окончаний.

Вазопрессин, или *антидиуретический гормон (АДГ)*. Главное назначение этого гормона — поддержание осмолярности плазмы. Повышенная осмолярность плазмы является стимулом к освобождению вазопрессина, который действует на почечные канальцы, повышая их проницаемость для воды. При гипертонической среде в собирательных канальцах усиливается реабсорбция воды, что приводит к уменьшению осмолярности плазмы. $T_{1/2}$ составляет около 15 мин.

Увеличение выброса АДГ наблюдается в ответ на уменьшение плазмы, гипотензию, стресс, физическое напряжение и курение. Алкоголь уменьшает секрецию АДГ.

АДГ хорошо всасывается с поверхности слизистой оболочки носа и щек и вводится также внутривенно и внутримышечно. В крови АДГ циркулирует в не связанном с белками плазмы состоянии.

Снижение секреции АДГ наблюдается при несахарном диабете, который характеризуется выделением большого количества мочи с низкой осмолярностью. Это заболевание возникает в связи с травмой головы, метастазами в гипоталамус опухолей легких или молочной железы, а также в результате компрессии гипоталамуса

большой опухолью гипофиза или краниофарингомой. В 50 % случаев причина остается неизвестной. В большинстве случаев лечение состоит в ЗГТ. В легких случаях несахарного диабета улучшение наступает при назначении хлорпропамида в дозе 250 мг ежедневно; этот препарат повышает чувствительность почечных канальцев к действию эндогенного вазопрессина.

При нефрогенном несахарном диабете полиурия и жажда возникают в результате рефрактерности почек к действию вазопрессина. При отсутствии гипокалиемии или гиперкальциемии применяют гипотиазид или его аналоги в средней терапевтической дозе. При этом у 50 % больных наблюдается уменьшение объема мочи. Механизм этого парадоксального эффекта на величину диуреза остается неясным.

Гиперсекреция АДГ сопровождается низкой осмолярностью плазмы и гипонатриемией разведения; наблюдаются симптомы интоксикации водой, особенно когда уровень натрия в плазме падает ниже 120 ммоль/л. Избыточная секреция АДГ часто сочетается с мелкоклеточным раком легкого, который подлежит оперативному удалению. Почечный эффект АДГ может быть заблокирован ежедневным приемом карбоната лития (600–900 мг в день). При этом в течение 5–14 дней плазменный уровень натрия восстанавливается до нормальных величин.

Существует ряд препаратов АДГ: дисипидин, питрессин, липрессин, десмопрессин, синтопрессин.

Препарат задней доли гипофиза (*дисидитин*) назначают интраназально, что может привести к изъязвлению слизистой оболочки носа, развитию ринита и даже аллергического альвеолита. Вазопрессин для инъекций (*питрессин*) — это водный раствор с очень короткой продолжительностью действия (1–2 ч при внутримышечном введении). *Липрессин* представляет собой лизинвазопрессин, который быстро всасывается при вдвухании в нос. *Десмопрессин* является синтетическим аналогом вазопрессина с большей продолжительностью действия, который вводится как интраназально, так и парентерально. Если при введении 20 мкг десмопрессина интраназально концентрация мочи возрастает, дефицит АДГ следует считать доказанным.

Препараты АДГ используют для лечения несахарного диабета. Десмопрессин выпускается в виде таблеток или назального спрея под торговым названием Минирин и в виде раствора для инъекций под торговым названием Эмосинт. Десмопрессин является препаратом выбора и вводится интраназально по 10–20 мкг 1 или 2 раза в сутки или внутримышечно 2 мкг ежедневно. В более легких случаях назначают вдвоевание синтопрессина.

Препараты АДГ применяют и для лечения некоторых неэндокринных заболеваний. Так, у больных с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода при отсутствии эффекта от других средств вводят вазопрессин в дозе 20 ЕД в течение 5 мин внутривенно. В результате констрикции вен кровотечение прекращается. При этом может наблюдаться боль в животе, повышение АД, развитие стенокардии.

Десмопрессин повышает концентрацию фактора VIII свертывающей системы крови и используется для лечения кровотечения при гемофилии и болезни Виллебранда.

18.4. ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Гормон паращитовидной железы (паратгормон) секретируется паращитовидными железами и представляет собой белок с молекулярной массой 8500 Да. Скорость его выделения обратно пропорциональна уровню свободного ионизированного кальция в крови.

Паратгормон регулирует обмен кальция и фосфора, повышая скорость резорбции их из костей, усиливая активное всасывание кальция в ЖКТ и повышая реабсорбцию в почечных канальцах кальция и экскрецию фосфата. Все эти эффекты приводят к повышению концентрации кальция в плазме. Паратгормон разрушается при введении внутрь. После инъекции максимальное повышение его концентрации в крови происходит через 6 ч. Он связывается с белками плазмы; его $T_{1/2}$ около 20 мин.

Избыточная секреция паратгормона происходит в результате аденомы или гиперплазии паращитовидных желез, что обуславливает гиперкальциемию, кисты в костях, камни в почках. Лечение проводится оперативно.

Снижение секреции паратгормона обычно имеет место после случайного удаления паращитовидных желез во время операции — резекции щитовидной железы, но может развиваться и спонтанно в результате аутоиммунной деструкции. Возникающая при этом гипокальциемия сопровождается развитием тетанических судорог. В этих случаях нормальное содержание кальция восстанавливается при введении препаратов витамина D, например альфакальцидола (1- α -гидроксиолекальциферол), который быстро начинает действовать и с помощью которого удается в короткий срок восстановить нормальные уровни кальция в крови. Диагноз первичного гиперпаратиреоза ставится при обнаружении повышенной концентрации паратиреоидного гормона в крови. При этом обычно повышено содержание кальция в суточной моче. Низкое содержание кальция в суточной моче указывает на наличие семейной гипокальциурической гиперкальциемии. При выраженной гиперкальциемии могут быть использованы для ее снижения кальцитонин, фосфаты, бисфосфонаты и пликсамидин (митрамицин).

Кальцитонин секретируется щитовидной железой и дает эффект, противоположный паратгормону. Обмен кальция и секреция паращитовидных желез связаны с витамином D.

Витамин D₂ (эргокальциферол) имеется в растительном масле, в меньшей степени — в молоке. Он всасывается в тонкой кишке и в печени преобразуется в 25-гидроксиэргокальциферол. Витамин D₃ (холекальциферол) образуется из 7-дегидрохолестерина в коже млекопитающих под влиянием УФ-излучения. Холекальциферол всасывается также в тонкой кишке и метаболизируется в печени в 25-гидроксиолекальциферол. Последний циркулирует в крови в связанном с белком состоянии. У человека витамины D₂ и D₃ обладают одинаковым свойством. Они содержатся в рыбьем жире, яйцах, масле, витаминизированном маргарине, в меньшей степени — в сыре и мясе.

Кальцитриол, или 1,25-дигидроксиолекальциферол, является активным метаболитом витамина D. Его активность стимулируется паращитовидным гормоном. Считают, что его дефицит является причиной остеомаляции и гиперпара-

тиреоза при почечной недостаточности. Низкий уровень кальция обуславливает повышение секреции паратгормона в результате механизма обратной связи.

Синтетический препарат кальцитриола (ро-кальтрол) обладает наибольшей биологической активностью из всех препаратов витамина D. Он действует даже при тяжелой почечной недостаточности и может вызывать развитие гиперкальциемии.

Значение витамина D в организме. Его активные метаболиты (например, кальцитриол) усиливают всасывание в кишечнике кальция и других элементов. Транспорт кальция через клетки кишечника является активным процессом, одновременно усиливается всасывание фосфора. В точках роста костей кальций вступает в связь с неорганическими фосфатами, освобождающимися из органических фосфатов. Остеобласты используют фосфат кальция для новообразования костной ткани. В растущей кости новый хрящ образуется в эпифизах, тогда как в диафизарных концах хряща он дегенерирует. Именно здесь имеется потребность в фосфате кальция. Когда хрящ исчезает, эпифиз и диафиз сливаются.

В отсутствие витамина D нормальной кальцификации не происходит. Кальцификация в перисте также нарушается. Эпифизы увеличиваются, кости размягчаются, и возможно развитие тетании в результате недостатка ионизированного кальция в плазме. Ранним признаком дефицита витамина D является повышение активности сывороточной щелочной фосфатазы. Этот фермент образуется остеобластами в остеонидной ткани. Витамин помогает задержке кальция и фосфатов путем усиления реабсорбции в проксимальных канальцах почек. Возможно, что темная окраска кожи человека в экваториальных странах имеет значение для уменьшения синтеза избыточного количества витамина D. В то же время лица с темной кожей, по-видимому, больше страдают от рахита, если в диете недостаточно витамина D, чем в странах с умеренным климатом.

Концентрация ионизированного кальция в крови регулирует секрецию паратгормона. Низкий уровень кальция обуславливает повышение паратгормона и, следовательно, увеличивает продукцию 1,25-дигидроксивитамина

D₃. Это увеличивает всасывание кальция и фосфора в кишечнике. Паратгормон действует на кость, увеличивая скорость резорбции кальция и фосфора, особенно в старых участках, где остеобласты и остециты активированы, а синтез коллагена заторможен. В почках паратгормон увеличивает реабсорбцию кальция в канальцах и повышает экскрецию почками неорганического фосфата на всех участках канальцев.

Ежедневная потребность в витамине D составляет 400 МЕ (10 мкг) у детей в возрасте 6 мес., 600 МЕ в 3 года и 800 МЕ старше 3 лет. У взрослых, за исключением периода беременности и лактации, потребность в витамине D составляет 100 МЕ (2,5 мкг). Продолжительный прием противосудорожных средств и барбитуратов сопровождается повышением потребности в витамине D. Витамин D в целом очень стабилен при переработке и хранении продуктов.

Клинические проявления дефицита витамина D достаточно разнообразны. Дефицит витамина D у детей ведет к рахиту, а у взрослых — к остеопорозу. После гастрэктомии может быть нарушено всасывание витамина D и кальция. При послеоперационном гипопаратиреозе возникает гипофосфатемия, гипокальциемия и низкое содержание в сыворотке витамина D₃. При хронической почечной недостаточности нарушается образование активной формы витамина — 1,25-дигидроксивитамина D₃. В результате развивается почечная остеоидистрофия (почечный рахит). Иногда возникает гипокальциемия, которая приводит к избыточной активности паращитовидных желез с их гиперплазией. Возможна остеопороз в результате действия паратгормона и одновременно метастатическая кальцификация.

При проведении программного гемодиализа возникает необычная форма остеопороза. В дополнение к дефициту 1,25-дигидроксивитамина D₃ и задержке фосфора может быть избыток алюминия в растворе диализата.

Встречается дефект реабсорбции кальция в почечных канальцах с повышением уровня 1,25-дигидроксивитамина D₃ в плазме. У небольшого числа больных по неизвестной причине возникает избыток витамина D₃ и усиление реабсорбции кальция. Резистентность к введению

витамина D является аутосомно-рецессивным состоянием в результате низкой активности β-гидроксилазы.

Препараты витамина D разнообразны. Кальциферол для инъекций содержит 600 тыс. МЕ в 2 мл и используется при потребности в больших дозах. Таблетки кальциферола содержат 1,25 мг, что эквивалентно 50 тыс. ЕД. Для лечения гипопаратиреоза ежедневно назначают от 1 до 4 таблеток.

Альфакальцидол (α-D₃) выпускается в капсулах по 0,25 или 1 мкг. Он быстро превращается в печени в 1,25-дигидроксивитамин D₃. Показаниями к его применению являются заболевания почек, протекающие с поражением костей, гипопаратиреоз, послеоперационное лечение гиперпаратиреоза, рахит. Профилактика и лечение остеопороза, в том числе климактерического и сенильного. Начальная доза для взрослых составляет 1 мкг ежедневно.

Кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D₃) выпускается в капсулах по 0,25 и 0,5 мкг. Используется для коррекции нарушений метаболизма кальция и фосфора у больных с почечной остеодистрофией. У взрослых лечение следует начинать с 2–4 капсул по 0,5 мкг ежедневно. При этом следует еженедельно контролировать концентрацию кальция в крови. При лечении этим препаратом одновременно могут потребоваться средства, связывающие фосфаты.

Передозировка витамина D возникает при назначении очень больших доз препаратов или при длительном их применении. Обычно это происходит по ошибке и когда больные принимают кальцитриол или альфакальцидол. При этом следует контролировать уровень содержания кальция в плазме и другие биохимические показатели. Токсическое действие оказывает 25-гидроксивитамин D₃, но не 1,25-дигидроксивитамин D₃. Концентрация первого из этих веществ иногда превышает концентрацию второго в 1000 раз. Это связано с тем, что реакция гидроксилирования в почках находится под строгим контролем, обеспечивая концентрацию 1,25-дигидроксивитамина D₃ в узких пределах, тогда как 25-гидроксивитамин D₃ образуется в печени и концентрация его зависит от количества витамина D, поступающего в этот орган.

Проявлениями передозировки могут быть анорексия, рвота, тошнота, запор, ступор. При этом концентрация кальция в плазме повышена. Могут образовываться камни в почках. Больные саркоидозом могут отмечать непереносимость витамина D. При тяжелой гиперкальциемии рекомендуются большие дозы синтетического кальцитонина. Первоначально вводят по 400 МЕ каждые 6–8 ч. Назначают петлевые диуретики и увеличивают количество вводимой жидкости. При острой передозировке кальцитриола рекомендуется промывание желудка. При саркоидозе или метастазах в кости гиперкальциемия контролируется с помощью ГКС.

Гипопаратиреоз. Это состояние развивается чаще всего после операций на щитовидной железе, а также после облучения, при гипомагнии. Наиболее характерное проявление — гипокальциемия с судорогами, мышечной слабостью, аритмией.

При тяжелой гипокальциемии вводят 10–20 мл 10% раствора кальция глюконата и повторяют это введение в зависимости от эффекта. Одновременно пополняют дефицит ионов магния в виде магния сульфата. Кальций внутрь может быть назначен в виде солей карбоната, глюконата, цитрата. При этом может отмечаться диспепсия, вздутие живота. Обычно одновременно вводятся препараты витамина D.

18.5. БОЛЕЗНИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Кора надпочечников секретирует три главных типа гормонов: минералокортикоид альдостерон, глюкокортикоид кортизол и надпочечниковые андрогены. Альдостерон регулирует гомеостаз натрия и калия, воздействуя на их прохождение через почечные каналы с задержкой натрия и выделением калия из организма. Гормон играет определенную роль в патогенезе сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. Кортизол участвует в тканевом энергетическом обмене, вызывает катаболический эффект при стрессе. Надпочечниковые андрогены играют определенную роль у женщин. Регуляция секреции корой надпочечников осуществляется через ось гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников

для кортизола и андрогенов и через РАС для альдостерона.

Патология коры надпочечников может казаться как отдельных гормонов, так и всех трех типов и быть связанной как с ее гипофункцией, так и гиперфункцией в результате гиперплазии коры.

При снижении функции коры надпочечников — первичном гипокортицизме (болезнь Аддисона) необходима ЗГТ препаратами коры надпочечников — ГКС и минералокортикоидами.

ГКС: гидрокортизон, кортизон, преднизолон, в отдельных случаях дексаметазон. Они широко применяются в клинической практике в качестве антиаллергических и противовоспалительных средств. При ЗГТ их назначают в небольшой дозе, соответствующей секреции в физиологических условиях. При этом они оказывают как глюкокортикоидное, так и небольшое минералокортикоидное действие, что связано с их воздействием на разные типы тканевых рецепторов.

ГКС разными путями усиливают инсулинорезистентность с склонностью к гипергликемии, гиперинсулинемии. Нарушается липидный обмен с повышением содержания в крови как ЛПНП, так и ЛПВП, триглицеридов в связи с усилением их синтеза в печени, повреждением рецепторов ЛПНП, дефицитом липазы липопротеидов. Усиливается катаболизм с мобилизацией тканевых белков мышц, костей, сухожилий. Происходит перераспределение жира с накоплением его в области живота (в связи с гиперинсулинемией) и усилением циркуляции свободных жирных кислот в системе портальной вены.

Установлен умеренный ulcerогенный эффект ГКС, который связывают с уменьшением активности защищающих слизистую оболочку механизмов и увеличением кислотности. Небольшой минералокортикоидный эффект характеризуется задержкой натрия и потерей калия с тенденцией к гипертензии. Обычно нарушается функция гипоталамо-гипофизарной оси и выделения тропных гормонов гипофиза. Изменения содержания кортизола неблагоприятно влияют на психологический статус, настроение больного. Особое влияние оказывается на иммунную систему (хорошо известен противовоспалительный эффект ГКС). Однако при определенных

условиях это может вести к провоцированию так называемых оппортунистических и нозокомальных инфекций. Уменьшается миграция нейтрофилов в ткани, увеличивается в связи с этим нейтрофилез при уменьшении числа Т-лимфоцитов, супрессии образования ИЛ-2. Изменяется выделение макрофагами цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-3, -4, -6, ИФН- γ . Угнетается IgE-опосредованное освобождение гистамина нейтрофилами и образование антител.

ГКС, вводимые внутрь, достигают пика концентрации через 1–2 ч. Имеется широкий диапазон биодоступности препаратов (25–90%), который носит индивидуальный характер применительно к кортизону и гидрокортизону, значительно меньше различия между преднизолоном и преднизолоном (50–90%). Кортизон и преднизолон превращаются в печени в активные формы (кортизол и преднизолон).

Кортизол обратимо связывается с белком (до 90%). Несвязанный ГКС определяет физиологический и фармакологический эффект. Синтетические ГКС меньше связываются с белком и активнее проникают в ткани.

Гидрокортизон быстро исчезает из циркуляции в результате метаболизма в печени. Синтетические ГКС метаболизируются значительно медленнее. $T_{1/2}$ кортизола и кортизона 90 мин, преднизолона около 3,5 ч. Клиренс преднизолона на 20% выше у женщин. Применение ГКС в ревматологии, пульмонологии описано в соответствующих разделах.

Описано взаимодействие вводимых ГКС со следующими препаратами, которые индуцируют печеночные ферменты и требуют увеличения дозы гормонов: рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал. Эстрогены уменьшают клиренс ГКС. Склонность к усилению геморрагий под влиянием аспирина усиливается. Уменьшается эффект противодиабетических препаратов, доза которых должна быть увеличена.

Минералокортикоиды: ДОКСа, синтетический препарат флудрокортизон. Минералокортикоидная активность контролируется преимущественно РАС, в значительно меньшей степени — кортикотропином.

Флудрокортизон — дериват гидрокортизона. Есть два вида его рецепторов в дистальных

канальцах почек, где происходит реабсорбция натрия и воды и усиливается секреция калия. Активность ренина и секреция альдостерона подавляются флудрокортизоном, как и активность симпатoadреналовой системы. Действие препарата начинается в пределах 2–3 ч с момента приема внутрь. Минералокортикоидный эффект отсутствует при значительном дефиците натрия в организме. Осторожность при его применении требуется при гипокалиемии, гипертензии, отеках. Эффект оценивается прежде всего клинически, по величине АД, важно также определение содержания калия в сыворотке. Флудрокортизон метаболизируется в печени, его $T_{1/2}$ составляет около 200 мин.

Надпочечниковая недостаточность, требующая ЗГТ, развивается в результате деструктивного аутоиммунного процесса, туберкулеза, грибковых поражений, кровоизлияний в ткань желез, метастатических и инфильтративных поражений.

Хроническая надпочечниковая недостаточность характеризуется постепенно прогрессирующей слабостью, анорексией со снижением массы тела. Характерно появление гиперпигментации кожи, напоминающей загар (описана впервые Томасом Аддисоном) с одновременным образованием витилиго. Возможно появление гипотензии, гиперкалиемии, гипонатриемии, гипогликемии. Для подтверждения диагноза возможно проведение пробы с АКТГ (0,25 мг), после введения которого через 30 мин содержание в крови кортизола в норме увеличивается не менее чем на 7 мкг% (достигает 18 мкг%). При надпочечниковой недостаточности концентрация кортизола повышается незначительно или не изменяется. При КТ можно обнаружить уменьшение или увеличение (туберкулез) размеров надпочечников, их кальцификацию.

Лечение надпочечниковой недостаточности проводят в виде ЗГТ глюко- и минералокортикоидами. Одновременно может проводиться терапия основного заболевания, например туберкулеза. Назначается разнообразное питание, обогащенное белком, витаминами С, В₁, поваренной солью (до 20 г/сут). Уменьшают потребление калия (ограничивают картофель, бобовые, кофе, шоколад). Вводят гидрокортизон в дозе 10 мг

утром и 5 мг после обеда внутрь, флудрокортизон 0,1–0,2 мг внутрь 1 раз в сутки. При недостаточном эффекте доза гидрокортизона может быть увеличена до 20–30 мг/сут. При тенденции к артериальной гипертензии доза препарата может быть снижена. При остром заболевании или травме дозу ГКС удваивают. Вместо гидрокортизона может вводиться преднизолон 5 мг утром и 2,5 мг перед сном.

При повышенной функции коры надпочечников используются блокаторы секреции: хлодитан, аминоклутамид (элептен, мамомид). Чаще эти препараты назначают при болезни Иценко—Кушинга.

Хлодитан — изомер дихлордифенилдихлорэтана, который используется в качестве инсектицида. Он блокирует синтез кортизола, ингибируя 11β -гидроксилирование и взаимодействуя с цитохромом Р450. Хлодитан интенсивно накапливается в жирах и долго действует после прекращения его введения. Его $T_{1/2}$ достигает 20–50 дней. Препарат применяют, начиная с дозы 1–2 г и постепенно повышая, доводят ее до 8–10 г. При его введении развивается гипoadrenalизм, что требует вскоре после начала приема замещающей глюкокортикоидной терапии с повышением дозы в период стрессов.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: атаксия, кожные сыпи, лихорадка, тошнота, диарея. Обычно также повышается содержание холестерина в крови.

Аминоклутетимид блокирует стероидогенез, угнетая переход холестерина в прегненалон. Снижается образование кортизола, альдостерона, эстрогенов, что легко обратимо в течение нескольких дней по окончании терапии. Препарат быстро всасывается, и до 50% его выделяются с мочой в неизменном виде. $T_{1/2}$ 12 ч. Около 20% связаны с белком.

При приеме аминоклутетимида развивается гипoadrenalизм и требуется заместительная терапия ГКС (только не дексаметазоном, метаболизм которого усиливается этим препаратом) и флудрокортизоном. Препарат противопоказан при порфирии. Аминоклутетимид уменьшает эффект противодиабетических средств, кумариновых антикоагулянтов.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: головокружение, кожная сыпь, тошнота, рвота, подавление кост-

ного мозга, повышение активности в крови печеночных ферментов, тенденция к гипотиреозу.

Кетоконазол — производное имидазола, используется в качестве противогрибкового средства. Он также блокирует связанный с цитохромом P450 синтез надпочечниковых и половых гормонов, особенно синтез андрогенов. Выделяется с калом, в крови на 75% связан с белком. Надпочечниковая недостаточность возникает при приеме доз больших, чем антигрибковые.

Побочные действия: диспептические явления, кожная сыпь. Описаны также массивные некрозы печени при его действии. При его применении необходимо уменьшать дозы циклоспорина, метилпреднизолона, кумариновых антикоагулянтов.

18.6. ОЖИРЕНИЕ

Ожирение является распространенным нарушением обмена веществ и серьезной проблемой в экономически развитых странах. Его развитие связано с расстройством контроля аппетита, поддержания массы тела. В этих процессах участвуют внутренние (метаболические, генетические) и внешние факторы (психосоциальные и другие факторы окружающей среды). У большинства больных ожирение связано с особенностями пищевого поведения, и лишь у 25–40% избыточная масса тела определяется в значительной степени генетическими факторами. Для оценки ожирения используется индекс массы тела (ИМТ): масса тела (в кг)/рост (в м²). При ИМТ > 27 масса тела считается избыточной, при ИМТ > 30 может диагностироваться ожирение. Определяют также отношение окружности талии к окружности бедер, которое должно быть менее 0,8–0,9. Увеличение этого отношения указывает на ожирение преимущественно абдоминального типа, которое связано с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Ожирение часто сочетается с другими факторами риска сердечно-сосудистой патологии: гипертензия, гипертриглицеридемия, инсулинорезистентность и другие метаболические расстройства (повышение содержания в крови глюкозы, холестерина, мочевой кислоты, фибриногена, снижение содержания ЛПВП). При этом

снижение массы тела приводит к уменьшению риска развития ИБС, мозговых инсультов, часто ведущих к летальному исходу.

В основе ожирения лежит энергетический дисбаланс в сочетании с хронической гипокинезией и нарушением структуры питания с высоким потреблением энергоемких продуктов (кондитерские, мучные изделия, животные жиры), недостаточное потребление белков, свежих овощей и фруктов, растительных масел. Одновременно имеет место нарушение режима питания: еда в сухом виде, быстрый прием пищи, обильная еда в вечерние часы.

При этом имеет место нарушение межклеточного обмена веществ в животных клетках: преобладают процессы синтеза, накопление жира в тканях. Это обусловлено изменением активности липолитических ферментов.

Основные подходы к терапии ожирения: диета в сочетании с физической нагрузкой и фитотерапией, медикаментозная терапия в виде анорексантов, гипополипидемических препаратов, хирургическое лечение с удалением подкожной жировой клетчатки, отсасывание жировых отложений, формирование малого желудка.

Низкокалорийная диета предполагает ограничение приема углеводов, особенно олигосахаридов, сладостей, жиров животного происхождения, соли и жидкости, включение в рацион пищевых волокон, частое дробное питание. Одновременно можно назначать разгрузочные дни (1 раз в неделю) — кефирные, яблочные, творожные. Полное голодание в течение недели с употреблением минеральных вод признается недостаточно обоснованным.

Получила известность и распространение фитотерапия в виде пищевых добавок, способствующих коррекции метаболизма, снижению аппетита больного. Такие продукты, обогащенные витаминами, минеральными веществами, пищевыми волокнами, полиненасыщенными жирными кислотами, аминокислотами, разработаны и в нашей стране (эмбитан). Целесообразность применения пищевых добавок для борьбы с ожирением весьма вероятна, однако эффективность их не следует переоценивать.

Длительное время существовало скептическое отношение к анорексантам, которое осно-

вано на результатах испытания амфетаминов. Последние продемонстрировали тяжелые НЛР в виде легочной гипертензии, которая лишь у части больных исчезала с отменой препарата.

В настоящее время все больше внимания привлекают препараты, влияющие на трансмиссию серотонина, который образуется из триптофана в нервных окончаниях. Снижение аппетита и потребления пищи отмечается при введении предшественников серотонина (триптофан) и препаратов, освобождающих серотонин из нервных окончаний или блокирующих его повторный захват. Первым представителем этой группы был фенфлурамин, являющийся смесью двух изомеров. Декстраизомер фенфлурамина — дексфенфлурамин (изолипан) стимулирует высвобождение серотонина и угнетает его обратный нейрональный захват. При этом он изменяет схему пищевого поведения, уменьшает аппетит, не вмешиваясь в другие поведенческие реакции. Препарат снижает потребление пищи, увеличивает степень насыщения едой, уменьшает мотивацию к еде, снижает субъективный порог голода. Помимо аноректического действия, изолипан активирует окисление липидов и углеводов, не изменяя окисления белка. При лечении в течение 3 мес. с одновременным соблюдением низкокалорийной диеты отмечают достаточно высокую эффективность этого препарата, существенное снижение массы тела. Однако при более длительном наблюдении за больными, принимавшими препарат, и эхокардиографическом обследовании у части из них находили фиброзные изменения эндокарда клапанов, прежде всего митрального, что потребовало даже в ряде случаев оперативного вмешательства. Кроме того, у некоторых больных наблюдалась легочная гипертензия. В связи с этим препарат был изъят и дальнейшее употребление его пока не рекомендуется, хотя уверенности в его небезопасности в настоящее время нет.

Постоянно появляются новые препараты против ожирения, среди которых агонисты β_3 -адренорецепторов, обладающих термогенной активностью. Ингибитор желудочной и панкреатической липазы *орлистат* (ксеникал) уменьшает всасывание жира на 30%. Препарат не всасывается после приема внутрь. При этом не

наблюдается диарея и существенное нарушение всасывания, хотя возможно развитие некоторого дефицита жирорастворимых витаминов А, D, E, К, что требует приема поливитаминных препаратов. Орлистат назначают по 120 мг 3 раза в сутки вместе с едой. При рациональном уменьшении калорийности пищи, увеличении нагрузки через 2 года лечения удавалось добиться потери массы тела до 10%. Некоторый эффект при ожирении оказывает метилцеллюлоза, увеличивающая наполнение пищеварительного тракта без увеличения калорийности пищи.

Сибутрамин (меридиа) в отличие от других средств центрального действия не влияет на дофаминергическую систему и на высвобождение нейромедиаторов из нервных окончаний. Его фармакологическое действие заключается в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической цепи. Вследствие такого двойного действия быстро достигается чувство насыщения и снижается количество потребляемой пищи, при этом усилении термогенеза увеличивается расход энергии.

В целом в настоящее время имеется реальная возможность помочь больному ожирением снизить массу тела, а также повлиять на связанные с ожирением факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Изучается возможность применения аналогов лептина (гормон жировой ткани), препаратов, увеличивающих термогенез и основной обмен через активацию β_3 -адренорецепторов, улучшающих чувствительность рецепторов к инсулину (тиазолидиндионы).

18.7. НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН

Нарушения репродуктивной функции у мужчин наблюдаются достаточно часто и могут быть связаны с патологией тестикул и регулирующих их функцию органов, прежде всего гипофиза.

Андрогены — мужские половые гормоны, секретируемые яичками. Среди них наибольшее значение имеет тестостерон. Синтез и секреция тестостерона происходят в клетках Лейдига яичек и стимулируются ЛГ. По окончании созревания тестостерон секретируется почти исключительно яичками в количестве 3–10 мг/сут.

В крови гормон циркулирует преимущественно в состоянии, связанном с белком — специальным глобулином, количество которого увеличивается под влиянием тироксина, при заболеваниях печени. Ритмические изменения секреции и концентрации тестостерона в крови не существенны. В пожилом возрасте концентрация циркулирующего тестостерона постепенно снижается, тогда как количество гонадотропинов и связывающего глобулина растет. В большинстве тканей органов-мишеней тестостерон превращается в более активный дигидротестостерон под влиянием α -редуктазы.

Тестостерон способствует росту половых органов и развитию вторичных мужских половых признаков. Он имеет значение в проявлении либидо, поддержании потенции и необходим для сперматогенеза. Циркулирующий в крови тестостерон угнетает секрецию гонадотропинов передней долей гипофиза. Андрогены обладают анаболическим свойством, способствуя росту и увеличению мышечной массы, предупреждая остеопороз.

Гонадотропины — ЛГ и ФСГ — секретируются передней долей гипофиза. У мужчин ЛГ стимулирует секрецию андрогенов яичками, ФСГ влияет на сперматогенез.

Андрогены. Основными путями введения андрогенов, применяемых в клинической практике, являются пероральный, парентеральный (внутримышечный и подкожный) и трансдермальный.

При пероральном приеме тестостерон полностью инактивируется в печени. Для повышения биодоступности андрогенов используют препараты, которые не могут быть инактивированы реакцией ароматизации. К ним относится местеролон, который обладает слабой андрогенной активностью. Гепатотоксичность у этого препарата отсутствует, однако в высоких дозах, необходимых для андрогенного эффекта, местеролон снижает эндогенный уровень тестостерона за счет торможения активности ЛГ. С целью повышения биодоступности андрогенов используют также добавление в молекулу тестостерона длинной цепочки жирных кислот за счет реакции этерификации. К препаратам, полученным таким образом, относится тестостерона ундеканат

(андриол). Вследствие высокой липофильности тестостерона ундеканата препарат связывается в кишечнике с хиломикронами и всасывается в терапевтических количествах в лимфатическую систему, не подвергаясь первичной печеночной инактивации. После приема внутрь из тонкой кишки всасывается 45–48% препарата. Максимальная концентрация достигается между 2,5 и 5 ч после однократного приема. В результате гидролиза тестостерона ундеканата высвобождается свободный тестостерон, действие которого аналогично действию эндогенного тестостерона. В дальнейшем образуются активные метаболиты тестостерона, которые, связываясь с соответствующими рецепторами, обуславливают полный спектр андрогенной активности тестостерона андеканата. Важной особенностью действия препарата является отсутствие индукции печеночных ферментов при длительном применении, кроме того, вследствие создания физиологических концентраций в плазме крови тестостерона андеканат не приводит к подавлению выработки собственного эндогенного гормона. Поэтому в настоящее время он является основным препаратом для проведения пероральной андрогенной заместительной терапии.

Наиболее распространенным путем введения андрогенных препаратов является глубокое внутримышечное введение эфиров тестостерона в масляном растворе. Фармакокинетические параметры, которые достигаются при таком пути введения, обусловлены химической характеристикой боковой эфирной цепочки, которая определяет скорость высвобождения эфира тестостерона из масляного депо. Также важны место введения инъекции и объем вводимого раствора. Препараты тестостерона, содержащие короткие алифатические боковые цепочки, как, например, тестостерона пропионат, обладают короткой продолжительностью действия и поэтому должны применяться ежедневно, что удобно для длительной терапии. В то же время другой препарат эфира тестостерона — тестостерона энантат, содержащий более длинную алифатическую цепочку, характеризуется значительно более длительным действием, что позволяет применять его 1 раз в 10–14 дней. Однако при этом режиме дозирования не создается адекват-

ных концентраций тестостерона в плазме крови: первоначально достигаются супрафизиологические уровни тестостерона, а затем отмечаются значительные колебания вплоть до субтерапевтических концентраций тестостерона в крови, что также не делает удобным применение препарата в клинической практике.

Одним из подходов к решению проблемы сбалансированного применения андрогенов при внутримышечном введении является использование комбинации эфиров тестостерона с различной продолжительностью действия. Самым распространенным препаратом такого типа является сустанон-250 (содержит тестостерона пропионат, фенилпропионат, изокапроат и деканоат). Компоненты препарата имеют различную быстроту и продолжительность действия, в связи с этим сустанон-250 вызывает быстро наступающий (сразу после введения) и длительный (в течение 3 нед.) эффект. Препарат вводится 1 раз в 3–4 нед., что позволяет применять его при длительной ЗГТ. Однако и в этом случае концентрации тестостерона в плазме крови значительно варьируют — от супрафизиологических до субфизиологических значений, что снижает надежность ожидаемого терапевтического эффекта и приводит к ряду НЛР, например к снижению выработки собственного эндогенного тестостерона из-за угнетения активности ФСГ и ЛГ на фоне супрафизиологических концентраций, создаваемых препаратом.

Подкожная имплантация неизмененного тестостерона используется в клинической практике более 50 лет как средство равномерного поступления тестостерона в плазму крови. После однократного имплантирования при использовании данного метода удается получить стабильные физиологические концентрации в течение 6 мес. Однако, хотя использование подкожных имплантов тестостерона на первый взгляд представляется практически идеальным средством для андрогенной ЗГТ, на практике он не находит широкого применения из-за ряда серьезных осложнений, связанных с процедурой введения (инфицирование места имплантации, кровотечения, выпадение импланта). Кроме того, сохранение эффекта в течение 6 мес. делает затруднительным для доктора отменять или делать

перерывы в лечении в случае необходимости. Поэтому в настоящее время подкожные импланты представляются более перспективными для мужской контрацепции, а не для андрогенной заместительной терапии в случае гипогонадизма.

Другим способом применения андрогенов для ЗГТ, который имеет клиническое значение, является использование трансдермального пути введения. С этой целью рядом фирм разработаны специальные кожные гели, содержащие тестостерон, которые используются в виде специальных наклеек или пластыря. Такие наклейки могут фиксироваться на поверхности мошонки или на любой другой поверхности кожи. При такой форме применения обеспечивается создание физиологических концентраций тестостерона в плазме крови, однако при этом требуется ежедневное применение и отмечается непропорциональное увеличение уровня дигидротестостерона за счет реакции 5α -редукции тестостерона в волосяных фолликулах при его трансдермальном прохождении. Кроме того, имеется ряд технических неудобств, связанных с необходимостью ежедневного выбривания поверхности мошонки и относительно большим размером наклейки, что необходимо для обеспечения терапевтических концентраций тестостерона. В случае же нанесения кожных гелей на поверхность кожи тела неудобства могут быть связаны с раздражающим местным действием, а также возможностью вирулизирующего эффекта у партнерши при сексуальных контактах. Тем не менее благодаря мягкости клинического эффекта, обусловленного созданием стабильных равновесных концентраций тестостерона, пациенты часто предпочитают трансдермальный путь применения более непредсказуемому и нестабильному эффекту андрогенов при внутримышечном введении.

Таким образом, для окончательного решения о выборе того или иного из перечисленных методов и препаратов необходимо оценить целый ряд факторов, таких как удобство применения, достижение стабильного эффекта, отсутствие дисбалансирующего воздействия на собственный гормональный профиль пациента, гепатотоксичности и малая выраженность нежелательных явлений. В целом можно сказать,

что использование естественных препаратов тестостерона является более предпочтительным по сравнению с синтетическими аналогами, поскольку это обеспечивает более предсказуемый и мягкий терапевтический эффект при меньшем числе НЛР на фоне длительной терапии. Кроме того, в условиях роста потребления андрогенных препаратов в клинической практике в последнее время отмечается тенденция к применению современных пероральных препаратов и дальнейшее совершенствование лекарственных форм тестостерона для трансдермального применения.

Препараты тестостерона и его синтетические аналоги обладают небольшой активностью в результате их инактивации в печени. Используют метилтестостерон в таблетках по 5 и 10 мг внутрь или под язык до полного рассасывания. Флуоксиместерон в дозе 10–20 мг/сут также назначают мужчинам среднего и пожилого возраста, в том числе для предупреждения остеопороза. Тестостерона энантат по 100–200 мг каждые 2–3 нед. или сустанон-250 (сочетание эстеров тестостерона) по 1 ампуле каждые 3–4 нед. вводят внутримышечно. Препараты тестостерона для имплантации в подкожную жировую клетчатку живота вводят по 400–600 мг каждые 4–6 мес.

Основным клиническим показанием к назначению андрогенов является терапия андрогендефицитных состояний, т. е. андрогены применяются с целью ЗГТ. Другим фармакологическим аспектом применения андрогенов является их использование в лечении анемии, остеопороза, гормонально-зависимого рака молочной железы, эндометриоза, ряда наследственных заболеваний мышц. При этих неспецифических показаниях андрогены используются с целью симптоматического лечения, а их место в терапии этих заболеваний обусловлено непосредственно клиникой основного заболевания.

Гипогонадизм имеет распространенность приблизительно в 5 случаях на 1000 мужчин (в большинстве западных стран Европы), что позволяет рассматривать гипогонадизм как самое распространенное гормондефицитное состояние у мужчин. Поскольку гипогонадизм не всегда имеет выраженную клиническую симптоматику, его не часто удается своевременно выявить, что не позволяет назначить пациентам эффек-

тивную ЗГТ, которая в значительной степени является средством повышения качества жизни пациентов с гипогонадизмом.

Основной целью андрогенной ЗГТ является восстановление и поддержание нормального уровня мужских гормонов в тканях-мишенях. Поскольку большинство андрогендефицитных состояний является необратимым, необходима пожизненная ЗГТ.

Тестостерон используется для лечения мужского гипогонадизма. Если болезнь возникает до полового созревания, то обычно одновременно происходит и задержка роста. Во избежание преждевременного закрытия эпифизов в течение первого года вводится не более $1/2$ дозы гормона для взрослых. Лечение тестостероном преследует цель не только развития вторичных половых признаков и повышения потенции, но и облегчения таких симптомов, как слабость, усталость, депрессия, неспособность концентрации внимания, а также предупреждение остеопороза.

НЛР при терапии тестостероном является задержка соли и воды, гипертензия, холестатический гепатит, полицитемия. В начале лечения может быть приапизм и гинекомастия. Андрогены противопоказаны больным с опухолью предстательной и молочной желез.

Гонадотропины. Препараты гонадотропных гормонов мужчинам назначают при бесплодии, вызванном нарушением их секреции. Применяют обычно хорионический гонадотропин (хориогонин) 1500 ЕД вместе с менопаузальным гонадотропином (75 ЕД), в которых содержится как ЛГ, так и ФСГ. Оба препарата вводятся 3 раза в неделю внутримышечно в течение 6 мес. Их не следует применять при первичном поражении яичек или их сосудов.

Хорионический гонадотропин назначают также мужчинам при задержке полового созревания и низком уровне гонадотропина в крови. Если это связано с гипопитуитаризмом, целесообразна длительная поддерживающая терапия. Последняя более физиологична и эффективна, чем ЗГТ тестостероном. При этом лечение проводят в течение двухнедельного курса по 1500 ЕД 3 раза в неделю внутримышечно с перерывом 12 нед. Во время перерыва следует периодически оценивать функцию гипофиза, учитывая возможность

ее спонтанного улучшения. При недостаточном эффекте первых трех подобных курсов следует перейти на терапию тестостероном. В настоящее время синтезирован гипоталамический гонадотропин-рилизинг гормон. Известны следующие его препараты: бусерелин, гозерелин, гистрелин, нафарелин, трипторелин. Они незначительно отличаются друг от друга молекулой декапептида, который предупреждает протеолиз препарата и увеличивает $T_{1/2}$.

При гипергонадотропном гипогонадизме имеется первичная тестикулярная недостаточность, бесплодие в этом случае необратимо. При гипогонадотропном гипогонадизме тестикулярная недостаточность вторична в связи с дисфункцией гипоталамуса или передней доли гипофиза. Для устранения бесплодия в этом случае тестостерон необходимо заменить гонадотропином, чтобы стимулировать сперматогенез и секрецию андрогенов. Если причина гипогонадизма — опухоль гипофиза, то необходимо лечение бромкриптином.

Анаболические стероиды. Анаболические стероиды являются синтетическими андрогенами, которые обладают меньшим вирилизующим и более выраженными белково-синтетическими свойствами. Они применяются для лечения некоторых апластических анемий для стимуляции эритропоэза. Их эффективность при гипопроотеинемии у больных с нефротическим синдромом или патологией печени сомнительна. Примером анаболических стероидов являются метандростенолон (нерабол), феноболлин (нероболлин), ретаболлин и др.

18.7.1. Лечение эректильной дисфункции

Нарушения эрекции становятся значительно чаще (в 10 раз) в возрасте 40–65 лет. В развитии эрекции имеет значение скоординированное функционирование нейроэндокринной и сосудистой систем. Развитие и поддержание ригидности полового члена связано с активацией парасимпатической нервной системы, сокращением седалищно-кавернозных мышц. Детумесценция (обратный процесс) контролируется активацией симпатической нервной системы.

Расстройства эрекции могут быть связаны с разнообразными патологическими состояниями (Кротовский Г. С., 1997):

- нарушения психики при депрессиях, наркоманиях, алкоголизме, других психопатологических расстройствах («страх полового бессилия»);
- эндокринные расстройства, прежде всего сахарный диабет, при котором у мужчин это явление наблюдается у 50% больных, гипогонадизм, гипоталамические нарушения;
- болезни сердечно-сосудистой системы в виде атеросклероза сосудов, в частности ветвей аорты, связанных с кровоснабжением полового члена, особенно на фоне таких факторов риска, как гипертензия, курение, гиперхолестеринемия; возможны также нарушения микроциркуляции, венозного дренажа кавернозных тел, посттравматические окклюзии артерий малого таза;
- неврологические расстройства в виде нарушений мозгового кровообращения, рассеянного склероза, паркинсонизма, токсических нейропатий;
- органические изменения полового члена.

В последнее время все чаще описывают нарушения пенильной микроциркуляции в связи с гипертензией и, особенно, антигипертензивной терапией.

При психогенной эректильной дисфункции, которая составляет 10–30% таких больных, возможен хороший эффект лечения опытным психотерапевтом. Среди эндокринных причин патологии можно назвать дефицит андрогенов, который лечат заместительным введением этих гормонов, и гиперпролактинемия, которая может корректироваться назначением бромкриптина

Для диагностики органических сосудистых нарушений применяется комплекс инструментальных методов: перфузионная кавернозометрия, ультразвуковая цветная доплерография артерий полового члена и др., в том числе фармакологическая кавернозография с кавернозометрией с применением папаверина, фентоламина, простагландинов.

У большинства лиц с нормальной функцией гонад дает эффект интракавернозное введение препаратов.

Папаверин имеет $T_{1/2}$ 1–2 ч, полностью метаболизируется в печени, вызывая иногда ее токсическое повреждение. Может также вызы-

вать гипотензию, приапизм, пенильный фиброз, в связи с чем перестал применяться.

Фентоламин — конкурентный ингибитор α_1 - и α_2 -адренорецепторов, имеет $T_{1/2}$ около 30 мин. Ранее применялся чаще всего в комбинации с папаверином и простагландинами, позволяя снизить их дозы.

Простагландины — синтетические формы PGE_1 (простациклин), действуют через специфические рецепторы, обладают высоким эффектом при эректильной дисфункции в результате интракавернозного введения. Alprostadil alfadex (EDEX) при эректильной дисфункции различного происхождения, в том числе в результате органических изменений сосудов, давал отчетливый положительный результат более чем в 90% случаев при интракавернозном введении при очень небольшом числе НЛР. Средняя доза препарата составляла 10 мкг.

Андрогены — препараты тестостерона пытались использовать по этим показаниям еще до применения интракавернозного введения. Вызывала сомнения целесообразность введения тестостерона при нормальном уровне его в крови. Однако все же при проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании андриола (тестостерона ундекоанат), который применялся внутрь в капсулах, положительный эффект был отмечен в 2 раза чаще, чем при использовании плацебо. По-видимому, следует считаться с возможностью относительного гипогонадизма. Используются различные андрогены. Эфиры тестостерона для инъекций (сустанон-250) содержат масляные растворы веществ с коротким, средним и длительным $T_{1/2}$. Вводят его по 1 мл внутримышечно 1 раз в 3 нед.

Андриол — натуральный тестостерон с высокой липофильностью, который в отличие от метилтестостерона лишен гепатотоксичности. Он уменьшает также синтез тестостеронсвязывающего глобулина и при этом не ведет к угнетению выработки гонадотропных гормонов гипофизом. Андриол вводится по 160 мг/сут (80 мг за завтраком, 40 мг во время обеда и 40 мг за ужином).

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Силденафила цитрат (виагра) является первым принимаемым внутрь препаратом, проявляющим высокую эффективность у лиц с на-

рушением эрекции. Важным его достоинством является возможность эффективного приема в случае необходимости, т. е. за 30–60 мин до сношения. Препарат является избирательным ингибитором фосфодиэстеразы-5.

Ф а р м а к о д и н а м и к а. Силденафил оказывает сосудорасширяющее действие с некоторым понижением как систолического, так и диастолического АД без существенного изменения ЧСС. Отмечалась тенденция к снижению агрегации тромбоцитов, особенно в связи с потенцированием действия доноров NO (нитропруссид натрия). Препарат не оказывал заметного влияния на подвижность, морфологию, объем эякулята.

Силденафил действует как избирательный ингибитор фосфодиэстеразы-5, отвечающей за распад цГМФ в тканях пещеристого тела полового члена. Он усиливает аналогичное действие NO. При сексуальной активности происходит усиление метаболизма NO и цГМФ, а введение силденафила сопровождается повышением уровня цГМФ в пещеристом теле полового члена с расслаблением гладких мышц и развитием эрекции. Предотвращение распада цГМФ предупреждает раннее прекращение эрекции.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. При введении внутрь силденафил быстро всасывается и максимальная концентрация в плазме достигается через 30–120 мин, биодоступность его составляет 40%. До 80% вводимой дозы выводятся с калом и 13% — с мочой. $T_{1/2}$ 3–5 ч. Циркулирующий силденафил и его основной N-десметилловый метаболит связываются на 95% с белками плазмы. Терапевтический диапазон его составляет 25–100 мг, чаще всего 50 мг.

У больных с почечной и печеночной недостаточностью концентрация препарата в крови была после однократного приема почти в 2 раза выше, чем у здоровых лиц, однако это не приводило к учащению нежелательных явлений. У здоровых пожилых добровольцев клиренс виагры также был снижен, причем концентрация препарата в плазме почти в 2 раза превышала таковую у лиц 18–45 лет.

В з а и м о д е й с т в и е. Силденафил взаимодействует с некоторыми препаратами. Особенно важно взаимодействие с нитратами, которые часто принимают пожилые больные с ИБС и сте-

нокардией. При их совместном применении возможно значительное снижение АД, что делает такой прием противопоказанным. Какого-либо влияния на метаболизм и эффект противодиабетических средств, в частности толбутамида, не установлено. Также не отмечено взаимодействия с различными антигипертензивными препаратами, которые получали больные артериальной гипертензией, в том числе с диуретиками, антагонистами кальция, ИАПФ, блокаторами β -адренорецепторов.

Показани я. При изучении эффекта силденафила при эректильных дисфункциях различного происхождения и продолжительности (в том числе более 20 лет) показана высокая его эффективность с восстановлением функции и улучшением показателей успешных половых актов. Это касалось также больных сахарным диабетом, повреждением спинного мозга, гипертензией, депрессивным состоянием, другой сопутствующей патологией. Естественная сексуальная стимуляция улучшалась у 70–90% больных, получавших виагру, и 10–30%, получавших плацебо. Эффект сохранялся при повторном приеме препарата по крайней мере в течение года. Прекращали лечение из-за отсутствия эффекта только 5% получавших препарат. При прекращении лечения улучшение эректильной функции не сохраняется. Препарат был также эффективен у лиц старше 65 лет, среди которых улучшение функции было достигнуто в $\frac{2}{3}$ случаев.

Побочные действия. НЛР при приеме силденафила были обычно преходящими и не требовали прекращения приема его в будущем. По сравнению с плацебо чаще наблюдались головная боль, покраснение лица и шеи, небольшая диспепсия. Изредка отмечались также изменение остроты зрения, головокружение, сыпь, ринит. Частота этих явлений снижалась при продолжении терапии более месяца. Приапизм не наблюдался. Общее количество прекративших прием препарата из-за НЛР при дозе 50 мг составил 1,4%.

Противопоказание к приему силденафила является лечение нитратами в любой форме, так как усиление сосудорасширяющего действия может приводить к значительному падению АД. Полагают, что силденафил может

быть назначен не ранее чем через сутки, а по другим данным, через неделю после прекращения постоянного приема нитрата пролонгированного действия. У лиц, принявших силденафил и отметивших появление стенокардии во время половой активности, считается показанным ее немедленное прекращение. Если при этом болевые ощущения сохраняются, необходима консультация врача. Если больной в такой ситуации самостоятельно принял нитроглицерин, целесообразно повторное измерение АД. В случае сохраняющейся гипотензии целесообразна госпитализация. На фоне приема силденафила описано возникновение инфаркта миокарда, однако убедительных доказательств того, что это происходит чаще, чем при приеме плацебо, не получено. Если больной получает антигипертензивные препараты, он также должен быть предупрежден о возможном снижении АД под влиянием силденафила.

Режим дозирования. Начальная доза виагры — 50 мг — принимается за час до половой активности. В зависимости от выраженности эффекта доза может быть снижена до 25 мг или увеличена до 100 мг. Не рекомендуется принимать препарат более 1 раза в сутки.

Создание силденафила было связано с изучением роли NO в регуляции функционального состояния сердечно-сосудистой системы, за что Р. Фурчготт, Л. Игнарро, Ф. Мурад были удостоены Нобелевской премии в 1999 г. Наблюдение отдельных больных с развитием инфаркта миокарда во время физического напряжения, связанного с сексуальной активностью, не исключают возможности терапевтического применения препарата при сердечной патологии, причем по разным показаниям. Исследования в этой области продолжаются, причем вне связи с эффектом препарата при эректильной дисфункции. В эксперименте препарат обладал свойствами антиаритмических средств III класса. Показано его сосудорасширяющее действие у больных с хронической сердечной недостаточностью. Однако о клиническом применении по этим показаниям пока что речь не идет, а при тяжелой сердечной недостаточности в связи с возможной гипотензией препарат даже считается противопоказанным.

Среди новых препаратов, применяющихся при эректильной дисфункции, следует отметить *варденафил* (левитра) и *тадалафил* (сиалис). Данные препараты также относятся к классу селективных ингибиторов фосфодиэстеразы-5 и прошли целый ряд клинических исследований, в том числе и по их применению у пациентов с сахарным диабетом. Для варденафила характерно очень быстрое наступление эффекта — через 10–15 мин, в то время как тадалафил обладает наиболее продолжительным действием — до 36 ч. Однако следует отметить, что достоверных отличий по клинической эффективности и безопасности между препаратами данной группы не выявлено.

18.7.2. Лечение облысения

Потеря волос, или облысение, относится к весьма распространенным явлениям. Оно возникает по различным причинам и хотя чаще представляет собой прежде всего косметический дефект, может иметь неблагоприятные последствия. В связи с этим появившиеся возможности лечения потери волос с применением финастерида и миноксидила привлекают к себе большое внимание. Это касается в первую очередь лечения двух наиболее известных причин облысения андрогенетической алопеции и алопеции ареата.

Рост волос носит циклический характер со следующими фазами: рост (анаген) — 2–6 лет, инволюция (катаген) — 2–3 нед., покой (телоген) — 2–3 мес. В нормальном скальпе большинство фолликулов растет, лишь 1% находится в состоянии инволюции и 5–10% — в покое. В конце телогена волос выпадает, и начинается следующий цикл. Ежедневно около 100 волос с головы выпадают и то же число вступает в фазу анагена, продолжительность которого определяет их длину. Объем волосяной луковицы определяет диаметр волоса. При рождении на голове имеется около 100 000 волосяных фолликулов, которые обеспечивают рост длинных и довольно толстых волос. Кроме того, на теле имеются фолликулы, из которых вырастают тонкие и довольно короткие волосы. Фолликулы могут стать крупнее или мельче под влиянием различных системных и местных воздействий, которые изменяют продолжительность анагена и величину

матрикса волоса. Важным фактором регуляции роста волос являются андрогены, которые в период созревания у мужчин увеличивают размер фолликулов волос на груди, лице и уменьшают их размер в области висков.

Андрогенетическая алопеция. Это наследственное истончение волос, вызываемое андрогенами у генетически предрасположенных лиц, причем как мужчин, так и женщин. Это состояние у мужчин характеризуется обычным облысением, у женщин — выпадением волос. Оно начинается в возрасте 13–45 лет и почти у 50% лиц клинически обнаруживает себя до 50 лет.

В волосяных фолликулах скальпа дигидротестостерон связывается с рецепторами андрогенов, этот комплекс активирует гены, ответственные за трансформацию крупных фолликулов в мелкие. В последующем это ведет к укорочению фазы анагена и росту более коротких плохо растущих и тонких волос, которые слабо закрывают скальп. При этом количество фолликулов остается прежним. Дигидротестостерон образуется в результате периферического преобразования тестостерона под влиянием 5 α -редуктазы. Последняя существует в двух изоформах: 1-го и 2-го типов, которые вместе с другими ферментами регулируют трансформацию стероидов в коже. При алопеции у молодых лиц в фолликулах лобной части скальпа по сравнению с затылочной частью повышена активность 5 α -редуктазы, увеличено число андрогенных рецепторов и снижено количество цитохром P450 ароматазы, которая превращает тестостерон в эстрадиол. Различные клинические проявления этой патологии у мужчин и женщин связаны с количественными различиями уровня 5 α -редуктазы, андрогенных рецепторов и ароматазы в разных участках скальпа у лиц различного возраста и пола.

У мужчин андрогенетическая алопеция характеризуется облысением различного типа, иногда выраженным истончением волос по всему черепу. Основной целью лечения является усиление роста волос, для чего применяют финастерид внутрь и миноксидил местно. Оба препарата усиливают оволосение головы, задерживают истончение волос как в лобно-височной, так и теменной области, хотя их эффект колеблется

у разных лиц. Лечение неэффективно у совершенно лысых лиц при отсутствии видимых волос на голове. Необходимо применение препаратов в течение 6–12 мес. обычно с поддерживающим лечением.

Финастерид — ингибитор 5 α -редуктазы 2-го типа, тормозит превращение тестостерона в дигидротестостерон и применяется при доброкачественной аденоме предстательной железы. Его применение при облысении у мужчин связано с увеличением активности 5 α -редуктазы 2-го типа и дигидротестостерона в волосяных фолликулах у мужчин с облысением. Препарат быстро снижает вдвое уровень дигидротестостерона в сыворотке и скальпе. Он не влияет на андрогенные рецепторы и не обладает какими-либо стероидными эффектами. Его назначают в дозе 1 мг/сут. В трех рандомизированных двойных слепых испытаниях с плацебо-контролем почти у 2000 мужчин до 40 лет с склонностью к облысению различного типа и небольшим или умеренным истончением волос финастерид назначали в дозе 1 мг/сут в течение 2 лет. По сравнению с плацебо препарат давал отчетливый эффект с увеличением оволосения головы (улучшение у 66% лиц, получавших препарат, и 7% в группе плацебо). При этом лишь у 1% лиц нарастало облысение. Это исследование продолжается уже 5 лет с целью уточнения показаний к лечению. Препарат рекомендуется принимать при андрогенетической алопеции в дозе 1 мг независимо от возраста и функции почек. Препарат метаболизируется в печени, что следует учитывать при лечении лиц с ее патологией. У мужчин старше 60 лет препарат менее эффективен, так как у них активность 5 α -редуктазы в скальпе существенно ниже, чем у молодых. Это объясняет его относительно малое влияние на рост волос на голове у мужчин, принимавших финастерид в дозе 5 мг по поводу аденомы. В дозе 1 мг препарат безопасен и хорошо переносится. Однако небольшое число больных (порядка 1–2%) отмечали снижение либидо, эректильную дисфункцию, такие же показатели практически наблюдались в группе плацебо. Они постепенно исчезали при продолжении лечения через несколько недель.

Миноксидил усиливал рост волос при различных состояниях. Он увеличивал продолжитель-

ность анагена и размеры волосяных фолликулов. Препарат был предложен в свое время для лечения артериальной гипертензии, при которой его эффект связывают с открытием калиевых каналов и вазодилатацией. Механизм его действия при облысении остается неясным, но он не связан с расширением сосудов. Его введение в культуру волосяных фолликулов увеличивало их выживаемость. Миноксидил в виде 2% раствора местно усиливает рост волос при андрогенетической алопеции. Этот эффект был доказан в контролируемом рандомизированном испытании у мужчин с тенденцией к облысению и легким или умеренным истончением волос, диаметр которых при этом заметно увеличивался. Еще более выраженный эффект оказывал миноксидил в виде 5% раствора. Следует отметить, что первоначально миноксидил может оказывать действие на рост более тонких неполноценных волос с их выпадением, что создает впечатление большего облысения и может отмечаться до 10–12 нед. терапии.

Применяется 1 мл раствора миноксидила дважды в сутки. При этом удается добиться эффекта, а в последующем поддерживать достигнутый результат. Раствор распространяется по скальпу легкими движениями пальцев, массаж головы не нужен. Устройства для спрея не рекомендуются, так как при этом большая часть раствора остается на волосах. При желании больного перейти на финастерид ему следует по крайней мере еще 4 мес. принимать миноксидил, чтобы предупредить быстрое выпадение волос. Совместный эффект миноксидила и финастерида специально не изучался, однако создается впечатление, что он сильнее, чем самостоятельный эффект каждого препарата.

НЛР при введении миноксидила носят местный характер: раздражение кожи скальпа, сухость ее, покраснение, зуд. Они наблюдались у 7% лиц, применявших 2% раствор, и несколько чаще при лечении 5% раствором в связи с более высоким содержанием в нем пропиленгликоля. Возможен также аллергический или фотоаллергический контактный дерматит. Гипертрихоз скорее наблюдается у женщин. Миноксидил в виде местного раствора не влияет на кровообращение, АД, пульс и массу тела. При лечении 5% раство-

ром миноксидила его средняя концентрация в крови составляет 1,2 нг/мл, что значительно ниже уровня 20 нг/мл, при котором начинает проявляться влияние на гемодинамику.

Андрогенетическая алопеция у женщин встречается с той же частотой, что и у мужчин, но протекает менее заметно и легче в связи с различиями в количестве 5 α -редуктазы, ароматазы и рецепторов к андрогенам. Диагноз ставится клинически, при этом находят выпавшие волосы с большими вариациями их диаметра и длины. Большинство этих женщин сохраняют нормальную менструальную и эндокринную функцию, исследование которых чаще всего не обязательно. Больные должны быть проинформированы, что облысение им не грозит (это важно у лиц, склонных к депрессии в связи с наклонностью к облысению).

Миноксидил в растворе является единственным средством лечения женщин с этой патологией. Он эффективен у $2/3$ женщин, что было показано в специальном плацебо-контролируемом испытании. Существенных преимуществ применения 5% раствора перед 2% раствором не получено. Препарат должен использоваться дважды в день на сухую кожу головы. НЛР те же самые, что и у мужчин, однако гипертрихоз встречается чаще — у 3–5% женщин, особенно при применении более концентрированного раствора. Он возникает на бровях, щеках, верхней губе. Гипертрихоз уменьшается и даже исчезает при продолжающемся лечении приблизительно через год. Механизм его возникновения неизвестен, полагают, что миноксидил попадает на эти участки случайно или в результате контакта через подушку во время сна.

Финастерид противопоказан женщинам, которые могут иметь беременность, так как ингибиторы 5 α -редуктазы могут обусловить аномалии наружных половых органов плода. Эта закономерность была обнаружена у мужчин с дефицитом 5 α -редуктазы. В испытании финастерида у женщин в постменопаузе с андрогенной алопецией существенных отличий эффекта по сравнению с группой плацебо не обнаружено.

Эстрогены внутрь и местно пытались применять у женщин с андрогенетической алопе-

цией, однако убедительного терапевтического эффекта получить не удалось. Во всяком случае, местное лечение миноксидилом оказалось значительно более успешным. При лечении этих женщин оральными контрацептивами или комбинацией эстрогена с прогестином следует выбирать прогестин с минимальной андрогенной активностью (норгестимат или этинодиол диацетат).

Спиринолактоны оказывают небольшое угнетающее действие на связывание андрогенов с их рецепторами и уменьшают синтез тестостерона. Они иногда имеют эффект при гирсутизме и помогают незначительно при андрогенетической алопеции. Однако контролируемого изучения этого препарата не проводилось.

Алопеция ареата. Это заболевание характеризуется потерей волос в виде небольших округлых очагов и может поражать не только скальп, но и все туловище. Предполагают его аутоиммунную природу, болеют лица обоих полов в любом возрасте. Возможны спонтанные ремиссии и обострения. В остальном эти лица могут оставаться вполне здоровыми, однако у них чаще, чем в остальной популяции встречаются атопия, болезни щитовидной железы, витилиго. Как и при ряде других аутоиммунных заболеваний, при алопеции ареата находят изменения количества иммунокомпетентных клеток и преобладание некоторых НЛА.

Лечение этого заболевания проводят с применением ГКС, местных иммуномодулирующих средств, а также миноксидила. Однако эти средства, благоприятствуя росту волос, не влияют на течение заболевания в целом. Лечение проводят до наступления ремиссии, что может потребовать месяцев. Выбор препарата зависит от возраста больного и характера поражения. Дети до 10 лет получают местно 5% миноксидил, ГКС, возможно вместе. Пациенты старше 10 лет при поражении менее 50% скальпа получают то же лечение, а также в виде краткого курса антралин. При поражении более 50% скальпа используют перечисленные выше препараты, а также местно иммунотерапию и ГКС внутрь. Лечение более эффективно в легких случаях, при тотальном поражении скальпа эффект обычно незначителен. Фолликулы волос при этом заболевании не раз-

рушены, и надежда на улучшение всегда остается. Больные этим страданием часто депрессивны, что требует психотерапии.

ГКС в виде инъекций в очаги поражения — наиболее известный метод лечения. Используется триамцинолон ацетонид. Возможно развитие атрофии кожи в местах инъекций. Можно применять мазь. ГКС внутрь эффективны, но редко используются из-за возможности развития нежелательных явлений.

Миноксидил в виде 5% раствора применяют при потере 25% волос. Препарат неэффективен при полном облысении. Рост волос начинается в пределах 12 нед., и максимальный эффект достигается через год, при этом необходимо продолжать терапию.

В США при этом заболевании применяется антралин, который оказывает неспецифическое иммуномодулирующее действие. Он оказывает раздражающее кожу действие, поэтому его местное применение целесообразно в течение 20–60 мин с последующим удалением. Рост волос начинается через 2–3 мес. лечения. У 25% больных удается добиться удовлетворительного роста волос через полгода.

Таким образом, при некоторых достаточно распространенных заболеваниях облысение может быть скорректировано с применением препаратов, прежде всего миноксидила, а при андрогенной алопеции — и финастеридом.

18.8. ЖЕНСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Женские половые гормоны являются стероидными гормонами. Они обеспечивают контроль репродуктивной функции, как на уровне органов-мишеней, так и гипоталамо-гипофизарной системы. Репродуктивная система имеет особую значимость по сравнению с другими жизнеобеспечивающими системами организма, так как обеспечивает не существование отдельного индивида, а воспроизводство рода. Оптимальная функциональная активность ее формируется, в основном, к 16-летнему возрасту, постепенно регрессирует во второй половине жизни, теряя к 45 годам детородную функцию и к 55 годам гормональную активность. Стройность репродуктив-

ной системы обеспечена несколькими уровнями прямого и обратного взаимодействия: гипоталамус, гипофиз, яичники, органы-мишени. Синтез половых гормонов осуществляется под действием гонадотропинов, секреция которых в передней доле гипофиза находится под контролем релизинг-гормонов гипоталамуса. В качестве экзогенных препаратов могут использоваться природные половые гормоны, их эфиры и конъюгаты, синтетические стероиды.

Под влиянием гипоталамических релизинг-гормонов в передней доле гипофиза секретируются гонадотропины. К ним относятся представляющие собой гликопротеиды ЛГ и ФСГ. У женщин эти гормоны регулируют функцию яичников. Биологическое действие ФСГ заключается в стимулировании роста и развития фолликула, в результате чего увеличивается секреция эстрогенов. Также ФСГ увеличивает размер матки и индуцирует образование рецепторов ЛГ. ЛГ совместно с ФСГ стимулирует овуляцию, способствует формированию желтого тела и синтезу прогестерона в нем. Овуляция происходит на пике концентрации ЛГ. Гонадотропины вырабатываются циклически. Повышение уровня гонадотропинов в крови тормозит секрецию релизинг-гормонов, что приводит к уменьшению высвобождения гонадотропинов из гипофиза. Высокий уровень половых гормонов снижает выработку соответствующих гонадотропинов. Во время беременности секретируется хорионический гонадотропин, который во многом аналогичен ЛГ и влияет на желтое тело. Препараты гонадотропинов получают из мочи женщин в менопаузе, а хорионический гонадотропин — из мочи беременных женщин.

Естественными половыми стероидными гормонами являются эстрогены, андрогены и гестагены. По современным представлениям, первая ступень действия гормонов — связывание их со специфическими рецепторами в клетках органов-мишеней (половые органы, молочные железы, а также волосные фолликулы, кожа, кости и жировая ткань). Рецепторы гормонов стероидной структуры (половые гормоны, кортикостероиды) расположены в цитоплазме клеток. Клетки-эффекторы имеют определенное число рецепторов. По химической структуре рецепто-

ры относятся к белкам и выполняют две функции: распознают данный гормон среди других многочисленных молекул, соприкасающихся с клеткой; обеспечивают надлежащий клеточный ответ.

Для всех классов стероидных гормонов найдены специфические рецепторы, однако каждый стероидный гормон может реагировать с рецепторами других классов стероидов. Так, андрогены при высокой концентрации могут конкурировать с эстрогенами. Гестагены могут имитировать эффекты андрогенов, потенцируя или ингибируя их действие. Например, прогестерон является слабым андрогеном при действии на клетки предстательной железы, в то время как производное прогестерона — ципротерона ацетат — действует в качестве антиандрогена. На клетки гепатомы прогестерон действует как антиглюкокортикоид, а на почки как минералокортикоид.

При действии стероидных гормонов на клетку-мишень происходит не только взаимодействие с рецепторами, но и изменение числа рецепторов. Например, число рецепторов в цитоплазме для эстрадиола в матке (около 20 000–40 000) при действии физиологических доз снижается примерно наполовину. Уменьшение содержания цитозольных рецепторов стимулирует новый синтез, в результате через 18–24 ч после этого достигается их исходный уровень. Стероиды регулируют не только число своих собственных рецепторов, но и модулируют численность рецепторов других стероидов. Так, эстрогены стимулируют рецепторы для прогестерона, в то время как прогестерон, как правило, понижает их концентрацию. Рецепторы андрогенов модулируются эстрогенами. Связывание цитозольных рецепторов со стероидами является предпосылкой для функций гормонозависимых клеток, что имеет значение при терапии гормонозависимых опухолей. Примерно у 25–30 % больных с прогрессирующим раком молочной железы обнаруживают объективную ремиссию при эндокринной терапии. Известно, что около 90 % больных, у которых содержание рецепторов эстрогенов выше определенной величины (около 30 % всех опухолей молочной железы), эндокринная терапия (применение больших доз

андрогенов, эстрогенов или антиэстрогенов) может вызывать ремиссию. Опухоли с большим количеством рецепторов имеют меньшую вероятность и быстроту рецидива, чем те, у которых мало рецепторов.

Этапы транспорта и взаимодействия, например, эстрогена в клетке-мишени представляются следующим образом: комплекс рецептор–гормон транспортируется из цитоплазмы в ядро и взаимодействует с генетическим аппаратом клетки, вызывая синтез специфических белков *de novo*, определяющих физиологический ответ клетки с последующим каскадом различных метаболических (анаболических) процессов в клетке. Ответ клетки на воздействие стероидного гормона определяется не только его концентрацией, но и количеством рецепторов в клетках-мишенях, рецепторными, генетическими факторами, полом, возрастом, а также условиями окружающей среды (время суток, сезон, температура, питание), предшествующими или сопутствующими заболеваниями, воздействием других гормонов и лекарств.

Фармакодинамические эффекты половых стероидных гормонов разнообразны. Специфическое действие данных гормонов отражается в физиологическом ответе органов-мишеней (матки, влагалища, яичников, молочных желез, гипофиза, плаценты). Другие фармакодинамические эффекты, которые относят к разряду неспецифических, например наличие рецепторов для эстрогенов в стенке артерий, обсуждаются в контексте развития атеросклероза и возможности их использования. Действие эстрогенов и гестагенов на матку в основном считается синергичным и в то же самое время по некоторым характеристикам — антагонистичным. Их действие осуществляется в тесной взаимосвязи. Действие эстрогенов в менструальном цикле, например, предшествует накоплению гестагенов, а не наоборот. В количественном соотношении эстрогены преобладают в первую половину менструального цикла, а гестагены — во вторую. Развитие беременности происходит при несколько иных соотношениях данных гормонов. При общем повышении их уровня в первую половину беременности преобладают гестагены, а в конце беременности — эстрогены.

Эстрогены

Эстрогены в организме женщины представлены в виде эстрадиола, эстриола и эстрона. Эстрогены, прежде всего эстрадиол, и небольшое количество эстрона, секретируются яичниками. В печени из эстрадиола формируются менее активные эстрон и эстриол. Синтез стероидных гормонов, в том числе и эстрогенов, осуществляется из холестерина, а также непосредственно из андрогенов: андростендиона и тестостерона. В зависимости от фазы цикла интенсивность и преимущественная локализация выработки эстрогенов колеблются. В начальной фазе менструального цикла (фолликулярная) концентрация эстрогенов в плазме 0,2 ммоль/л, после овуляции (секреторная, лютеиновая) — 2,2 ммоль/л. В период беременности эстрогены, преимущественно эстриол, синтезируются также в фетоплацентарной системе.

Фармакодинамика

Механизм действия. Эстрогены взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами в тканях органов-мишеней (ER α и ER β), образованные комплексы оказывают влияние на ДНК клетки. Наряду с классическим механизмом представляет интерес также быстрый сосудистый эффект через мембрану. Таким свойством в наибольшей степени обладает 1 β -эстрадиол. Интерес представляют селективные агонисты и антагонисты рецепторов эстрогенов. Один из них ралоксифен — селективный модулятор рецепторов, может использоваться как антиэстроген в отношении ткани грудной железы и эндометрия.

Основные эффекты

Репродуктивная система. Эстрогены действуют совместно с прогестероном, они индуцируют синтез прогестероновых рецепторов в матке, влагалище, гипофизе. В то же время под действием прогестерона снижается экспрессия эстрогеновых рецепторов вследствие сокращения их синтеза. Эстрогены вызывают развитие вторичных женских половых признаков, отложение жира по женскому типу, обеспечивают менструальный цикл (гипертрофию миометрия, гиперплазию эндометрия), нагрубание молочных желез, повышение чувствительности матки к окситоцину, стимуляцию секреции цервикальной слизи.

Костная система. Эстрогены стимулируют рост и закрытие эпифизов трубчатых костей в пубертатный период, уменьшают резорбцию костной ткани, задерживают в костях кальций и фосфор, препятствуют остеопорозу в менопаузе. При этом они не влияют на регенерацию и образование костной ткани.

Кровь. Эстрогены повышают в крови уровень железа, меди, стимулируют синтез факторов свертывания II, VII, IX, X, уменьшают агрегацию тромбоцитов.

Кожа. Гиперпигментация в области сосков и гениталий, хлоазмы.

ЖКТ. Ослабляют перистальтику кишечника.

Углеводный обмен. Увеличивают утилизацию глюкозы (повышают чувствительность к действию инсулина).

Липидный обмен. Эстрогены снижают уровень ХС ЛПНП и повышают уровень ХС ЛПВП и триглицеридов в крови.

Водно-электролитный обмен. Эстрогены задерживают в организме воду, азот, натрий, уменьшают объем плазмы, способствуя быстрому переходу жидкости в межклеточное пространство.

Эстрогены, оказывая общее анаболическое действие на организм женщины, стимулируют систему макрофагов, выработку антител и активность фагоцитов, повышая устойчивость организма к инфекции.

Фармакокинетика

Всасывание. Природные и синтетические эстрогены хорошо всасываются при приеме внутрь. Большинство эстрогенов хорошо абсорбируется через кожу и слизистые оболочки и могут использоваться местно.

Распределение, метаболизм, экскреция. В крови эстрогены связываются с альбуминами и гормонсвязывающими глобулинами. Метаболизируются в печени, метаболиты выводятся с желчью в виде конъюгатов, которые гидролизуются при участии ферментов кишечной микрофлоры, при этом эстрогены проходят энтерогепатический цикл, вновь реабсорбируясь из кишечника в кровь после отделения сульфатных и глюкуроновых групп. Метаболизм природных эстрогенов по сравнению с синтетическими осуществляется быстрее.

Циркуляция эстрогенов в крови носит двухфазный характер. $T_{1/2}$ гормонов в первую фазу

цикла составляет 5–20 мин, во вторую — 2,5–3 ч. Эстрогены также концентрируются в почках, тканях легких, кишечнике, коже, жировой ткани.

Метаболизм эстрогенов изменяется при нарушении функции печени, дефиците витаминов В₁ и В₆, низком содержании белка в пище и в крови, дисбактериозе, при применении ЛС, затрагивающих ферментные системы печени или подавляющих микрофлору кишечника. Экскретируются почками в виде глюкуронидов и сульфатов.

Природные эстрогены плохо растворяются в воде, в основном применяются в масляных растворах парентерально, всасываются медленно (в течение нескольких недель — эстрадиола валерат) и действуют длительно. Синтетические препараты активны при применении внутрь.

Лекарственные взаимодействия. При совместном применении фолиевая кислота и препараты щитовидной железы потенцируют действие эстрогенов. Фенобарбитал и другие индукторы печеночных ферментов, а также антибиотики широкого спектра действия, подавляющие рост кишечной флоры, снижают эффективность эстрогенов.

Эстрогены усиливают действие гипохолестеринемических средств, снижают эффективность гипотензивных, диуретических, антиаритмических, антикоагулянтных, противодиабетических средств.

Побочные действия. Эстрогены вызывают нагрубание молочных желез, наиболее часто анорексию, тошноту, рвоту, отмечаемые главным образом в утренние часы, по крайней мере, у 60–70% женщин независимо от способа введения препарата.

Задерживают натрий и воду, приводя к отекам. При введении эстрогенов может ухудшиться течение сердечно-сосудистых заболеваний. Это происходит в результате нарушений водно-электролитного обмена, т. е. задержки в организме жидкости, натрия, увеличения объема циркулирующей крови с последующим развитием отеков.

Терапевтический эффект при отежном синдроме, вызванном эстрогенами, оказывают гестагены, которые блокируют действие альдостерона на тубулярный аппарат почки и способствуют экскреции натрия с мочой.

Эстрогены повышают риск развития тромбозов. Эффект дозозависим. Для предупреждения дозы не должны превышать 30–50 мкг в день, прием эстрогенов должен быть ограничен в группах риска тромбообразования и тромбозов. При ЗГТ в менопаузе могут вызывать менструальноподобные кровотечения. Эстрогены вызывают гиперплазию эндометрия, поэтому обычно терапия проводится циклами с одновременным введением гестагенов. У мужчин вызывают феминизацию. При использовании эстрогенов во время беременности у плода наблюдаются аномалии развития. Более высок риск развития аденокарциномы влагалища и рака шейки матки у молодых женщин, чьи матери в период беременности применяли стильбестрол (синтетический нестероидный эстроген) для предупреждения прерывания беременности. В настоящее время не используется. Резкая отмена приема эстрогенов может сопровождаться маточным кровотечением.

Применение эстрогенов может сопровождаться различными нарушениями психоэмоциональной сферы и функциональными расстройствами центральной нервной системы: депрессией, потерей инициативы, психической истощенностью, а также головной болью и головокружением.

При приеме эстрогенов вследствие повышения проницаемости капилляров иногда развивается геморрагический синдром в виде пурпуры на тыльной стороне кистей рук, предплечьях, спине и в местах незначительной компрессионной травмы.

Возможны изменения в виде гиперлипотеидемии, фолатдефицитной анемии, аллергических реакций.

Показания к применению

1. Заместительная терапия:

- первичная недостаточность функции яичников (первичный гипогонадизм) — для стимуляции роста и развития вторичных половых признаков;
- первичная аменорея — совместно с прогестинами создают искусственный цикл;
- в пред- и менопаузе — как ЗГТ для профилактики менопаузального синдрома и снижения костной массы, сухости влагалища.

2. Контрацепция: у сексуально активных женщин с целью контрацепции.

3. Фармакодинамическая терапия:

- дисменорея (при избыточной продукции андрогенов с целью угнетения функции яичников или овуляции);
- метrorрагия, менструальные кровотечения, связанные с гиперплазией эндометрия;
- совместно с гестагенами для лечения эндометриоза, гирсутизма.

Противопоказания к применению. Противопоказаниями к применению эстрогенов служат: злокачественные и доброкачественные новообразования половых органов и молочных желез в репродуктивном возрасте; мастопатия; гиперэстрогенная фаза климакса; нормальная беременность, воспалительные заболевания женских половых органов; склонность к кровотечениям и тромбоэмболическим состояниям (гипо- и гиперкоагуляции); некоторые сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь); тяжелые нарушения функции печени и почек.

Выбор препарата. В настоящее время существует большое количество препаратов эстрогенов. Это естественные стероидные эстрогены: эстрон (фолликулин), эстриол (овестин), эстрадиол, эстрадиола сукцинат (синапаузе), эстрадиола бензоат, эстрадиола ундецилат (прогинон-депо), эстрадиола дипропионат, эстрадурин (полиэстрадиола фосфат), премарин (смесь конъюгированных эстрогенов). Синтетические стероидные препараты эстрогенов: этинилэстрадиол (микрофоллин, прогинон М), метилэстрадиол (местранол, фолликозид), этинилэстрадиола сульфонат (депосистон). Нестероидные эстрогены применяются в настоящее время все реже (синестрол, диэтилстильбэстрол, диэтилстильбэстрола пропинат и др.). Принципиально по своим эффектам, показаниям к применению природные эстрогены и их конъюгаты, синтетические стероиды мало отличаются между собой. Выбор препарата обусловлен приемлемостью формы выпуска и пути введения, длительностью действия, адекватностью дозы и эстрогенной активностью. Наиболее активны эстрадиол и этинилэстрадиол: этинилэстрадиол \geq эстрадиол $>$ местранол $>$ конъюгированные эстрогены (эстрадиола валерат). Дозы 50 мкг эстрадиола и этинилэстрадиола, 80 мкг местранола и 5 мг конъюгированных эстрогенов эквивалентны. Предпочтительно ис-

пользовать минимальные эффективные дозы циклическими курсами. Применяются как моно-, так и комбинированные (в сочетании с прогестинами) препараты. Дозы используются в широком диапазоне. Так, например, этилэстрадиол для ЗГТ в менопаузе в дозе 10–20 мкг/сут, для контрацепции — 20–50 мкг/сут, при раке молочной железы — 1–3 мг/сут.

Эстриол (овестин) выпускают в таблетках для приема внутрь по 1 и 2 мг, в виде вагинального крема и свечей. Биодоступность выше при местном использовании. Максимальная концентрация при приеме внутрь достигается через 1 ч, при местном применении — через 1–2 ч. Оказывает эффект при климактерических расстройствах, атрофических изменениях влагалища и вульвы, нижних отделов мочевых путей, дисменорее, обусловленной гипоплазией шейки матки.

Этинилэстрадиол (микрофоллин) содержит в одной таблетке 0,01 или 0,05 мг, является синтетическим производным фолликулина, обладает большой активностью. Вызывает пролиферацию эндометрия, стимулирует развитие матки, устраняет расстройства, возникающие из-за гипофункции половых желез, в том числе аменорею, олигоменорею, дисменорею и др. При аменорее и олигоменорее назначают 0,02–0,1 мг/сут в течение 20 дней, начиная с 4–5-го дня цикла. Основной эстрогенный компонент в современных комбинированных оральных контрацептивах.

Эстрадиол (климара) в виде пластыря, площадь 12,5 см², содержит 3,9 мг 17 β -эстрадиола. Постепенное высвобождение поддерживает терапевтическую концентрацию в крови в течение 7 дней.

Премарин в таблетке 0,3 мг содержит 625 мкг конъюгированных эстрогенов (эстроген, эквиплин, эквилинин и др.). Применяется в климактерическом периоде, постменопаузе, при сенильном вагините, маточных кровотечениях, обусловленных гормональным дисбалансом. При менопаузе назначают циклами (3 нед. ежедневно, 1 нед. перерыв) в дозе 1,2 мг. Дозы уменьшают или увеличивают в зависимости от реакции больной. В менопаузе при остеопорозе, атрофическом вагините и т. д. назначают по 0,3–1,2 мг ежедневно циклами.

Эстрадиол валерат (прогинова) в драже по 2 мг.

Эстрадиола дипропионат 0,1% масляный раствор, после аппликации на кожу высвобождение происходит со скоростью по 0,025; 0,05 и 0,1 мг/сут.

Синапаузе содержит в 1 таблетке 2 мг сукцината эстриола. Эффективен при лечении климактерического синдрома. В отличие от других эстрогенов слабо влияет на пролиферацию эндометрия, что определяет редкость маточных кровотечений.

Эстрадурин — комбинированный препарат, содержит полиэстрадиолфосфат 40 мг, мепивакаин (карбокаин) 5 мг, никотинамид 25 мг, ртуть-фенилнитрат 0,02 мг. Это высокополимеризированный растворимый в воде эстрогенный препарат длительного действия, обеспечивает эффект в течение 4 нед. Препарат используют при эстрогензависимом раке предстательной железы.

Антиэстрогены конкурируют с природными эстрогенами за связь с рецепторами в органах мишенях. Антиэстрогены применяются при гормонозависимых опухолях молочной и предстательной желез (тамоксифен) и для индуцирования овуляции при инфантильности (кломифен). Селективные агонисты (ралоксифен) применяются для терапии и профилактики остеопороза и рака молочной железы.

Тамоксифен (нолвадекс) выпускается в таблетках по 20 мг. Тамоксифен обладает антиэстрогенной активностью в отношении ткани молочной железы и эстрогенной активностью в отношении липидов плазмы, эндометрия и костной ткани. Оказывая воздействие на трансформирующий фактор роста (TGF- β), тормозит малигнизацию, что определяет его противоопухолевую активность. Активность тамоксифена по отношению к остеопорозу также обусловлена влиянием через TGF- β и цитокины на баланс построения костной ткани остеобластами и ее резорбции остеобластами. При длительном применении возможны поражение роговицы, геморрагии вследствие уменьшения числа тромбоцитов, диспептические явления. Противопоказан при беременности.

Кломифен ингибирует продукцию эстрогенов, конкурентно связывается с эстрогенными рецепторами, препятствуя формированию эстроген-рецепторного комплекса с эндогенным агонистом 17 β -эстрадиолом. По механизму обратной связи при этом индуцируется секреция

ФСГ и ЛГ, пролактина и, как следствие, стимулируется функция яичников и индуцируется овуляция. Данный эффект наблюдается при невысоких дозах кломифена. Высокие дозы ингибируют секрецию гонадотропинов. При низкой концентрации эстрогенов в крови кломифен индуцирует их синтез, при высокой — ингибирует. Кломифен не обладает ни андрогенной, ни гестагенной активностью. При приеме внутрь кломифен хорошо и быстро абсорбируется, метаболизируется в печени, проходит энтерогепатический цикл, $T_{1/2}$ 5–7 дней.

Показания: индукция овуляции при ановуляторном цикле и связанным с этим бесплодием, дисфункциональные меноррагии, дисгонадотропные формы аменореи, галактореи.

Противопоказания: беременность, киста яичника, опухоли половых органов.

Побочные действия: головная боль, тошнота, рвота, депрессия, повышенная возбудимость, бессонница, увеличение массы тела, вазомоторные симптомы, диарея, преходящие нарушения зрения, более редко — выпадение волос, алопеция, боль в молочных железах, тромбозамболии. Также возможна гипертрофия яичников, сопровождающаяся болевым синдромом, повышением концентрации эстрогенов в крови.

Гестагены (прогестины)

К гестагенам относятся производные прогестерона, который является главным природным гормоном желтого тела и выделяется во второй половине менструального цикла и плаценте во время беременности, а также производные тестостерона, например норэтистерон. Прогестерон также синтезируется в надпочечниках и яичках. В секреторную (лютеиновую) фазу цикла концентрация прогестерона максимальная (2 мкг/дл), вне этой фазы идентичен уровню у мужчин — 0,03–0,05 мкг/дл.

Фармакодинамика

Механизм действия. Гестагены действуют на те же ткани-мишени, что и эстрогены. Они взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами, количество которых контролируется эстрогенами.

Основные эффекты. Прогестерон ингибирует секрецию ЛГ, что препятствует овуляции.

Под действием прогестерона изменяется характер секреции эндоцервикальных желез, что

способствует выделению богатой гликогеном слизи. При этом снижается пассаж спермы по цервикальному каналу.

Главным эффектом прогестагена является обеспечение перехода эндометрия из фазы пролиферации в секреторную, а при оплодотворении — возможности внедрения и развития яйцеклетки.

Совместно с эстрогенами прогестерон изменяет сократительную способность матки, фаллопиевых труб, проходимость цервикального канала, что препятствует имплантации.

Резкое снижение выброса прогестерона и эстрогена в конце цикла приводит к менструации.

Прогестерон, воздействуя на гипоталамус, вызывает легкий гипертермический эффект. Это выражается в повышении температуры тела в середине менструального цикла и соответствует началу овуляции (на этом основан метод измерения базальной температуры для определения периода овуляции).

Фармакокинетика. Инъекционный прогестерон связывается только с альбуминами. Часть его распределяется в жировой ткани. Прогестерон быстро метаболизируется в печени и поэтому малоактивен при приеме внутрь. Метаболизм прогестерона протекает по схеме: прогестерон — аллопрегнанолон — прегнанолон — прегнандиол. Последние два метаболита не обладают биологической активностью. Только 6–27% введенной дозы прогестерона выводятся в виде прегнандиола. Почти полностью экскретируется с желчью. Большинство прогестинов последнего поколения в меньшей степени инактивируются печенью и поэтому эффективны при приеме внутрь. Также они могут вводиться внутримышечно, вагинально или ректально.

Основное количество метаболитов прогестерона (около 50%) выводится с мочой, главным образом в виде глюкуронидов и сульфатов, около 30% метаболитов выводятся с желчью в конъюгированном состоянии и в виде свободных соединений. Более 60% метаболитов прогестерона выводится в первые 36 ч, остальное количество — в последующие 8–10 дней.

Лекарственные взаимодействия. Комбинация с эстрогенами обеспечивает контрацепцию

и гормональную терапию, минимизируя НЛР каждого из компонентов.

Гестагены ослабляют действие ЛС, стимулирующих гладкую мускулатуру матки, анаболических стероидов, гонадотропных гормонов передней доли гипофиза. При взаимодействии с окситоцином уменьшают его эффекты. Гестагены усиливают действие диуретических и гипотензивных препаратов, иммунодепрессантов. Подобно эстрогенам, изменяется активность гестагенов при совместном назначении с антибиотиками, индукторами ферментов, метаболизирующих ЛС в печени, и НПВС.

Побочные действия. Андрогенный эффект препаратов — дериватов тестостерона.

Акне, гирсутизм, задержка жидкости, снижение либидо, повышение массы тела, депрессия, гинекомастия и нагрубание молочных желез, предменструальный синдром, нерегулярный менструальный цикл, кровотечения «прорыва», повышение риска тромбоемболий. Гестагены могут уменьшать количество отделяемой крови, вызывать ациклические кровянистые выделения после отмены.

Показания к применению

1. Контрацепция:
 - оральная в комбинации с эстрогенами — комбинированные оральные контрацептивы (КОК);
 - только прогестины — мини-пили;
 - инъекционные и импланты только прогестины;
 - как компонент внутриматочной контрацептивной системы.
2. Длительная ЗГТ эстрогенами (в комбинации) для профилактики гиперплазии и аденокарциномы эндометрия.
3. Вторая и третья линии терапии рака молочной железы, карциномы эндометрия и почек.
4. В комбинации с эстрогенами в лечении эндометриоза.
5. Нет достаточно подтвержденных данных эффективного использования при дисменорее.
6. Гестагены используют для лечения привычного выкидыша.

Противопоказания к применению. Беременность (за исключением препаратов, разрешенных к применению во время беременности

по инструкции), гормонозависимые опухоли, при нарушении функции печени и почек, рак молочной железы, эпилепсия и органические заболевания ЦНС с явлениями депрессии.

Выбор препарата. Природный прогестерон, его производные и дериваты 19-нортестостерона (норстероиды) различаются выраженностью прогестинного, эстрогенного, андрогенного, анаболического эффектов. В связи с этим они по-разному переносятся, их дозы отличаются, они имеют свои особые показания к применению.

Прогестерон (прогестин) применяют в масляном растворе в ампулах, содержащих по 10 и 25 мг (1–2,5% раствор). Растворение в масле пролонгирует действие прогестерона и улучшает его биодоступность.

Для циклической гормональной терапии прогестерон вводят вслед за курсом эстрогенов, например, по 5 мг ежедневно или по 10 мг через день в течение 6–8 сут, начиная с 20-го дня условного цикла. Для предупреждения обильных менструаций прогестерон вводят в 15–25-й день цикла за 6–8 дней до менструации ежедневно по 5 или 10 мг. Прожестожель — 1% гель для местного применения на область молочных желез.

Производные прогестерона:

- 1) производные 17 α -гидроксипрогестерона: гидроксипрогестерона капронат (пролютон-депо), медроксипрогестерона ацетат (провера), ципротерона ацетат, мегестрола ацетат;
- 2) ретропрогестерона: дидрогестерон (дюфастон);
- 3) аллилэстренол (туринал).

Производные тестостерона:

- 1) этистерон (прегнин), норэтинодрел, норэтистерона ацетат (норколут), норэтистерон (премолют-нор), этинодиол;
- 2) норгестрел и его изомеры: левоноргестрел (бисекурин), линестренол (оргаметрил), дезогестрел, гестринон, норгестимат, диеногест, гестоден.

Прогестероновый эффект всех препаратов сравним и зависит от фармакокинетических особенностей. Андрогенный эффект в большей степени выражен у норэтистерона, норэтинодрела, левоноргестрела. Последние по происхождению производные норгестрела обладают большей селективностью к рецепторам прогестерона по сравнению с рецепторами тестостерона (дезогестрел,

гестоден, норгестимат), что обеспечивает их минимальный андрогенный эффект. В то же время внедрение новых препаратов ассоциируется с повышением риска венозных тромбозов.

В качестве КОК в основном используют производные тестостерона.

Оксипрогестерона капронат является синтетическим аналогом прогестерона. Будучи эфиром прогестерона, он более стоек в организме и обладает пролонгированным действием. По биологическим свойствам и показаниям не отличается от прогестерона. Его использование целесообразно при состояниях, требующих длительного лечения. Например, для профилактики и лечения угрожающего выкидыша при гипофункции яичников, при лечении аменореи, при кровотечении.

Медроксипрогестерона ацетат (МПА, депровера) — препарат длительного действия, используется главным образом с целью контрацепции в качестве инъекционного контрацептива пролонгированного действия и терапии эндометриоза в виде суспензии для внутримышечного введения. Провера — таблетки МПА. Максимальная концентрация в крови после инъекции достигается через 4–20 дней, остаточная — через 7–9 мес. Инъекции делаются внутримышечно 1 раз в 3 мес. Эффективность данного метода контрацепции, которая определяется индексом Перла, составляет 0,0–1,2 на 100 женщин/лет. индекс Перла — количество контрацептивных неудач (беременностей) в результате применения любого метода контрацепции у 100 женщин в течение 12 циклов. Из нежелательных явлений МПА отмечают его отрицательное влияние на обмен липидов: снижение ХС ЛПВП на 26%. Кроме того, при применении МПА снижается либидо и повышается масса тела. Для лечения эндометриоза МПА применяется по 50 мг в день в течение 4–6 мес. При этом 80% больных с умеренными и тяжелыми формами эндометриоза отметили уменьшение боли и других симптомов.

Синтетические аналоги прогестерона, в частности гидроксипрогестерона капронат (пролютон-депо), медроксипрогестерон (провера), 17-гидроксипрогестерона капронат (депостат) и др., используют для лечения карцином тела матки и молочной железы. 1 мл масляного раствора депостата содержит тестостерона капроната 100 мг, бензилбензоата 609,4 мг, касто-

рового масла 350 мг; 1 ампула — 1 доза вводится внутримышечно 1 раз в нед. При необходимости дозу можно удвоить.

*Аллиластренол** (туринал, гестанон) является синтетическим пероральным препаратом. Он увеличивает синтез метаболитов плацентарных стероидов и оказывает стимулирующее действие на секрецию эндогенного прогестерона, секреторную активность трофобластов, повышает выработку окситоциназы в матке.

Этистерон (прегнин) — синтетический аналог прогестерона, но в 5–6 раз менее активный. Принимают под язык, так как он хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта. Прегнин может всасываться из тонкой кишки. Биологическое действие прегнина аналогично прогестерону, но обладает в отличие от последнего андрогенными и слабыми эстрогенными свойствами, что ограничивает его применение у беременных. Остальные показания аналогичны прогестерону.

Норэтистерон (норколут, этинилнортестостерон) выпускается в таблетках по 5 мг. По биологическим свойствам является гестагеном, но обладает и андрогенными свойствами с соотношением 1:1.

Норколут хорошо всасывается. Максимальная концентрация в плазме обнаруживается через 1–2 ч после приема. Длительность действия до 24 ч. Во всех случаях дозы норколута следует подбирать индивидуально в зависимости от характера заболевания, эффективности терапии и переносимости препарата. Наиболее частыми показаниями являются: эндометриоз, альгодисменорея, миома матки, кистозная glandулярная гиперплазия и полипоз эндометрия.

Линестренол (оргаметрил) является пероральным препаратом синтетического прогестагена. Линестренол оказывает выраженное прогестагенное влияние на эндометрий. Кроме того, он подавляет овуляцию и позволяет отсрочить наступление менструации при условии его ежедневного приема без перерыва.

Оргаметрил может быть использован как препарат для комбинированной с эстрогенами терапии в пери- и постменопаузе для лечения

климактерических расстройств с целью предотвращения гиперплазии эндометрия. Каждая таблетка оргаметрила содержит 5 мг линестренола. При приеме внутрь линестренол быстро всасывается и подвергается последующему превращению в фармакологически активные метаболиты — этинодиол (3 β -гидроксилинестренол) и норэтистерон, которые и оказывают свое биологическое действие. Максимальный уровень норэтистерона в плазме крови отмечается уже через 2–4 ч после приема линестренола внутрь. За счет одного из своих активных метаболитов (этинодиола) оргаметрил проявляет более выраженную эстрогенную активность, чем норэтистерон, и, возможно, именно поэтому оргаметрил оказывает меньшее влияние на липопротеиды плазмы крови, что повышает его безопасность при длительном использовании. Линестренол и его метаболиты выводятся из организма главным образом с мочой и в меньшей степени с калом. При циклическом назначении во 2-й фазе менструального цикла оргаметрил обладает способностью к трансформации эстрогендоминантного эндометрия в нормальную секреторную фазу. При назначении оргаметрила в постоянном режиме без перерывов постепенно наступает атрофия эндометрия.

Вследствие своей прогестагенной активности оргаметрил может применяться для лечения различных гормональных нарушений, требующих создания выраженного прогестагендоминантного фона, например, при эндометриозе или при необходимости отсрочки нормальной менструации. Оргаметрил может также применяться при нарушениях, связанных с относительной гиперэстрогенией, таких, например, как некоторые формы дисфункциональных маточных кровотечений или мастопатия.

Норэтистерон (примолют-нор) — таблетки, содержащие 5 мг норэтистерона. Применяют при дисфункциональных маточных кровотечениях (по 1 таблетке 3 раза в день с 19-го по 26-й день цикла — необходимое количество циклов), фиброзно-кистозной гиперплазии эндометрия (в случае остановки кровотечения — по 1 таблетке 3 раза в день 10 дней, при профилактике кровотечения — по 1 таблетке 3 раза в день с 19-го по 26-й день, несколько циклов), эндометриозе

* В акушерстве препарат давно не применяется.

(с 5-го дня цикла 2 раза в день 4–6 мес. или в непрерывном режиме, доза в зависимости от тяжести может быть увеличена до 4 таблеток в день), предменструальном синдроме (по 1 таблетке 3 раза в день с 19-го по 26-й день цикла).

Дидрогестрон (дюфастон) характеризуется тем, что в терапевтических дозах практически не тормозит овуляцию, не имеет противопоказаний и является препаратом выбора для лечения женщин (например, эндометриозом), желающих забеременеть. В ряде исследований была продемонстрирована эффективность дюфастона в улучшении клинической картины эндометриоза, выражающейся в исчезновении или регрессии числа эндометриoidных поражений и увеличении числа случаев беременности у больных с бесплодием. Клинические проявления исчезают обычно в течение 6–8 нед., диспареуния — через 12–16 нед. после начала терапии. Отмечено отсутствие нежелательных явлений (увеличение массы тела, отеков и др.) при приеме этого препарата. Дюфастон, применяемый в дозах, которые не вызывают атрофии или подавления активности эндометрия в полости матки, приводит к появлению атрофии и исчезновению эктопического эндометрия.

Для лечения эндометриоза дюфастон применяется в дозе 20–30 мг/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла или непрерывно в течение 3–6 мес. под УЗ-контролем.

Кроме того, дюфастон применяется для лечения предменструального синдрома (по 1 таблетке 2 раза в день с 11-го по 25-й день менструального цикла), дисменореи (по 1 таблетке 2 раза в день с 5-го по 25-й день цикла), нарушений цикла (по 1 таблетке 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла).

Широкое применение дюфастон получил для лечения бесплодия, вызванного лютеиновой недостаточностью (по 1 таблетки (10 мг) в день с 14-го по 25-й день цикла, курс не менее 6 циклов), привычном аборте (по 1 таблетки 2 раза в день до 20 нед. беременности, отменять постепенно), при угрожающем выкидыше (40 мг одномоментно, затем по 10 мг каждые 8 часов до исчезновения симптомов).

Известно, что во многих случаях самопроизвольное прерывание беременности происходит

вследствие недостаточного эффекта эндогенного прогестерона (дефицит прогестерона или НЛФ, обусловленная снижением чувствительности рецепторов к действию прогестерона вследствие хронического эндометрита).

Для лечения раннего самопроизвольного выкидыша достаточно широко используется дидрогестрон (дюфастон). Дюфастон — аналог натурального прогестерона, производится из растительного сырья — сои и ямса. Дюфастон имеет минимальные отличия от молекулы прогестерона, благодаря чему приобретает такие дополнительные свойства, как высокую способность связываться с рецепторами прогестерона (в 1,5 раза превышающую таковую для прогестерона), оказывать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие на эндометрий, в результате этого он эффективно сохраняет желанную беременность. Следует подчеркнуть, что из всех синтезированных гестагенов, только для препарата дюфастон доказан факт благотворного влияния препарата на иммунологические взаимоотношения между матерью и эмбрионом на ранних сроках гестации. Под действием дидрогестерона увеличивается синтез прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF), снижается уровень провоспалительных цитокинов, что обеспечивает благоприятное течение беременности. Дюфастон — это единственный гестаген, иммуномодулирующее действие которого подтверждено в официальных международных исследованиях.

Также дюфастон обладает чистым гестагенным действием, не оказывая нежелательных дополнительных гормональных эффектов (андрогенного, эстрогенного, глюкокортикоидного и др.). И напомним, что дюфастон единственный гестаген разрешенный к пероральному применению во время беременности.

18.8.1. Лечение эндометриоза

Эндометриоз представляет собой циклически функционирующие эктопические участки эндометрия вне полости матки. Частота наблюдения — 10–15 % женщин в возрасте от 25 до 44 лет. В 25–50 % случаев эндометриоз является причиной бесплодия.

Методы лечения. Применяются хирургические вмешательства (при доступности очага),

медикаментозная терапия и комбинированная терапия. Медикаментозная терапия включает прогестины, комбинации эстроген/прогестин, препараты, влияющие на синтез гонадотропинов. Применяется несколько прогестагенов: МПА, дидрогестрон (дюфастон), менестренол, норэтинодрел, норэтистерон (диеногест), ретро-прогестерон (дидрогестерон).

Применяются препараты, угнетающие синтез и секрецию гонадотропинов или непосредственно (даназол, гестринон), или путем угнетения высвобождения в гипоталамусе рилизинг-гормонов (ЛГ) — гозерелина ацетат (золадекс), нафарелин (синарел).

Даназол по своей структуре близок к эгистерону.

Фармакодинамика. Даназол обратимо подавляет продукцию гипофизом гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ). Оказывает прямое действие на стероидогенез, конкретно ингибируя ряд ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов. Даназол обладает андрогенным и анаболическим свойствами, а также антиэстрогенным эффектом, что и обуславливает нежелательные реакции препарата.

Фармакокинетика. При дозе 400 мг максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч, $T_{1/2}$ 4–5 ч, полностью исчезает из крови через 8 ч. Кратность приема не менее 2 раз в день.

Показания. Препарат применяют для лечения эндометриоза, при дисфункциональных маточных кровотечениях, гинекомастии, преждевременном созревании.

После 1–2 мес. лечения даназолом, как правило, наступает аменорея. Менструальный цикл восстанавливается через 28–35 дней после прекращения лечения.

Клиническая эффективность даназола зависит от дозы: при относительно легком или умеренном заболевании достаточна доза 400 мг/сут, но в тяжелых случаях необходимо повышение дозы до 800 мг/сут. Время лечения — не менее 6 мес. в непрерывном режиме. Лечение даназолом не ликвидирует болезнь, а только подавляет, не предотвращая ее повторных проявлений.

Взаимодействие. Даназол снижает клиренс противосудорожных препаратов, усиливает

эффект антикоагулянтов, повышает потребность в инсулине при сахарном диабете.

Побочные действия. Анаболические и андрогенные нежелательные явления даназола (повышение аппетита, прибавка массы тела, акне, себорея, снижение тембра голоса, гирсутизм, задержка жидкости, гипертрофия клитора), наблюдаемые довольно часто (причем степень выраженности их зависит от дозы препарата), в ряде случаев являются причиной прекращения лечения. Антиэстрогенный эффект проявляется эмоциональной лабильностью, приливами, обильными потоотделениями. Реже встречаются нарушения деятельности ЖКТ и печени, аллергические реакции, тахикардия, алопеция.

Доказано, что при применении даназола в течение 6 мес. на 25% снижается уровень ХС ЛПВП и на 20% повышается уровень ХС ЛПНП.

Антигестагены. Из группы так называемых антигестагенов при лечении больных эндометриозом применяется гестринон (неместран).

Гестринон является производным 19-норстерона, обладающим не только антипрогестинным, но и проандрогенным, антигонадотропным и антиэстрогенным свойствами.

Фармакодинамика. Гестринон подавляет предовуляторные пики ЛГ и ФСГ, приводя к снижению уровня эстрадиола как минимум на 50% от исходного, а прогестерона примерно на 70%. Это приводит к прогрессирующей атрофии эндометрия. Гестринон обладает также прямым антипрогестероновым и антиэстрогенным свойствами за счет блокирования их рецепторов в эндометриальной ткани, что приводит к подавлению пролиферации эндометрия. После введения гестринона в плазме резко падает содержание белка, связывающего половые гормоны, что ведет к увеличению концентрации свободного тестостерона.

Исследования, проведенные на женщинах-добровольцах, показали, что гестринон не вызывает значительных отклонений от нормальных уровней таких гормонов, как пролактин, гормон роста и кортизол.

При оптической и электронной микроскопии биоптированных очагов эндометриоза до и после лечения гестриноном установлено, что препарат

оказывает существенный инволюционный эффект на эндометриоидные железисто-эпителиальные клетки, с активацией внутриклеточного лизосомного аппарата.

В соответствии с механизмом действия препарата на фоне лечения наступает аменорея и псевдоменопауза. Сроки прекращения менструаций варьируют в зависимости от применяемой дозировки и исходных характеристик менструального цикла. Нормальный менструальный цикл восстанавливается примерно через 4 нед. после прекращения лечения. По данным разных авторов, болевой синдром, обусловленный эндометриозом, в том числе дисменорея и диспареуния, ослабевает или исчезает уже ко 2-му месяцу лечения у 55–60 % больных, а после 4 мес. лечения — у 75–100 %.

При объективной оценке динамики размера и глубины проникновения эндометриоидных имплантов посредством контрольной лапароскопии в 68–73 % случаев выявлено полное отсутствие эндометриоидных очагов.

Фармакокинетика. Пик сывороточной концентрации наступает через 3 ч, $T_{1/2}$ 24 ч. В печени подвергается гидроксированию.

Взаимодействие. Противосудорожные (лечение эпилепсии) и индукторы печеночных ферментов ускоряют метаболизм гестринона.

Побочные действия. НЛР гестринона обусловлены его андрогенным эффектом, которые, как правило, незначительно или умеренно выражены, наиболее часто отмечается прибавка массы тела, появление акне и себореи, гирсутизм. Реже наблюдаются понижение тембра голоса, уменьшение молочных желез, отеки, головная боль, депрессия, приливы жара, диспептические явления, аллергические реакции. За редким исключением, НЛР менее выражены, чем при лечении даназолом, не требуют отмены препарата или дополнительной медикаментозной коррекции.

Из относительно опасных НЛР, вынуждающих ограничить продолжительность лечения гестриноном 6 мес., отмечается потенциальная атерогенность препарата: ХС ЛПВП снижается на 40 %, а ХС ЛПНП повышается на 13 %.

Не может быть использован для контрацепции. Противопоказан при беременности, лактации.

Применение. Форма выпуска гестринона — капсулы для приема внутрь. Оптимальной считается дозировка по 2,5 мг 2 раза в нед. в течение 3–6 мес. в непрерывном режиме. Исследования показали, что накопления препарата в крови при длительных курсах лечения не происходит.

Дозы по 1,25 мг 2 раза в неделю и по 2,5 мг 2 раза в неделю одинаково эффективны. При сравнении эффективности гестринона и даназола установлено, что при применении в течение 6 мес. гестринон (5–7,5 мг в неделю) и даназол (600 мг/сут) обеспечивают практически одинаковое уменьшение болевого синдрома и распространенности имплантов.

После отмены препарата отмечается благоприятствующее быстрому наступлению беременности раннее (в среднем в течение 21 дня) восстановление менструальной функции по окончании курса лечения. Частота наступления беременности в течение первого месяца после лечения составила 15 %, а к концу второго года наблюдения частота доношенных беременностей достигала 60 %.

Мифепристон. Является частичным агонистом прогестероновых рецепторов.

Фармакодинамика. Под действием мифепристона повышается синтез простагландинов в матке, снижается уровень прогестерона в крови. По действию на матку мифепристон и простагландины являются синергистами — усиление сокращения матки приводит к прерыванию беременности. Комбинация мифепристона с простагландинами повышает способность мифепристона инициировать полный аборт в 2–3 раза. Мифепристон вызывает изменения в децидуальной оболочке (гипоплазия, некроз), сопровождающиеся ее отпадением. При приеме внутрь $T_{1/2}$ составляет 21 ч.

Показания. В клинической практике мифепристон применяется в качестве альтернативы хирургическому как метод прерывания беременности в ранние сроки (не более 63 дней с первого дня последнего менструального цикла с УЗ-подтверждением). Принимается однократно в дозе 600 мг. Эффект наблюдается через 36–48 ч, при его отсутствии назначается простагландин (например, гемипрост в дозе 1 мг в виде вагинальной свечи). В 96 % случаев через 4 ч наблюдается

аборт. Через 8–12 дней после приема мифепристона проводится контрольное обследование для выявления возможного неполного аборта.

Противопоказания: сроки беременности более 63 дней, риск эктопической беременности, хроническая надпочечниковая недостаточность, длительная кортикоидная терапия, геморрагии и терапия антикоагулянтами, бронхиальная астма, патология сердечно-сосудистой системы, печени, почек, курение и возраст старше 35 лет.

В течение 8–12 дней после приема мифепристона противопоказаны ингибиторы ЦОГ (НПВС).

При приеме мифепристона в поздней фолликулярной фазе менструального цикла ингибируется овуляция, а следовательно, возможно его использование как посткоитального контрацептива.

Побочные действия. Сильные кровотечения через 48 ч после введения мифепристона в 9% случаев. Длительность умеренных кровотечений не превышает 12 дней. Боль наблюдается обычно через 48 ч после приема мифепристона. Недомогание, тошнота, рвота.

Аналоги гонадолиберинов (АГЛ) применяются в лечении эндометриоза с начала 1980-х годов.

В настоящее время наиболее изучены и применяются 6 препаратов: декапептиды — нафарелин, гозерелин, трипторелин и нонапептиды — бусерелин, лейпролерин, гисторелин.

Эндогенные гонадолиберины синтезируются в гипоталамусе и пульсирующими (в среднем 1 раз в 90 мин) порциями поступают в гипофиз через воротную вену. Эти рилизинг-факторы обладают выраженной специфичностью, взаимодействуя преимущественно с соответствующими рецепторами передней доли гипофиза и лишь с очень небольшим количеством других белков. Поскольку синтетические АГЛ во много раз активнее эндогенных, образующиеся комплексы достаточно прочны. Вследствие этого передняя доля гипофиза как бы лишается чувствительности к пульсирующим выбросам эндогенного пептида. В связи с этим после первоначальной фазы активации гипофиза (7–10-й день) наступает его десенситизация. Это сопровождается

снижением уровня ФСГ и ЛГ, прекращением соответствующей стимуляции яичников. Уровень эстрогенов в крови становится менее 100 пмоль/л, т. е. соответствует содержанию этих гормонов после кастрации или в постменопаузе. Снижается также продукция в яичниках прогестерона и тестостерона.

В условиях выраженной гипоестрогении происходят атрофические изменения эндометриальных очагов, что подтверждается гистологическим исследованием биоптатов, взятых до и после лечения.

Разработаны лекарственные формы для введения препаратов интраназально (несколько раз в день), а также подкожно и внутримышечно в виде инъекции и депо-имплантов.

Трипторелин (декапептил) — синтетический аналог гонадолиберина. В течение первых 2 нед. лечения наблюдается однократное временное повышение содержания гонадотропинов, что приводит к повышению концентрации половых гормонов в крови. С 14-го дня наступает полная блокада гонадотропной функции гипофиза, что сопровождается снижением содержания в крови половых гормонов до посткастрационного уровня.

Показания: эндометриоз, гормонально-зависимая карцинома предстательной железы.

Режим дозирования. Дозировка в начале курса 0,5 мг ежедневно в течение 7 дней. С 8-го дня 0,1 мг как поддерживающая доза. Вводится подкожно.

Из препаратов пролонгированного действия наибольшей популярностью пользуются *гозерелин* (золадекс), вводимый подкожно в дозе 3,6 мг 1 раз в 26 дней, и декапептил-депо, введение 3,75 мг которого внутримышечно 1 раз обеспечивает его действие в течение 28 дней. Преимущество депонированных форм синтетических гонадотропин-рилизинг гормонов ряд авторов видят в том, что более низкая суточная доза препарата позволяет достигнуть той же степени угнетения функции яичников, что и при ежедневном (часто неоднократно) введении; кроме того, угнетение активности гипофизарно-яичниковой цепи более глубоко и постоянно при использовании депо-форм.

Показания: эндометриоз, рак молочной и предстательной железы.

Дено-бусерелин по сравнению с интраназальной применяемой формой этого препарата обеспечивает достоверно большее снижение уровня эстрадиола в крови, более значительное уменьшение распространенности эндометриоза (по шкале RAFS) и более выраженную гистологическую регрессию. Из клинических симптомов при применении АГЛ раньше всего исчезает дисменорея, затем боль, не связанная с менструациями, а через 3–4 мес. и диспареуния. К концу курса лечения интенсивность болевого синдрома снижается в среднем в 4 раза.

Лечение посредством АГЛ особенно эффективно при эндометриозе брюшины и поверхностном эндометриозе яичников. Однако при глубоких поражениях с вовлечением мочевого пузыря или прямой кишки хотя и достигается значительное подавление симптомов и прекращение циклических кровотечений, после прекращения лечения все это быстро возвращается.

Подкожные импланты бусерелина обеспечивают уменьшение размеров эндометриом яичников на 25% и более у 82% больных.

Глубокая гипоестрогения, вызываемая препаратами АГЛ, сопровождается у большинства пациенток рядом симптомов: приливы жара (до 20–30 дней в месяц у 90% пациенток), сухость слизистой оболочки влагалища, снижение либидо, уменьшение молочных желез, степень выраженности которых находится в зависимости от применяемых доз и длительности лечения. За редким исключением, эти явления не требуют отмены препарата.

Еще одним следствием гипоестрогенного статуса является ускоренное снижение минеральной плотности костной ткани. Это явление обратимо: плотность костной ткани восстанавливается, как правило, в течение полугода после окончания лечения. Однако оно может ограничивать продолжительность курса или служить противопоказанием к его повторению спустя короткий (менее 6 мес.) промежуток времени. В связи с этим рекомендуется специальный скрининг пациенток высокого риска (особенно в возрасте перименопаузы) до начала терапии агонистами АГЛ.

Возникают и другие нежелательные явления, связанные, по-видимому, с влиянием агонистов

АГЛ на состояние ЦНС. Это отмечаемые многими пациентками головная боль или головокружения, повышение эмоциональной лабильности, утомляемости, нарушения сна. Механизмы развития этих явлений остаются невыясненными.

В последнее время в литературе активно обсуждается целесообразность применения АГЛ в сочетании с ЗГТ норэтистероном, МПА или низкодозированными эстроген-гестагенными препаратами, что позволит смягчить симптомы, связанные с гипоестрогенным статусом, особенно у пациенток, которым требуется длительное лечение агонистами. Отмечено, что одновременное с АГЛ применение ЗГТ, в частности норэтиндрона, позволяет избежать снижения минеральной плотности костной ткани. Применяется для лечения рака молочной и предстательной железы.

Нафарелина ацетат применяется только для лечения эндометриоза. Форма выпуска в виде раствора во флаконах (0,002 г/мл). Суточная доза 400 мг интраназально в 2 введения в течение 6 мес.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. НЛР могут наблюдаться в виде эмоциональной лабильности, снижении либидо, миалгии, головной боли, раздражении слизистой оболочки носа.

Препараты противопоказаны при беременности, лактации.

Антиандрогены

Ципротерона ацетат (в составе диане) является синтетическим прогестагеном и обладает антиандрогенным свойством, которое обусловлено конкуренцией с тестостероном и дигидротестостероном за андрогенные рецепторы в органах-мишенях. Кроме того, он обладает легкой глюкокортикоидной активностью, подавляет секрецию гипофизом ЛГ и АКТГ, уменьшает секрецию андрогенов, как яичниками, так и надпочечниками. Этот препарат применяют при выраженном гирсутизме у женщин, сочетая его с препаратом эстрадиола, что обеспечивает концентрацию и регулярность менструаций. Ципротерона ацетат назначают по 50 мг 2 раза в сутки на 5–14-й день цикла с этинилэстрадиолом по 50 мкг ежедневно на 5–25-й день. Лечение продолжается длительно, при этом уменьшение роста волос наблюдается у 75% женщин через 9–12 мес.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: увеличение массы тела, гипертензия, уменьшение либидо.

18.8.2. Контрацепция

Никогда за всю историю человечества не было столько возможностей для использования контрацептивных средств, как в настоящее время: гормональные, внутриматочные (в том числе гормональные), барьерные методы, хирургическая стерилизация, естественные методы, посткоитальная контрацепция. Безусловно, каждый из этих методов имеет свои показания и противопоказания и должен подбираться дифференцированно для каждой женщины, учитывая статус ее здоровья, возраст, состояние половой системы, наличие сопутствующих заболеваний и др.

Гормональная контрацепция приобрела чрезвычайно широкое распространение во всем мире благодаря своей эффективности и удобству использования. В отличие от других методов гормональная контрацепция обладает практически 100% эффектом и является обратимой. Кроме того, она способствует регуляции менструального цикла, лечению дисменореи и предменструального синдрома, овуляторной боли, дисфункциональных маточных кровотечений. Гормональные средства можно рассматривать как один из методов профилактики рака яичников и эндометрия, функциональных кист яичников.

По данным Международной федерации по планированию семьи, 65 млн женщин в мире используют гормональную контрацепцию.

Одним из основных направлений совершенствования гормональных контрацептивов за последние годы было уменьшение содержания в них в первую очередь эстрогенного, а затем и гестагенного компонентов.

Направления в создании новых контрацептивов:

- индукция отторжения эндометрия за счет применения антипрогестинов, антиэстрогенов и ингибиторов ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов;
- препятствие транспорту сперматозоидов через цервикальный канал за счет изменения свойств цервикальной слизи;
- подавление овуляции за счет применения комбинации АГЛ и стероидных гормонов;

- нарушение процессов оплодотворения или имплантации оплодотворенного ооцита в эндометрий с помощью различных вакцин.

Гормональная контрацепция может быть пероральной (таблетки, пилюли), инъекционной (внутримышечные инъекции), внутренней (внутриматочные спирали с содержанием гормонов), наружной (влагалищные контрацептивные кольца, в стержень которых добавлены различные комбинации эстроген-гестагенных препаратов), имплантационной (вшивание препарата под кожу).

В европейских странах от 35 до 51% женщин фертильного возраста (15–45 лет) используют пероральную контрацепцию.

К оральным контрацептивам относятся комбинированные таблетки, содержащие два компонента — эстрогенный и прогестагенный, а также таблетки, содержащие только прогестагенный компонент, так называемые мини-пили. В настоящее время в большинстве мини-пилей используются прогестагены, производные 19-норстероидов (норэтистерон, линестренол, этинодиол диацетат, а также левоноргестрел). Эффективность данного метода контрацепции 0,9–4,0 на 100 женщин/лет. 50% беременностей, возникших на фоне приема мини-пилей, — результат несоблюдения режима приема. Кроме того, существует обратная зависимость эффективности метода от возраста: в 25–29 лет — 3,1 на 100 женщин/лет, 45 лет и старше — 0,3 на 100 женщин/лет. Прием препарата следует начинать в 1-й день менструального цикла ежедневно в одно и то же время суток в непрерывном режиме по 1 таблетке в день. Максимум действия достигается через 3–4 ч после приема и продолжается 16–19 ч. Механизм действия мини-пилей заключается в подавлении овуляции (60% циклов), морфологических изменениях эндометрия, препятствующих имплантации яйцеклетки, сгущении слизи цервикального канала. Показаниями для контрацепции с помощью мини-пилей служат непереносимость эстрогенов, содержащихся в комбинированных таблетках, курение в возрасте старше 35 лет, необходимость контрацепции во время лактации, сахарный диабет, гипертензия, серповидноклеточная анемия, фокальная мигрень.

Недостатками мини-пилей являются их более низкая эффективность по сравнению с КОК, не-

обходимость более тщательного режима приема, худший контроль цикла (ациклические кровяные выделения). В качестве мини-пили используют этинодиола диацетат 500 мкг (фемулен, континуин), норэтистерон 300 мкг (мини-пили) и 35 мкг (микронор), линестренол 0,5 мг (экслютон) и норгестрел 75 мкг (оврете).

Эффективность современных КОК составляет 0,05–1 женщина/лет и зависит главным образом от соблюдения правил приема таблеток самой женщиной и в меньшей степени от типа (состава и фазности) самого препарата. Механизм действия всех КОК одинаков и не зависит от структуры препарата, дозировки и типа прогестагена, входящего в состав таблетки. Влияние всех гормональных контрацептивов осуществляется с помощью сочетания прямого и непрямого воздействия на все звенья репродуктивной системы. Основное действие КОК заключается в блокаде овуляции, торможении синтеза ФСГ и ЛГ гипофизом и исключении овуляторного пика ЛГ. Непосредственный результат воздействия КОК на цервикальную слизь заключается в том, что прогестагенный компонент делает ее более вязкой и непроходимой для спермы. Мозаичные изменения (в последующем атрофические) в эндометрии делают маловероятной имплантацию оплодотворенной яйцеклетки при спонтанной овуляции. Наличие же секреторной трансформации эндометрия присуще многофазным КОК. Последние два механизма являются основными в предупреждении беременности, если овуляция все же произошла.

Существует незначительная связь между циклом КОК и менструальным циклом. Нормальный менструальный цикл регулируется гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой, функция которой блокируется на фоне приема КОК, содержащего как прогестаген, так и эстроген, путем угнетения секреции ГРГ, ФСГ и ЛГ. В основном это действие прогестагенного компонента КОК, но его контрацептивный эффект потенцируется эстрогеном, содержащимся в таблетке. Эстроген, кроме того, обеспечивает «контроль цикла» при использовании КОК. На фоне приема КОК в течение 21 дня не отмечается подъема уровня эндогенных эстрогенов и прогестерона, а также ФСГ и ЛГ. Однако в течение

7-дневного перерыва после 3-недельного приема КОК может наблюдаться некоторая активность яичников и гипофиза.

Состав контрацептивных пилюль включает этинилэстрадиол (20–50 мкг) или местранол (50 мкг), который деметилируется в печени в этинилэстрадиол; вторым компонентом могут быть различные синтетические гестагены (норэтистерон 0,5–1 мг, этинодил 1 мг, левоноргестрел 0,2 мг, норгестрел 0,5 мг, линестренол 2,5 мг).

В 1980-х годах синтезированы прогестагены последнего, III поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат), которые отличаются от прогестагенов, созданных ранее, высоким сродством к рецепторам прогестерона в организме и низким — к рецепторам андрогенов (индекс селективности). Эти прогестагены в настоящее время наиболее предпочтительным для контрацепции вследствие их высокой эффективности, минимального числа нежелательных явлений и безопасности при длительном применении.

Различают моно-, двух- и трехфазные КОК. В монофазных препаратах содержание эстрогенного и прогестагенного компонентов одинаково на протяжении всего цикла (цилест). Лучшее время начала приема КОК — 1-й день очередной менструации, так как в этом случае можно достоверно исключить факт наличия беременности и контрацептивный эффект начнется с 1-го дня приема таблетки. Обычный режим приема для монофазных КОК: прием 21 таблетки из упаковки в течение 21 дня, после чего следует 7-дневный перерыв, во время которого обычно начинается «кровотечение отмены». Необходимо помнить, что удлинение 7-дневного интервала в приеме КОК до 8–9 дней и более недопустимо, так как возрастает риск наступления беременности вследствие спонтанной овуляции, даже на фоне приема экзогенных стероидов. И наконец, еще один важный аспект правил приема КОК. Женщины часто забывают вовремя принять очередную таблетку из упаковки, что может привести к нежелательной беременности при использовании низкодозированных и, особенно, фазных КОК. В настоящее время приняты следующие правила в отношении «забытых» и пропущенных таблеток.

Таблетка считается пропущенной, если прошло более 12 ч с момента нужного времени приема. Если с момента пропуска приема таблеток прошло менее 12 ч, сразу принять пропущенную таблетку. В дальнейшем не требуется дополнительных мер предосторожности в течение 7 дней; если до конца упаковки осталось не более 7 дней, исключить 7-дневный перерыв в приеме препарата и сразу перейти к следующей упаковке.

В 1970-х годах с целью уменьшения цикловой стероидной нагрузки была предложена концепция двух- и трехфазной контрацепции. В отличие от монофазной контрацепции, в двухфазных контрацептивах (регулон, минулет, новинет, логест, гинера и др.) содержание прогестагенного компонента во 2-й фазе цикла повышается. При трехфазной контрацепции увеличение дозы прогестагена происходит ступенчато, в три этапа, а доза эстрогена в 1-й и 3-й фазах остается неизменной (милфана, триквилар, тризистон и др.). В связи с появлением новых прогестагенов III поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат), обладающих высоким сродством к рецепторам прогестерона и вследствие этого высокой эффективностью, приемлемостью и безопасностью при длительном регулярном использовании, популярные в 1970-х годах трехфазные препараты вновь уступили место монофазной комбинированной контрацепции как более надежному и удобному методу предохранения от беременности.

Все гормональные препараты хорошо всасываются с пиком концентрации в плазме через 2 ч после введения. Затем следует небольшое быстрое уменьшение концентрации вследствие распределения и более медленное уменьшение, причем через сутки в крови обнаруживается еще небольшое количество гормонов. Биодоступность составляет около 70%. В плазме крови находятся в прочной связи с альбумином: норгестрел — 94%, норэтистерон — 80%, этинилэстрадиол — 98%. Известно, что этинилэстрадиол на 45% подвергается пресистемной элиминации, норэтистерон — на 90%. Основным путем метаболизма норэтистерона и норгестрела является конъюгация с образованием глюкуронидов и сульфатов. Этинилэстрадиол подвергается

гидроксилированию и метилированию с последующей глюкуронизацией и сульфатированием. Отдельные производные этинилэстрадиола обратно всасываются в кишечнике и снова метаболизируются в печени.

Основной путь экскреции — выведение с мочой и фекалиями. При сравнительно небольшой дозе эстрогена и прогестагена контрацепция может быть недостаточной в связи с возникновением интеркуррентных заболеваний и приемом различных ЛС, вступающих во взаимодействие с ними. Рекомендуется принимать таблетки регулярно в одно и то же время дня. При возникновении рвоты в течение 2 ч после приема следует повторить прием препарата.

Применение КОК обладает рядом неконтрацептивных благотворных влияний и на репродуктивную систему, и на организм женщины в целом. По данным многолетних эпидемиологических исследований, регулярный и длительный (не менее 2 лет) прием КОК ведет к значительному снижению числа гинекологических и некоторых других заболеваний, в частности сокращается относительный риск развития рака эндометрия (в среднем на 60%), рака яичников (в среднем на 40%), кистозных образований яичников, эктопической беременности, эндометриоза, дисменореи, предменструального синдрома, дисфункциональных маточных кровотечений, фиброзно-кистозных мастопатий, железодефицитных анемий, постменопаузного остеопороза.

Нежелательные явления при приеме КОК. Комбинированные оральные контрацептивы как высокоэффективное средство ингибиции овуляции оказывают также воздействие на другие системы организма. Перечисленные ниже НЛР относятся в основном к КОК, содержащим 50 мкг эстрогена и более. Современные низкодозированные КОК с содержанием эстрогенного компонента 20–35 мкг значительно более безопасны, и риск развития осложнений при их приеме минимален. При назначении контрацептивов следует учитывать наличие факторов риска развития атеросклероза, в частности курения. КОК не следует рекомендовать женщинам в возрасте старше 35 лет, активным курильщицам (более 15 сигарет в день), в этом случае методом выбора

могут быть мини-пили, содержащие только прогестагенный компонент.

Большинство наблюдаемых сердечно-сосудистых осложнений при приеме КОК отмечается у курящих женщин старше 35 лет.

Тромбоэмболия. Риск этого осложнения увеличивается с повышением дозы эстрогена. Также не следует принимать оральные контрацептивы в течение 1–1,5 мес. до и после плановой хирургической операции.

Риск развития артериальной гипертензии возникает у 5% женщин. В связи с этим необходим регулярный контроль АД. Патогенез этой гипертензии связан с воздействием эстрогенов на РАС. Смерть от эмболии легочной артерии или инфарктов при применении контрацептивов была зарегистрирована британскими исследователями в 3 случаях в год на 100 000 женщин, принимавших контрацептивы (смерть от аборта составляет 100 на 100 000 человек).

Заболевания печени и желчного пузыря могут быть спровоцированы как эстрогеном, так и гестагеном. Желтуха чаще возникает у женщин с предшествующим нарушением функции печени. Повышение уровня билирубина и активности щелочной фосфатазы отмечается не более чем у 2% женщин. Риск возникновения доброкачественной аденомы печени относится в большей степени к высокодозированным КОК при их применении в течение многих лет и составляет 1–3 случая на 1 млн женщин/лет.

Диабет. При использовании КОК толерантность к глюкозе уменьшается так же, как при беременности. Прогестагенный компонент КОК оказывает антагонистическое действие на инсулин как у здоровых, так и у больных диабетом. Изменения эти обратимы и быстро возвращаются к исходному состоянию после отмены КОК. Обратимая гипергликемия встречается у 3% женщин, применяющих КОК. У лиц, не страдающих диабетом, даже длительное применение КОК не приводит к появлению клинического диабета. Увеличение массы тела и задержка жидкости возникают нередко параллельно с увеличением аппетита в связи с действием прогестагена.

Мигрень. Головная боль часто возникает во время 7-дневного перерыва. В приеме КОК настороженность должны вызывать следующие

состояния: впервые возникшая острая мигрень, crescendo мигрень, переход мигрени от диффузной к фокальной, мигрень, требующая терапии эрготамином.

Депрессия была относительно частой жалобой при приеме высокодозированных КОК и может быть объяснена лишь изменениями метаболизма триптофана. В этих случаях показано применение пиридоксина (витамин В₆) в терапевтических дозах. Применение низкодозированных КОК значительно реже ассоциируется с развитием депрессивных состояний.

Инфекция мочеполовых путей, по данным некоторых авторов, возрастает при использовании КОК, что в отдельных случаях может объясняться увеличенной сексуальной активностью. В других случаях отмечается бессимптомная бактериурия, по-видимому, в связи с воздействием прогестагена на уретру.

Другие НЛР, в частности порфирия, нагрубание молочных желез, гирсутизм, изредка кожная сыпь, возникают реже. Либи́до может быть как нарушенным, так и оставаться прежним.

Контрацептивы оказывают влияние на лабораторные показатели. Может быть повышено содержание в плазме фибриногена и плазминогена, иногда бывает повышена СОЭ. Синтез альбумина и гаптоглобина снижен. Обычно увеличено содержание в крови различных транспортных белков, например тироксинсвязывающего глобулина, трансферрина, церулоплазмينا, транскортина, глобулинов, связывающих половые стероиды. Однако содержание свободных соединений остается обычно нормальным. Уровень тестостерона может быть снижен.

Изменения липидного обмена, ассоциировавшиеся с применением высокодозированных КОК, которые содержали прогестагены прежних поколений с более высокой андрогенностью, в настоящее время сведены к минимуму после появления прогестагенов III поколения. Изменения в уровне холестерина у большей части применяющих КОК обычно незначительные и не прогрессируют с увеличением длительности приема.

Взаимодействие КОК с другими препаратами. Терапия трициклическими антидепрессантами, ГКС, дифенином, антипирином, варфарином становится менее эффективной в связи с из-

менением КОК метаболизма данных препаратов. Действенность гипотензивной терапии может снижаться за счет повышения активности ренина оральными контрацептивами. Может снижаться эффективность противодиабетической терапии на фоне применения контрацептивов.

Другие препараты, напротив, влияют на эффективность контрацепции. Может наступить нежелательная беременность или нарушение менструального цикла у женщин, применяющих КОК, совмещая их с приемом фенобарбитала, карбамазепина, анальгетиков, бутадiona, фенитоина, левомицетина, рифампицина, сульфаниламидов, хлордиазепоксида и других препаратов, являющихся индукторами ферментов печени, метаболизирующих ЛС. Циметидин, наоборот, усиливает действие и замедляет метаболизм контрацептивов.

Антибактериальная терапия изменяет внепеченочный метаболизм контрацептивов и снижает их активность за счет подавления кишечной флоры, поэтому необходимо вводить дополнительные дозы контрацептива в течение 7–14 дней после отмены антибактериальных препаратов.

Аварийная контрацепция (посткоитальная). С этой целью используют КОК, которые содержат, например, 50 мкг этинилэстрадиола и 250 мкг левоноргестрела. Две таблетки принимаются внутрь не позднее 72 ч после «незащищенного» полового акта и еще две — через 12 ч после первых двух. КОК, содержащие 40 мкг этинилэстрадиола в каждой таблетке, следует использовать для аварийной контрацепции в количестве 3 штук (схема аналогичная), препараты с содержанием 30 мкг этинилэстрадиола — в количестве 4 штук и еще 4 через 12 ч.

КОК первого выбора. В настоящее время многочисленные схемы подбора КОК соответственно индивидуальному гормональному профилю женщины не имеют практического значения в связи с появлением низкодозированных КОК.

КОК первого выбора должен содержать минимально возможную дозу эстрогена и прогестаген, который обеспечивает надежный контрацептивный эффект, хороший контроль цикла, вызывает наименьшее (подтвержденное испытаниями)

воздействие на углеводный обмен, метаболизм липидов, другие показатели основного обмена, за исключением случаев, когда длительно применялись лекарства, которые взаимодействуют с КОК; имеет место нарушение всасывания КОК по любой причине; отмечены контрацептивные неудачи из-за низкой дозы КОК; низкодозированные (20–35 мкг эстрогена) КОК плохо контролируют цикл после 3-месячного приема.

На деле «индивидуальный подбор» означает назначение КОК первого выбора и смену препарата в случае, если после первых 3–4 мес. женщина не удовлетворена использованием данного КОК. Сокращение времени приема таблеток или создание дополнительных перерывов в приеме снижают эффективность таблетки и могут вызвать кровотечения «прорыва» и даже привести к нежелательной беременности. Наоборот, максимальная эффективность и проявление в полной мере благотворных непротивопоказательных влияний КОК могут быть достигнуты назначением таблеток на длительное время в постоянном режиме.

Женщинам с отчетливыми проявлениями андрогенизации (акне, себорея, гирсутизм) следует предпочесть контрацептивы с лечебным действием (жанин, диане-35), которые содержат прогестаген III поколения и обладают антиандрогенным свойством, повышая уровень глобулина, связывающего половые стероиды, который, в свою очередь, снижает уровень свободного тестостерона в организме.

Диане — антиандрогенный препарат (ципротерона ацетат), используют для лечения тяжелых проявлений гиперандрогении, после безуспешного лечения другими методами, он обладает побочным контрацептивным свойством.

КОК можно применять при необходимости контрацепции у подростков после установления регулярного менструального цикла. Наиболее целесообразно в этой возрастной группе применение монофазных низкодозированных КОК, содержащих прогестаген III поколения (марвелон, фемоден, цилест). Перерыв в приеме препаратов считается ненужным и даже нецелесообразным из-за опасности нежелательной беременности.

После родов, если женщина не кормит грудью, прием КОК можно начать на 21–28-й день

(4-я неделя после родов) без дополнительных мер предосторожности, если кормит — с 8-й недели после родов. Однако непосредственно после родов предпочтение следует отдать мини-пили (чистые гестагены), особенно если грудное вскармливание — единственный источник питания новорожденного, а риск нежелательной беременности очень высок. В день искусственного прерывания беременности отмечается наибольшая мотивация женщины на использование методов контрацепции, поэтому после искусственного аборта КОК назначаются в тот же день без дополнительных мер предосторожности. Переход с высокодозированных КОК следует делать без 7-дневного перерыва, в тот же день, тогда дополнительные меры предосторожности также не потребуются. При переходе с аналогичного или низкодозированного КОК на высокодозированный следует сделать обычный 7-дневный перерыв — мер предосторожности не требуется. При переходе на КОК после окончания приема мини-пили профилактику следует начать в 1-й день цикла, а после использования мини-пили, при лактации — немедленно после последнего приема мини-пили перейти на КОК.

Гормональную контрацепцию следует рассматривать как основной способ обратимого и хорошо контролируемого регулирования рождаемости. Причем использование КОК поддается контролю как со стороны врача, так и со стороны самой женщины (кровяные выделения как биооценка действия КОК).

Использование гормональной контрацепции у 30% фертильных женщин, по оценкам специалистов, сможет вдвое уменьшить материнскую смертность (в Российской Федерации материнская смертность в 1993 г. составила 50,8 случая на 100 000 живорожденных), $\frac{1}{3}$ которой связана с прерыванием беременности. При этом не ожидается отрицательного влияния на рождаемость: эффективная контрацепция предотвращает аборты, а не роды.

Выбор контрацептива. С терапевтической точки зрения, КОК можно разделить на две группы: с сильной и слабой прогестагенной активностью. Так, гестагенная активность 1 мг норэтистерона ацетата, этинодиола диацетата и норгестрела соответственно в 2,15 и 30 раз пре-

вышает активность норэтистерона. На практике конечный фармакологический эффект комбинированного препарата зависит от относительных гестагенных, эстрогенных и андрогенных свойств его отдельных составных частей.

КОК могут быть использованы при нарушениях менструального цикла. У женщин с этой патологией они подбираются индивидуально.

У женщин с нормальным менструальным циклом обычно используют препарат, содержащий 0,03–0,05 мг этинилэстрадиола и минимальную эффективную дозу прогестина. При приеме препаратов с низким содержанием эстрогенов (0,02–0,03 мг) чаще наблюдаются межменструальные кровотечения.

В настоящее время индивидуализированный подход к назначению противозачаточных препаратов приобретает существенное значение. Выбор препаратов (преимущественно эстрогенного, гестагенного или уравновешенного действия) в соответствии с конституционным типом женщин представляет определенные трудности, поэтому чаще стали ориентироваться на анамнестические данные, указывающие на качество менструаций. При обильных и длительных менструациях можно ждать лучшей переносимости препаратов с усиленным гестагенным компонентом, при коротких и скудных — с усиленным эстрогенным компонентом. Данные детального гинекологического и эндокринологического исследования позволяют еще более индивидуализировать выбор препарата. При переводе на другие комбинации учитываются также НЛР контрацептивов, выявленные ранее.

Женщинам с отчетливыми проявлениями андрогенизации (акне, себорея, легкий гирсутизм) следует предпочесть контрацептивы с антиандрогенным действием (диане, жанин).

Контрацептивы можно применять, начиная с 14–18 лет, если в течение 2 лет наблюдаются регулярные менструации (через 25–32 дня) и нет противопоказаний. Как правило, вначале пробуют препараты с уменьшенным содержанием эстрогенов — тризистон или минизистон. При исходно скудных регулярных менструациях или гипоплазии матки гормональную контрацепцию целесообразно начинать с преимущественно эстрогенных препаратов. Иссле-

дования, направленные на совершенствование инъекционных контрацептивов, привели к разработке и внедрению в практику препаратов длительного применения, содержащих только гестагены (МПА — депо-провера, норэтистерон энантат — НЭТ-ОЭН). Ежемесячные инъекционные препараты обладают высокой контрацептивной эффективностью, реже вызывают нарушения менструального цикла (благодаря тому, что сочетают в себе эстрогены с прогестинами). Практически отсутствует прибавка массы тела (до 0,8 кг в год). Одним из преимуществ ежемесячных инъекционных препаратов является быстрое восстановление фертильности, в среднем через 30–40 дней после введения последней инъекции. Однако данные контрацептивы не рекомендуются применять кормящим женщинам (особенно в первые 6 нед. после родов), так как содержащийся в этих препаратах эстрогенный компонент может подавить лактацию.

НЭТ-ОЭН выпускается в виде масляной суспензии. Было установлено, что внутримышечное введение 150 мг депо-провера каждые 3 мес. является оптимальной контрацептивной схемой введения препарата. Это препарат пролонгированного действия. Преимуществами инъекционного прогестагена, помимо высокой эффективности и безопасности, являются удобная схема применения (4 инъекции в год) и возможность использования во время кормления грудью.

Депо-провера 150 дает целый ряд дополнительных благоприятных эффектов, в частности, при раке эндометрия (в 5 раз), эктопической беременности, улучшает течение серповидноклеточной анемии и др. Развивающаяся аменорея способствует повышению уровня гемоглобина крови. Эффект депо-провера 150 является полностью обратимым, хотя репродуктивная функция восстанавливается с некоторой задержкой. Вероятность наступления беременности через 6 мес. после прекращения инъекций составляет 50%, а через 18 мес. — 100%. В среднем овуляция возобновляется через 5,8 мес.

Предполагаемый канцерогенный эффект депо-провера 150 был специально изучен в контролируемом исследовании ВОЗ, которое проводилось в 11 странах. Полученные данные пока-

зали, что противозачаточный препарат не повышает риска развития рака эндометрия, яичников, печени, молочной железы или шейки матки. Более того, при применении депо-провера 150 вероятность развития рака эндометрия снижается. Некоторое увеличение риска рака шейки матки расценивают как случайное, хотя в настоящее время этот вопрос стал предметом широкомасштабного проспективного исследования.

Депо-провера 150 хорошо переносится. После первых его инъекций могут наблюдаться кровотечения или кровянистые выделения, которые со временем уменьшаются. Примерно у 50% женщин после 4-й инъекции депо-провера 150 развивается аменорея. При выраженных кровотечениях рекомендуется обследование для исключения опухоли. Для остановки кровотечения назначают оральные контрацептивы, содержащие эстрогены. Депо-провера 150 не оказывает влияния на АД, свертывающую систему крови, но может вызвать некоторое увеличение массы тела. По сравнению с производными 19-норэтистерона МПА оказывает меньшее действие на обмен липидов.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: кровотечения, реже снижение либидо и увеличение массы тела. Депо-провера не вызывает изменений у плода, однако применять его во время беременности не рекомендуется.

Разработаны контрацептивы пролонгированного действия (левоноргестрел) в виде подкожных имплантов (норплант) и внутриматочной спирали.

Норплант в виде 6 имплантов по 36 мг норгестрела, которые вшиваются в одном месте (обычно на наружной стороне плеча) сроком на 5 лет. Препарат имеет много нежелательных явлений: аменорея, метроррагии, меноррагии, кисты яичников, мастопатия, прибавка массы тела, дерматиты, акне, выпадение волос, гирсутизм и др. Противопоказан при заболеваниях печени, гинекологических кровотечениях, раке молочной железы и других гормонозависимых онкозаболеваниях, тромбозах.

Внутриматочная система (ВМС) *Мирена* сочетает в себе свойства гормональной и внутриматочной контрацепции, представляя собой внутриматочное устройство Т-образной фор-

мы, стержень которой является резервуаром, содержащим 52 мг левоноргестрела, обеспечивающим высокий контрацептивный эффект в течение 5 лет. Внутриматочная гормональная система вводится в полость матки не позднее 7-го дня менструального цикла по стандартной методике ВОЗ, известной всем практикующим врачам. Особой подготовки к проведению процедуры не требуется. Единственный момент, который необходимо учитывать при введении ВМС нерожавшим пациенткам или женщинам с рубцовым изменениями либо деформациями цервикального канала, шейки матки, — это диаметр трубки-проводника — 4,8 мм (у остальных Т-образных ВМС он меньше). Это может потребовать дополнительного введения спазмолитиков, анальгетиков. Механизм контрацептивного действия гормонсодержащей ВМС достигается следующими путями: 1) предупреждение пролиферации эндометрия; 2) увеличение вязкости цервикальной слизи; 3) подавление овуляции.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. При применении данного вида контрацепции описаны следующие нежелательные явления: аменорея (15–20% случаев), быстро проходящие головная боль и головокружения, тошнота. В то же время риск фиброматоза матки и возникновения воспалительных заболеваний матки значительно снижается по сравнению с таковыми при применении некоторых других видов ВМС.

Исследования в области гормональных противозачаточных средств в основном сосредоточены на разработке лекарственных форм, которые обладали бы высокой контрацептивной активностью, но не оказывали нежелательного влияния на показатели обмена веществ и не повышали риск развития осложнений и НЛР.

Особенности применения некоторых контрацептивов. *Бисекурин* (овулен) является типичным двухкомпонентным контрацептивом. В 1 таблетке содержится 1 мг гестагена (этинодиола диацетат) и 0,05–0,1 мг эстрогена (этинилэстрадиол). Назначение бисекурина традиционное, монофазное, цикловое, т. е. с 5-го по 25-й день менструального цикла. После прекращения приема наступает кровотечение. Бисекурин обладает гестагенной активностью, поэтому его целесообразно назначать женщинам с уравно-

вешенным типом гормонального фона или с небольшим перевесом эстрогенов. Соотношение эстрогена к гестагену в бисекурине 1:20.

Овидон является также двухкомпонентным оральным контрацептивом, предназначенным для женщин с выраженным перевесом эстрогенов. Состав: левоноргестрел — 0,25 мг, этинилэстрадиол — 0,05 мг.

Ригевидон содержит 0,15 мг левоноргестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола. Прогестагенное действие интенсивное, в то время как эстрогенное действие менее выражено.

С точки зрения количества и соотношения гестагенов и эстрогенов ригевидон представляет собой комбинированный препарат, содержащий наименьшие, но еще достоверно эффективные дозы, превышающие физиологические в менструальном цикле.

Континуин содержит микродозы прогестинов, предназначен для случаев, когда эстрогены противопоказаны. Практически континуин лишен нежелательных явлений эстрогенов. Таблетка содержит 0,5 мг этинодиола диацетата. У континуина имеется минимальный эстрогенный (4–5%) — при отсутствии андрогенного и анаболического — эффект.

Постинор (левоноргестрел 0,75 мг) применяют женщины, не живущие регулярной половой жизнью.

Ановлар содержит этинилэстрадиола 0,05 мг и норэтистерона ацетата 4 мг. Препарат ингибирует овуляцию путем угнетения ЛГ и нарушения стероидогенеза. Эндометрий при этом теряет способность к внедрению оплодотворенной яйцеклетки. Противозачаточное действие начинается с первого дня приема и продолжается после 3-недельного курса в течение 7-дневного перерыва. Показанием для приема ановлара является также дисменорея без органического поражения яичников и матки. Назначают внутрь по 1 драже в сутки после завтрака (в одно и то же время) с 5-го дня от начала менструации в течение 3 нед., после чего недельный перерыв.

Ноновлон содержит этилэстрадиола 0,05 мг и норэтистерон ацетата 1 мг. Фармакологические свойства аналогичны ановлару. Надежная контрацепция не всегда обеспечивается в первом цикле применения. Препарат нецелесообразно

применять до 16 лет. При ювенильных кровотечениях новолон назначают по 2–3 драже в сутки в течение 10 дней.

Недавно в многоцентровом исследовании показана эффективность, безопасность и приемлемость многофазного противозачаточного препарата *марвелон*, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела. При приеме марвелона отметили уменьшение частоты нерегулярных циклов, а также длительности и интенсивности менструальных кровотечений. Серьезных нежелательных явлений не было. Частота незначительных жалоб при приеме контрацептива была ниже, чем до начала испытания.

Марвелон не оказывал отрицательного действия на гемостаз, функцию печени и углеводный обмен. Дезогестрел является первым представителем нового поколения прогестагенов, оказывающих более избирательное действие и обладающих меньшей андрогенной активностью. В силу этого он не противодействует повышению ХС ЛПВП под влиянием этинилэстрадиола (в отличие от левоноргестрела и норэтистерона).

18.8.3. Препараты для стимуляции овуляции

Регуляция овуляции осуществляется в результате колебаний содержания в крови эстрогенов и прогестерона, а также гонадотропинов. В конце фазы желтого тела содержание эстрогенов и прогестерона падает и начинает увеличиваться секреция гонадотропинов.

Повышение активности ФСГ стимулирует развитие фолликулов в яичниках, которые секретируют эстрадиол, подавляющий, в свою очередь, продукцию ФСГ. Фолликул, который выделяет больше всего эстрадиола, имеет больше всего рецепторов к ФСГ, и только он продолжает развиваться по мере снижения продукции ФСГ. Таким путем выбирается наиболее активный фолликул, который подходит для овуляции. Когда уровень эстрадиола в крови снижается в середине цикла до критического уровня, происходит короткий массивный выброс ЛГ, что и приводит к овуляции и к образованию желтого тела. Последнее выделяет эстрадиол и прогестерон, и продукция гонадотропинов при этом опять тормозится. Если не наступает беременность, желтое тело подвергается инволюции.

Происходящее в результате этого уменьшение продукции стероидов приводит к менструации, и начинается следующий цикл. Ановуляция может иметь место, если отсутствует адекватная стимуляция ФСГ во время фолликулярной фазы. В результате недостаточный выброс эстрадиола нарушает выброс ЛГ с расстройством овуляции.

Кломифена цитрат — самое доступное по цене, простоте приема и наименее агрессивное средство, используемое в качестве монотерапии. В связи с относительно невысокой частотой беременности вследствие отрицательного (антиэстрогенного) действия на эндометрий, его стали комбинировать с человеческим менопаузальным гонадотропином или хорионическим гонадотропином. Затем эту схему заменили введением только гонадотропинов.

Кломифен (кломид, клостилбегит) выпускается в таблетках по 50 мг. Препарат стимулирует гипоталамус и гипофиз с усилением секреции гонадотропинов, что вызывает овуляцию.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Кломифен хорошо всасывается при приеме внутрь и медленно выделяется из организма. $T_{1/2}$ составляет 5–7 дней. Он выделяется с желчью, в кишечнике, подобно стероидам, вновь всасывается в кровь. Из организма кломифен выводится в основном с калом и в небольшом количестве с мочой.

П о к а з а н и я. Кломифен назначают при бесплодии женщинам с целью наладить овуляцию, если при этом не требуется другое специфическое лечение по поводу, например, заболевания щитовидной железы и т. д. Больным с низким содержанием эстрогена в крови лечение кломифеном не показано. Препарат вводят в дозе 50 мг/сут в течение 5 дней, начиная со 2-го или 3-го дня цикла. Через 12–14 дней после окончания курса содержание прогестерона в крови может быть использовано для диагностики прошедшей овуляции. Если овуляция не возникла во время первых трех циклов, доза может быть увеличена на 50 мг/сут через 2 мес. Если овуляция не возникает, несмотря на хорошую реакцию содержания эстрогенов в ответ на кломифен, может быть сделана инъекция 5000 ЕД хорионического гонадотропина через 7 дней после последнего приема кломифена.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: приливы, чувство распирания в животе, реже встречаются тошно-

та, рвота, нарушение зрения. Они исчезают после отмены препарата.

Для лечения ановуляторного бесплодия используют также гонадотропины.

Это лечение может быть проведено при неэффективности кломифена. При этом есть риск многоплодной беременности. Чрезмерная стимуляция яичников может привести к их увеличению и даже возникновению асцита, плеврально-го выпота, расстройства электролитного баланса.

В последние годы создано несколько препаратов, содействующих созреванию яйцеклетки. Это хумигон, пергонал, нео-пергонал, меногон, хорагон, профази и др.

Меногон — это человеческий менопаузальный гонадотропин, который получают из мочи женщин в менопаузе. Его применение приводит к увеличению в крови половых гормонов, стимулирует созревание фолликулов в яичниках.

Показания. В комбинации с хорагоном используется для стимуляции овуляции в программе ЭКО.

Противопоказания: беременность, кисты или увеличение яичников, синдром поликистозных яичников, маточные кровотечения неясной этиологии, эстрогензависимые опухоли матки, яичников и молочных желез.

Побочные действия: диспептические явления, рвота, аллергические реакции. Лечение меногоном в некоторых случаях может приводить к гиперстимуляции яичников, часто возникают многоплодные беременности.

Режим дозирования. Доза меногона для стимуляции овуляции у нормо- и гипогонадотропных женщин подбирается индивидуально и зависит от реакции яичников, которая оценивается по уровню половых гормонов в крови и УЗ-картине. В среднем лечение начинают с дозы 75–150 МЕ ФСГ и 75–150 МЕ ЛГ (1–2 ампулы) в день. Дозу вводимого меногона можно увеличивать для достижения реакции фолликулярного аппарата яичников. Овуляторная доза хорагона (5000–10000 МЕ) вводится через 1–2 дня после последней инъекции меногона.

Выпускается в упаковках по 5 (или 10) ампул порошка меногона + 5 (или 10) ампул растворителя.

Хорагон (аналог — профази и др.). Действующее вещество — человеческий хорионический

гонадотропин — гормон, продуцируемый плацентой, извлекается из мочи беременных женщин. Структура и действие на организм хорагона и гипофизарного ЛГ однотипны.

Показания. Применяется у женщин для лечения бесплодия, вызванного ановуляцией. В комплексе с препаратами человеческих менопаузальных гонадотропинов или ФСГ используется в программе ЭКО.

Противопоказания: угрожающий синдром гиперстимуляции и гормонозависимые опухоли половой сферы.

Режим дозирования. Применяется как овуляторная доза — одномоментно внутримышечно 5000–10 000 МЕ. Для поддержки функции желтого тела яичника вводится 1500–5000 МЕ внутримышечно на 3–6–9-й день после овуляции.

Выпускается в упаковках по 3 ампулы с 1500 МЕ (или 5000 МЕ) сухого вещества + 3 ампулы по 1 мл растворителя.

В последнее время при подготовке к стимуляции стали применять агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов — декапептил, золадекс, бусерелин и др. Способы их применения и дозы приведены выше.

Для стимуляции овуляции применяется и терапия ЛГ-РГ в импульсном режиме с цикломат мини-насосом и с цикломат-комплектном для пульсирующего внутривенного или подкожного введения ЛВ, в частности препарата лютрелеф (ЛГ-РГ). Цикломат мини-насос представляет собой аппарат с кварцевым управлением датчика времени с переменным временем перерыва (от 1 до 255 мин с шагом в 1 мин). Продолжительность одной подачи препарата в организм — 1 мин, объем препарата — 50 мкл. Доза препарата одной подачи составляет 0,8 мг лютрелефа в 6 мл раствора или 3,2 мг лютрелефа в 8 мл раствора для внутривенного или подкожного введения. Одного резервуара с препаратом в среднем хватает на 10 дней.

18.8.4. Заместительная гормональная терапия

В климактерии, на фоне различных возрастных изменений всего организма женщины, процессы инволюции преобладают именно в репродуктивной системе и характеризуются сначала

прекращением детородной функции, а затем и прекращением менструаций. В основе данных процессов лежит резкое снижение синтеза половых гормонов яичника (Сметник В. П., 1996).

На фоне дефицита половых гормонов могут возникать так называемые климактерические расстройства, которые по характеру проявления и времени появления принято делить на три группы.

I группа — ранние симптомы (вазомоторные: приливы жара, повышенная потливость, головная боль, гипотензия или гипертензия, ознобы, учащенное сердцебиение; эмоционально-психические: раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо).

II группа — средневременные (урогенитальные нарушения: сухость во влагалище, боль при половом акте, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгии, недержание мочи; кожа и ее придатки: сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос).

III группа — поздние обменные нарушения (остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания).

Частота таких специфических для климактерического синдрома вазомоторных симптомов, как приливы жара и потоотделение, колеблется от 40 до 60%. Объективно приливы сопровождаются расширением периферических кровеносных сосудов, тахикардией, потоотделением при неизменных АД и ЭКГ, повышением температуры тела.

Механизмы приливов достоверно неизвестны. Согласно теориям многих авторов, можно полагать, что прилив — результат комплекса взаимодействий в центральных нейротрансмиттерах, ответственных за функцию терморегулирующего центра. По-видимому, включаются и другие факторы, например норэпинефрин, катехоламины, пропiomеланокортин, АКТГ и эндорфины.

Урогенитальный тракт имеет общее эмбриональное происхождение и поэтому крайне чувствителен к гипоэстрогении. Частота урогенитальных нарушений в климаксе составляет 52–80%.

Эпителий слизистой оболочки уретры, мочевого пузыря и нижней трети мочеоточников,

стромальные и гладкомышечные клетки, а также мышцы и связочный аппарат тазового дна содержат эстрогенные рецепторы, число которых почти такое же, как во влагалище. Эстрогены оказывают влияние на эпителий, соединительную ткань и эластичность стенок влагалища. На фоне возрастного дефицита эстрогенов возникают атрофические изменения во влагалище, нередко присоединяется инфекция, особенно активируется рост кишечных бактерий, стрептококков и стафилококков.

Такие же изменения при дефиците эстрогенов происходят и в уретре, способствуя частым рецидивам восходящей бактериальной инфекции и приводя к фиброзу и развитию уретрального синдрома, характеризующегося частым болезненным произвольным мочеиспусканием.

Остеопороз («безмолвная эпидемия») — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микроструктурными повреждениями костной ткани, приводящими к повышению ломкости костей и предрасположенности к переломам. При этом потеря массы кости происходит постепенно и часто диагностируется уже после переломов.

Прямое влияние половых гормонов (эстрадиола, прогестерона и тестостерона) на кости осуществляется за счет связывания их со специфическими рецепторами на остеобластах и остеокластах. Поэтому в настоящее время губчатое вещество костей принято называть для половых гормонов «третьим органом-мишенью».

В настоящее время выработаны основные положения о применении ЗГТ:

- использование только натуральных эстрогенов и их аналогов;
- дозы эстрогенов должны быть низкие и соответствовать таковым в ранней фазе пролиферации у молодых женщин;
- сочетание эстрогенов с прогестагенами или андрогенами (редко) позволяет исключить возникновение гиперпластических процессов в эндометрии;
- при интактной матке может быть применена монотерапия эстрогенами (эстриол), но прерывистыми курсами;
- продолжительность гормонопрофилактики и гормонотерапии составляет 5–7 лет для про-

филактики остеопороза, инфаркта миокарда и нарушений мозгового кровообращения.

Эстриол и эстриола сукцинат дают выраженный кольпотропный эффект и широко применяются при урогенитальных расстройствах. Начальная доза препарата — 1 мг. Эстриол применяется перорально или в виде вагинального крема и свечей, эстриола сукцинат — в виде вагинальных мазей и свечей. Однако эти препараты дают слабый системный эффект. Применяются в основном при атрофических процессах влагалища.

Эстрадиола валерат применяется в дозе 1–2 мг/сут перорально.

17 β -эстрадиол — по 2 мг/сут внутрь или в виде наклеиваемых пластырей (по 50–100 мкг 1–2 раза в нед.). На территории России — это эстрофем и эстродерм ТТС.

При изучении влияния различных доз натуральных эстрогенов на эндометрий установлено, что для достижения полноценной пролиферации эндометрия необходим прием в течение 14 дней 80 мг конъюгированных эстрогенов, или 60 мг эстрадиола валерата, или 120–150 мг эстрадиола.

Прогестагены (гестагены и прогестины).

В связи с возможным увеличением вследствие длительного приема эстрогенов частоты различных типов гиперплазии и рака эндометрия в настоящее время при назначении гормонотерапии в постменопаузе обязательно циклически добавляются прогестагены в течение 10–12–14 дней. Благодаря гестагенам происходит циклическая секреторная трансформация пролиферирующего эндометрия, что обеспечивает его отторжение, поэтому гиперплазия эндометрия исключается. Для снижения частоты гиперплазии эндометрия более важна продолжительность приема препарата, чем ежедневная доза. Прием гестагенов в течение 7 дней снижает частоту гиперплазии эндометрия до 4%, а в течение 10–12 дней — практически исключает ее. Низкие дозы прогестагенов и циклический прием позволили свести к минимуму их отрицательное действие на липопротеиды.

Микронизированный прогестерон в дозе 200 мг применяется в течение 12 дней и не оказывает андрогенного действия.

Наиболее широко применяется МПА. Он дает незначительный андрогенный эффект (только при использовании в больших дозах). Применяется по 5–10 мг в течение 12 дней.

Ципротерона ацетат обладает выраженной антиандрогенной активностью. $T_{1/2}$ у него больше, чем у других гестагенов, поэтому достаточно 10 дней для его использования в дозе 1–2 мг/сут.

Производные норгестостерона (С19-стероиды) оказывают антиандрогенное действие, выраженность которого зависит от дозы. Для ЗГТ используются минимальные дозы, достаточные для секреторной трансформации эндометрия: норэтистерона ацетат (норэтинодрела ацетат) — по 0,7–1 мг, норгестрел — по 0,15 мг, левоноргестрел — по 0,07–0,125 мг 10–12 дней.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я: акне, задержка жидкости, изменения углеводного обмена, функции печени, факторов свертывания крови.

Исследования, необходимые перед назначением ЗГТ:

- изучение анамнеза (возможны противопоказания);
- УЗИ гениталий;
- онкоцитология;
- измерение АД, роста, массы тела, свертывающей системы крови, уровня холестерина в крови.

Гормонотерапия противопоказана при:

- опухолях матки и молочной железы;
- маточных кровотечениях неясного генеза;
- остром тромбозе;
- острой тромбоэмболической болезни;
- тромбоэмболических расстройствах, связанных с приемом эстрогенов;
- почечной и печеночной недостаточности;
- тяжелых формах сахарного диабета;
- меланоме, менингиоме.

Эстрогенотерапия должна быть прекращена при появлении желтухи, увеличении матки, при ациклических кровяных выделениях из половых путей. В этих случаях показано УЗИ и диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала.

В настоящее время существует два основных режима назначения ЗГТ:

- монотерапия эстрогенами (женщинам с удаленной маткой). Эстрогены назначают прерывистыми курсами по 3–4 нед. с 5–7-дневными перерывами. В нашей стране широко используются прогинова, премарин, овестин;
- эстрогены в комбинации с гестагенами (женщинам с интактной маткой).

В России применяются двухфазные препараты, содержащие эстрадиола валерат и прогестагены: климен, циклопрогинова, дивитрен, климонорм, дивина, дивитрен, клиогест, трисиквенс. Эти препараты предотвращают развитие остеопороза, оказывают благоприятное действие на соотношение липидов плазмы и надежно защищают от гиперплазии эндометрия.

Непрерывная комбинированная терапия должна проводиться лишь после 2 лет постменопаузы.

Могут быть использованы следующие комбинации: 2 мг эстрадиола или 0,625 мг конъюгированных эстрогенов в сочетании с 10 мг дюфастона или 2,5 мг МПА ежедневно. Можно проводить монотерапию эстрогенами с добавлением (10–14 дней) прогестагенов каждый 2-й или 3-й месяц. Этот режим также может быть использован после 2 лет менопаузы. В последние годы применяется препарат ливиал, производное 19-норстероидов, оказывающий эстрогенное, гестагенное и слабое андрогенное действие и позволяющий избежать циклических кровянистых выделений у 80–90 % женщин.

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, у женщин, получающих ЗГТ, частота инфаркта миокарда снижается на 35–50 %, инсульта мозговых сосудов — на 40 %, частота переломов — на 50 %.

Эстрадиола валерат и левоноргестрел являются приемлемыми препаратами ЗГТ для лечения остеопороза у женщин, перенесших овариоэктомию.

Наряду с ЗГТ в лечении пред- и постменопаузального синдрома крайне важны режим труда и отдыха, занятия физкультурой (профилактика гиподинамии), прием препаратов кальция в суточной дозе не менее 1,2 г, фтора, диета. При выраженных психоэмоциональных и вегетосо-

судистых расстройствах необходимо также использование транквилизаторов.

18.8.5. Препараты, влияющие на миометрий

Стимуляторы миометрия. Показания к стимуляции сокращений матки:

- индукция и поддержание родов;
- послеродовые геморрагии и атонии;
- индуцирование медицинского аборта

Основными препаратами являются: окситоцин, эргометрин и простагландины.

Окситоцин накапливается в задней доле гипофиза. По своей структуре это нонапептид (из десяти аминокислот).

Ф а р м а к о д и н а м и к а. В фармакологических дозах окситоцин стимулирует ритмические сокращения беременной матки, повышается ее тонус. Действие окситоцина обусловлено повышением проницаемости мембраны клеток миометрия для ионов K^+ и Ca^{2+} . Эффект окситоцина зависит от дозы и чувствительности к нему самой матки, что непосредственно соответствует концентрации специфических окситоцин-чувствительных рецепторов в миометрии. Чувствительность матки зависит от сроков беременности, она достигает максимума к концу беременности, непосредственно перед родами. Эстрогены повышают чувствительность матки к окситоцину, прогестерон понижает. Неясным остается механизм взаимодействия окситоцина с простагландинами. Оказывает действие на молочные железы, способствуя пассажу молока.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. При парентеральном введении эффект развивается через 3–5 мин и продолжается до 3 ч. Метаболизируется в печени и локально разрушается в миометрии.

Существует индивидуальная чувствительность к окситоцину, даже при введении малых доз для индукции родов могут наблюдаться гипертонические и тетанические сокращения, сопровождающиеся разрывом матки и асфиксией плода.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. Со стороны матери: гипотензия, тахикардия, задержка жидкости и водная интоксикация (особенно при гипонатриемии), тошнота, рвота, аритмия, послеродовые кровотечения. Повышение АД при сочета-

нии с адреномиметиками. Со стороны плода: аритмия, брадикардия.

Противопоказания: несоответствие размеров таза и головки плода; предлежание плаценты, пуповины; угрожающий разрыв матки.

Применение. Для индукции и ведения родов вводится внутривенно капельно. Для профилактики атонических кровотечений — в шейку матки после отделения последа, внутримышечно в течение нескольких дней.

Эргометрин является алкалоидом спорыньи.

Фармакодинамика. Является частичным агонистом и антагонистом α -адренорецепторов и других типов рецепторов. Способен вызывать сильные ритмичные сокращения как беременной, так и небеременной матки. При этом чувствительность матки возрастает к концу беременности. Под действием эргометрина повышается сила и частота сокращений, чередующихся с периодами расслабления. В зависимости от индивидуальной чувствительности на фоне небольших доз возможны тетанические сокращения или частичный спазм в нижних сегментах матки. Может угнетать вазомоторный центр, вызывать периферическую адренергическую блокаду, периферическую вазоконстрикцию. Эргометрин обладает наиболее выраженным в отличие от других алкалоидов утерокинетическим эффектом.

Фармакокинетика. Плохо всасывается из ЖКТ. Максимальный эффект при приеме внутрь развивается через 2 ч, при внутримышечном — через 20 мин. Накапливается в тканях. Метаболизируется в печени и выводится с желчью.

Показания к применению в акушерской практике является предупреждение и остановка маточных кровотечений, в том числе и атонических. Эрготамина тетрат применяется в терапии мигрени.

Побочные действия: тошнота, рвота, аритмия, асфиксия плода. Эргометрин вызывает продолжительные и интенсивные сокращения дна матки в конце беременности, что может привести к ее разрыву, периферическая вазоконстрикция с артериальной гипертензией и гангреной конечностей.

Простагландины стимулируют или усиливают сокращения матки и способствуют структурным изменениям в шейке. Среди имеющихся в настоящее время нескольких естественных простагландинов в клинике применяют PGE₂ (динопростон) и PGF₂ α (динопрост).

Показания. PGE₂, PGF₂ α используются в акушерстве для индукции родов (инициация раскрытия шейки до индукции родов). Простагландины вводят внутривенно, также интравагинально в виде геля, интраамниально, экстраамниально. Простагландины могут использоваться на разных стадиях беременности для ее прерывания.

Побочные действия. Нежелательные явления простагландинов зависят от дозы и более выражены при внутривенном введении. Это тошнота, рвота, диарея, коликообразная боль в животе, головная боль, головокружение, лихорадка, эритема в месте введения. PGF₂ α противопоказан при бронхиальной астме.

Релаксанты миометрия (токолитики). Стимуляторы (β_2 -адреномиметики селективные) β_2 -адренорецепторов расслабляют мускулатуру матки и могут быть использованы при угрозе преждевременных родов, для торможения схваток при сглаженной шейке или отсутствии ее укорочения, для иммобилизации матки перед кесаревым сечением. К таким препаратам относятся фенотерол (партусистен), гексопреналин (гинипрал), ритодрина гидрохлорид.

Побочные действия. Нежелательные явления — тошнота, рвота, приливы, потливость, тремор, тахикардия — могут усиливать явления кетоацидоза у беременных женщин, страдающих сахарным диабетом. Ритодрин может вызвать отек легких. Противопоказаны при необходимости быстрого родоразрешения (эклампсия, дистресс плода, разрыв плодных оболочек).

Ингибиторы простагландинсинтазы. У женщин с первичной дисменореей наблюдается повышенная активность матки, сопровождающаяся болевыми ощущениями, обильными кровотечениями. Это обусловлено усиленным синтезом простагландинов в эндометрии. НПВС (напроксен) могут использоваться за 2–3 дня и в течение менструации.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОСТЕЙ

Остеопороз — это системное заболевание скелета, обусловленное метаболическими нарушениями в костной ткани, характеризующееся снижением костной массы и нарушениями микроархитектоники кости, приводящее к повышению ломкости костей и увеличению риска переломов. При этом снижается устойчивость кости к механическим воздействиям, что и способствует более частым переломам. Osteoporosis — не только медицинская, но и важнейшая социально-экономическая проблема. Рост частоты переломов с возрастом, инвалидизация и обездвиженность выживших пациентов и дорогостоящие реабилитационные мероприятия определяют большую общую стоимость затрат на лечение. Osteoporosis часто развивается в менопаузе у женщин и, например, обуславливает 1,5 млн переломов в год в США. Помимо опорной функции скелет несет также динамичные запасы таких минеральных соединений, как кальций и фосфор, активно участвующих в метаболизме. Клинические проявления остеопороза значительно опаздывают по отношению к началу его развития, диагноз формируется уже после перелома. Поэтому остеопороз называют «безмолвной эпидемией».

С последствиями остеопороза (переломы костей) прежде всего встречаются травматологи, однако патологические состояния, приводящие к остеопорозу, требуют внимания и других специалистов: гинекологов, эндокринологов, ревматологов, онкологов, нефрологов. Тенденция к старению населения сопровождается ростом количества пациентов с остеопорозом в гериатрической практике. Эта проблема возникает в условиях длительной невесомости, при применении некоторых лекарств, а также у алкоголиков и длительно курящих лиц.

Костная ткань обладает активным метаболизмом и участвует в поддержании минерального гомеостаза. Скелет состоит из двух типов костной ткани: кортикальной — компактной, составляющей 75% массы скелета, и трабекулярной, которая представлена сетью трабекул внутри кости. Этот тип ткани наиболее метаболически активен и более чувствителен к метаболическим расстройствам. Хотя он составляет 25% массы скелета, однако дает 75% поверхности костной ткани, включающейся в ремоделирование костей.

Органический компонент костной ткани, именуемый остеоидом, состоит из коллагена и некол-

лагеновых белков. Коллаген — наиболее массивная часть структурного остеоида, составляющая более 95% его объема. Остеоид продуцируется остеобластами. Неорганическая часть костной ткани состоит из гидроксиапатита, нерастворимого микрокристаллического минерала, первоначально откладывающегося в органическом матриксе в виде фосфата кальция и позднее трансформирующегося в кристаллы апатита. Кроме того, в костях находятся другие ионы — карбонаты, магний, натрий, кальций, фтор, которые имеют значение для формирования структуры и участвуют в метаболизме. Минеральные вещества накапливаются как в кортикальной компактной, так и трабекулярной части костей и имеют решающее значение в устойчивости к механическому воздействию на кость. Клетки костной ткани, располагающиеся на поверхности, являются наиболее метаболически активной ее частью. Существует три типа клеток: *остеобласты*, которые продуцируют матрикс кости, *остеокласты*, которые участвуют в резорбции матрикса, и *остеоциты*, в которые превращаются остеобласты и которые могут активировать как остеобласты, так и остеокласты. После прекращения роста продуцирование кости осуществляется остеобластами, а резорбция — остеокластами. Этот постоянный процесс ремоделирования костной ткани происходит под влиянием комплекса взаимозависимых гормональных и других факторов (двигательная активность, возраст, диета).

Образование костной ткани индуцируется эстрогенами, андрогенами, гормоном роста и тиреоидными гормонами. Резорбция костной ткани происходит под воздействием кортикостероидов, при низком уровне сывороточного кальция и гиподинамии. Количество остеобластов, способствующих синтезу костной ткани, увеличивается при освобождении различных факторов роста из резорбцированной ткани. К ним относятся инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) и тромбоцитарный фактор роста.

В нормальных условиях активность остеокластов угнетается под влиянием ТФР- β . Продукция остеокластов стимулируется ИЛ-1, ИЛ-3 и ГМ-КСФ, которые продуцируются остеобластами.

Большое влияние на метаболизм кости оказывают эстрогены. Они ингибируют секрецию ИЛ-1 периферическими моноцитами, а также других цитокинов, вырабатываемых остеобластами. Дефицит эстрогенов приводит к усилению образования других цитокинов, таких как ФНО- α , ГМ-КСФ и ИЛ-6. Все эти цитокины способствуют увеличенной продукции остеокластов и ведут к усиленной резорбции кости. Эстрогены влияют также на регуляцию экскреции кальция почками.

Ремоделирование (перестройка) кости происходит благодаря активности костных клеток на поверхности периоста и, особенно, трабекул. Ткань трабекул обладает наибольшей метаболической активностью в течение всей жизни, и многие заболевания, приводящие к остеопорозу, являются результатом избыточной потери трабекулярной кости. Имобилизация в обычных условиях ведет к истончению и потере трабекул.

Остеопороз развивается, если интенсивность образования костной ткани существенно уступает ее резорбции. Важная роль в этих процессах принадлежит иону кальция, в частности ионизированному кальцию во внеклеточной жидкости. Внеклеточный ионизированный кальций (менее 1% всего кальция тела) является метаболически активной фракцией этого иона и участвует в регуляции многих жизненно важных процессов как внутри, так и вне клеток. Уровень ионизированного кальция колеблется и поддерживается благодаря системе, включающей витамин D и эндокринные факторы, которые увеличивают абсорбцию кальция в ЖКТ, реабсорбцию в почках и вымывание из костей.

Потеря костной ткани начинается в возрасте после 35 лет как у мужчин, так и у женщин. Она происходит в значительной степени под влиянием нарушений секреции половых гормонов. К 75 годам масса костной ткани может быть уменьшена до 50% по сравнению с массой в возрасте 30 лет.

Причины и факторы риска остеопороза

Дефицит эстрогенов, особенно наступающий в менопаузе или связанный с ранней овариэктомией, считается одним из наиболее важных факторов, ведущих к развитию остеопороза. Происходит повышение резорбции кости в свя-

зи с резким увеличением активности цитокинов, участвующих в ремоделировании кости. Это касается также женщин, страдающих нервной анорексией и аменореей. Среди других эндокринных расстройств, приводящих к остеопении и остеопорозу, следует назвать *гипогонадизм* как у мужчин, так и у женщин, *гипертиреоз*, в том числе у больных, получающих длительную заместительную терапию по поводу гипотиреоза, *гиперпаратиреоз*, приводящий к фиброзно-кистозному остейту и протекающий с гиперкальциемией.

Недостаток содержания в пище кальция, витамина D и некоторых других веществ, в частности аскорбиновой кислоты, белка, — факторы риска остеопороза. Нарушение всасывания этих элементов особенно часто возникает у лиц в старческом возрасте, а также при неврогенной анорексии. Факторами риска являются также *длительное использование таких ЛС*, как гепарин, метотрексат, противосудорожные средства, барбитураты, соли тяжелых металлов. Длительная кортикостероидная терапия сопровождается катаболическим эффектом и снижением всасывания кальция в тонком кишечнике, что стимулирует резорбцию кости.

Хронический алкоголизм у молодых лиц в связи с нарушениями питания и снижением всасывания также служит причиной остеопороза.

Хронические заболевания, ведущие к остеопорозу: ревматоидный артрит, как ювенильный, так и у взрослых, саркоидоз, цирроз печени, а также неопластические поражения костного мозга (миелома, лейкозы), ХПН, мальабсорбция, резецированный желудок.

Важными факторами остеопороза являются *расстройства движения*, связанные с параличом, длительной иммобилизацией по разным причинам, длительное состояние невесомости у космонавтов.

Клинические проявления остеопороза связаны в первую очередь с более частым возникновением переломов костей, прежде всего позвоночника, бедренной кости и дистальной части лучевой кости. Переломы возникают при падении, чему способствуют неврологические, сердечно-сосудистые нарушения и расстройства зрения. Компрессионный перелом позвоночника

может быть как бы спонтанным и сопровождается острой болью в спине, в грудном или поясничном отделе позвоночника. Однако поражение не всегда вызывает корешковые неврологические расстройства, в результате прогрессирования компрессионных переломов происходит развитие грудного кифоза с уменьшением размера как грудной, так и брюшной полости, уменьшением роста больного.

Диагностика остеопороза чаще всего имеет место в случае возникновения перелома. При этом учитывается также возраст больного, состояние гормонального фона (менопаузы), оценивается возможность различных эндокринных расстройств и неопластических поражений.

Оценка плотности костной ткани не может быть проведена с помощью обычного рентгенологического исследования. Только потеря 30% костной массы находит отражение на рентгенограмме. Информативными методами являются денситометрия и количественная КТ, позволяющие оценить плотность кости.

Измерение костной массы в любом участке скелета позволяет оценить общую выраженность остеопороза и предсказать вероятность переломов в любой части тела. В связи с этим представляется обоснованным более широкое использование для оценки плотности кости и диагностики остеопороза костей предплечья с помощью денситометров типа ДТХ, основанных на одно- или двухуровневой рентгеновской абсорбциометрии. Эти приборы с помощью рентгеновских лучей (в условиях очень низкой суммарной дозы облучения) дают возможность определять плотность костей в дистальной части запястья в виде содержания минеральных веществ в кости в граммах на единицу площади или объема кости.

Полученные данные сравниваются с нормальными показателями для соответствующего пола и возраста, рассматриваются в динамике, т. е. осуществляется их мониторинг.

Для оценки величины ежегодной потери костной массы в процентах используются специальные биохимические маркеры костного метаболизма. Активность процессов образования костей определяется с помощью щелочной фосфатазы и так называемого остеокальцина

плазмы. На активность резорбции указывает соотношение кальция/креатинин и гидроксипролин/креатинин мочи.

Остеопороз следует отличать от **остеомалации**, которая является остеопеническим состоянием, связанным с нарушением минерализации костей. Наиболее частые ее причины — рахит, т. е. дефицит витамина D, ХПН, состояние, связанное с гипофосфатемией. Более редкими причинами являются почечный и канальцевый ацидоз, интоксикация алюминием, опухоли. В отличие от остеопороза остеомалация может, помимо рахита у детей, обусловить генерализованную боль в костях. Рентгенологические признаки обоих состояний могут быть одинаковыми. Остеомалация также проявляется симметричными патологическими переломами.

Лечение. Остеопороз сопровождается потерей до 50% трабекулярной и 30% кортикальной костной ткани, следствием чего является рост частоты переломов. Основные задачи лечения остеопороза следующие: нормализация процессов ремоделирования кости; замедление или прекращение потери костной массы; предотвращение возникновения новых переломов; уменьшение выраженности болевого синдрома; увеличение двигательной активности, улучшение условий жизни. Для профилактики остеопороза важно уменьшить резорбцию костной ткани и усилить ее новообразование: обеспечить соответствующее питание, достаточную физическую нагрузку, максимально снизить риск воздействия факторов риска, таких как курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни. Необходимо увеличить потребление кальция, особенно при риске падения с нарушениями мозгового кровообращения, ухудшением зрения, склонностью к постуральной гипотензии. Для пожилых лиц должны быть созданы условия, по возможности предупреждающие падение, такие как перила, лестницы, ручки для держания (например, в ванне). Необходимо использование более удобной обуви. Важно иметь хорошее освещение в наиболее опасных участках жилища.

Пища должна содержать адекватное количество кальция, что для взрослых людей составляет 1000 мг элементарного кальция в сутки. Лицам

в возрасте старше 65 лет требуется около 1500 мг кальция, который содержится приблизительно в 6 стаканах молока. При этом следует учитывать, что низкосолева диета, желательная при лечении гипертензии, обычно содержит и немало кальция. Пища, содержащая много белка, ведет к ацидозу с вторичной потерей кальция.

При необходимости пищу следует дополнять препаратами кальция, карбонатом, фосфатом, лактатом, глюконатом и цитратом. При этом важно учитывать количество вводимого элементарного кальция. Наибольшее количество такого кальция содержится в карбонате — около 40% массы вводимого препарата. Фосфат кальция содержит 31% элементарного кальция, лактат — 13%, глюконат — только 9%. В то же время кальций может вызывать вздутие живота и запор, в связи с чем некоторые больные предпочитают кальция лактат и глюконат. Цитрат кальция лучше усваивается при ахлоргидрии. Гиперкальциурия, гиперкальциемия и нефролитиаз редко встречаются у больных с бессимптомным остеопорозом. Однако возможность уролитиаза следует учитывать при назначении указанных препаратов. Противопоказанием к применению препаратов кальция служит гиперкальциемия, которая встречается при саркоидозе, миеломной болезни, гипертиреозе, гиперпаратиреозе, метастазах в кости, гипервитаминозе D.

Дефицит витамина D также требует возмещения, что касается прежде всего лиц, не подвергающихся в достаточной степени солнечному облучению. Для взрослых рекомендуется до 400 ЕД витамина D в сутки, для более пожилых лиц — 800 ЕД в сутки. Ежедневное включение в пищу до 1200 мг элементарного кальция и 800 ЕД витамина D уменьшает концентрацию паратгормона на 44% и риск перелома шейки бедра на 43% по сравнению с плацебо.

Костная ткань достигает своего максимума в возрасте 35 лет. Для ее поддержания на достаточном уровне важное значение имеют физические упражнения и, особенно, ходьба. Установлено, что у лиц с регулярной физической активностью по специальной программе потребность в кальции для поддержания состояния костной ткани была ниже, чем у лиц малоподвижных. Полагают, что ежедневная 30-минутная прогул-

ка является наиболее подходящим средством достаточной физической активности для предупреждения остеопороза.

Лекарственная терапия остеопороза включает:

- Препараты, угнетающие костную резорбцию:
 - а) кальцитонины;
 - б) бисфосфонаты;
 - в) эстрогены.
- Препараты, стимулирующие образование кости:
 - а) соли фтора;
 - б) гормон роста;
 - в) паратиреоидный гормон;
 - г) анаболические стероиды.
- Полифункциональные ЛС:
 - а) активные метаболиты витамина D;
 - б) оссеингидроксиапатитный комплекс;
 - в) иприфлавон (остеохин).

Для профилактики используют препараты кальция.

Наиболее часто медикаментозное лечение и профилактика остеопороза включают применение эстрогенов у женщин, а также бисфосфонаты, кальцитонин и фториды.

Эстрогены уменьшают резорбцию кости путем прямого действия на соответствующие рецепторы остеокластов. Благоприятные последствия применения эстрогенов в менопаузе подробно описываются в соответствующем разделе руководства. Терапия эстрогенами сохраняет достаточную массу костной ткани и уменьшает частоту переломов.

Более раннее начало терапии повышает эффект сохранения костной массы. Прекращение заместительной эстрогенной терапии приводит к быстрой потере костной ткани. Комбинация эстрогена и прогестагена устраняет риск развития карциномы матки, который увеличивается при изолированном длительном применении эстрогенов у пожилых женщин. Около 20% женщин, получающих ЗГТ, отмечают нагрубание молочных желез, головную боль, задержку жидкости во время прогестагенной фазы. Эти симптомы имеют дозозависимый характер. Альтернативой паратиреоидному гормону, тиболону и ралоксифену могут быть бисфосфонаты.

Бисфосфонаты — это синтетические производные фосфоновых кислот, в химической формуле которых атом кислорода в молекуле пиродифосфата заменен на атом углерода. К бисфосфонатам относятся этидронат, клодронат, памидронат, алендронат и др.

Фармакодинамика. Бисфосфонаты тормозят активность остеокластов, резорбирующих костную ткань, изменяя соотношение в системе остеобласт–остеокласт в пользу первых, угнетают нормальную и эктопическую минерализацию (кальцификацию) кости. В первую очередь уменьшается интенсивность резорбтивных процессов, что доказано в клинических испытаниях с применением плацебо. Эффект лечения превышает таковой кальцитонина: в некоторых исследованиях улучшения удалось добиться у 90% больных, включая нормализацию биохимических показателей. Продолжительность ремиссии после прекращения введения бисфосфоната обычно больше, чем при терапии кальцитонином, и может превышать 2 года. Это связывают с накоплением бисфосфоната в костной ткани и постепенным его высвобождением. Более низкая активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови сопровождается большей продолжительностью ремиссии заболевания. Поэтому нормализации активности щелочной фосфатазы в процессе лечения придают обычно наибольшее значение. При повторном обострении назначение нового курса терапии бывает столь же эффективно, как и при первом курсе. Первичная резистентность к терапии бисфосфонатами встречается редко, вторичная резистентность, по-видимому, не встречается. Чувствительность к разным бисфосфонатам у отдельных больных может варьировать. Преимущество отдельных препаратов из группы бисфосфонатов в настоящее время не установлено.

Фармакокинетика. Бисфосфонаты абсорбируются до 10% от принятой внутрь дозы, всасываются в тонком кишечнике. Биодоступность при приеме натощак составляет от 0,7 (алендронат, ризедронат) до 6% (этидронат, тилудронат). Образуют соединения с кальцием, прием пищи ухудшает всасывание. Не подвергаются метаболизму. 50% абсорбированной дозы быстро распределяются в костную ткань, где со-

храняются длительное время. Экскретируются почками.

Показания. Применяются при остеолитических метастазах и гиперкальциемии, при остеопорозе.

Побочные действия: абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея. При наличии заболеваний ЖКТ возможны обострения. Абдоминальная боль чаще отмечается при использовании алендроната. Может наблюдаться гипокальциемия и гипофосфатемия, лейкопения, изменение активности аминотрансфераз. При инфузии ибандроната и памидроната может отмечаться переходящая лихорадка и гриппоподобное состояние. При внутривенном введении возможно развитие тромбофлебита.

Противопоказания. Бисфосфонаты противопоказаны при гипокальциемии, тяжелой почечной недостаточности, беременности.

Клодронат натрия (бонефос, лодронат) выпускается в капсулах по 0,4 г и в ампулах по 5 мл (1 мл — 0,06 г). Эффективность препарата лучше изучена при остеолитических метастазах различных опухолей, а также миеломе, протекающей с гиперкальциемией. Препарат уменьшает боль в костях, задерживает прогрессирование метастазов.

Всасывание клодроната в кишечнике, как и других бисфосфонатов, низкое (1–3%). Около 80% клодроната выводятся через почки в течение суток, остальные 20% связываются костной тканью.

Внутрь назначают по 2 капсулы 2 раза в день, увеличивая дозу при необходимости до 8 капсул в сутки. Содержимое одной ампулы вводится ежедневно внутривенно капельно в течение минимум 2 ч. Продолжительность лечения не превышает 10 дней. Клодронат применялся при болезни Педжета в дозе от 400 до 3200 мг/сут. При этом наилучший результат получен при введении 800–1600 мг/сут в течение 3–6 мес. Активность щелочной фосфатазы в крови при этом снижалась на 70%, хотя продолжительность ремиссии была большей при введении 1600 мг/сут.

Возможны диспептические расстройства, нарушение функции почек, аллергические реакции.

Памидронат динатрий (аредия) выпускается в ампулах, содержащих раствор для инфузий по 5 мл (15 мг).

Препарат активно ингибирует остеолитический процесс, индуцированный опухолью, с гиперкальциемией или без нее, снижая функцию остеокластов. При этом обычно уменьшается боль в костях, рентгенологически могут быть отмечены признаки репарации костной ткани.

Максимальная концентрация в крови при внутривенном введении достигает 9,2 нмоль/мл. Связывание с белками плазмы — 54%. При гиперкальциемии связывание с белками возрастает. $T_{1/2}$ составляет 0,6 ч после инфузии 60 мг в течение 1–5 ч. В течение 3 сут 50% введенной дозы экскретируется в неизменном виде с мочой, незначительное количество препарата выводится с желчью. Препарат накапливается в кальцинированной костной ткани.

Вводится внутривенно капельно до 60 мг в течение 1 ч. Суммарная курсовая доза зависит от уровня гиперкальциемии и колеблется от 15 до 90 мг. Суммарную дозу вводят однократно или в течение 2–3 дней. При опухолевом остеолитическом процессе с гиперкальциемией препарат вводят по 60 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед., затем 1 раз в 2 нед. по 30 мг в 150 мл физиологического раствора. Эффект препарата при повторных курсах может быть менее выражен. Памидронат при введении 150 мг ежедневно в течение 3 лет приводил к увеличению плотности кости на 1% в год, снижению активности щелочной фосфатазы на 70–80%. Однако меньшие дозы препарата также давали достаточно хорошие результаты лечения. Полагают, что минимальная доза может составлять 50 мг/сут. При кратковременном (в течение 5 дней) введении 1200 мг памидроната эффект был меньшим по сравнению с указанными выше схемами введения. Внутривенно препарат вводился в суточной дозе от 15 до 45 мг в течение 7–10 дней. При этом активность заболевания по показателю щелочной фосфатазы уменьшалась на 60–75%.

Может наблюдаться гипокальциемия, гипертермия, реже — гипомагниемия, тошнота, лимфоцитопения, болезненность в месте инъекции. Еще реже — анорексия, боль в животе, запор или диарея, склонность к гипер- или гипотензии.

Опыт применения препарата у беременных отсутствует, кормящим матерям следует воздерживаться от приема препарата или прекращать грудное вскармливание.

Алендронат натрия (фосамакс) относится к синтетическим аминобисфосфонатам. Связывается с гидроксиапатитом в кости. Действует как ингибитор активности остеокластов. Эффективен при остеопорозе у женщин в период менопаузы. Рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки за час до приема пищи, соблюдая диету, содержащую большое количество кальция. Алендронат чаще всего использовался в дозе 5–10 мг/сут внутривенно в течение 4–5 дней и приводил к снижению активности щелочной фосфатазы на 60 %. Применение препарата в более широком диапазоне дозировок от 2,5 до 25 мг/сут внутривенно в течение 4 дней дало практически такие же результаты. Могут отмечаться нежелательные реакции в виде боли в животе, нарушений функции кишечника, дисфагии, а также аллергических реакций.

Этидронат уменьшал частоту переломов при остеопорозе, несмотря на умеренное повышение плотности кости при введении в дозе 400 мг/сут в течение 14 дней каждые 3 мес. Он чаще других препаратов применялся также для лечения болезни Педжета. Обнаружен дозозависимый характер его эффекта. В дозе 5–10 мг/кг в сутки препарат приводил к уменьшению активности щелочной фосфатазы приблизительно на 50 %. По-видимому, доза препарата 5 мг/кг в сутки в течение 6 мес. обладает наибольшим эффектом при минимальном риске возникновения побочных явлений.

Кальцитонин. В организме человека кальцитонин (пептид) секретируется щитовидной железой в ответ на низкое содержание кальция во внеклеточной жидкости. Кальцитонин регулирует обмен кальция, снижает повышенный уровень кальция в крови благодаря угнетению резорбции костной ткани и оказывает прямое воздействие на почки, уменьшая реабсорбцию этого иона, а также фосфора и натрия в почечных канальцах. Препарат в фармакологических дозах уменьшает резорбцию кости путем прямого торможения активности остеокластов. Возможно развитие вторичной резистентности к нему из-за умень-

шения чувствительности рецепторов. Вторичная резистентность к кальцитонину возникает у 20 % больных, обычно она трудно предсказуема и характеризуется усилением метаболических процессов в костной ткани. Связь вторичной резистентности с образованием антител к экзогенному кальцитонину не подтвердилась. Однако замена препарата (назначение вместо лососевого человеческого кальцитонина) позволяет преодолеть вторичную резистентность. Биохимические показатели, отражающие состояние ремиссии заболевания, сохраняют свое значение не менее 10 мес. Кальцитонин оказывает анальгетическое действие.

Показаниями к применению кальцитонина являются остеопороз, болезнь Педжета, гиперкальциемия различного происхождения, в частности при костных метастазах, миеломе.

При остеопорозе препарат назначают по 50–100 МЕ в день подкожно или внутримышечно в течение 6 дней каждые 3 нед. При болезни Педжета начальные дозы могут достигать 200 МЕ в день, поддерживающая терапия — 50–100 МЕ 3 раза в неделю. При боли, связанной с метастазированием опухоли в костную ткань, препарат вводят подкожно по 200 МЕ каждые 6 ч в течение 2 сут. При обострении заболевания курс лечения повторяют. Возможно применение лососевого кальцитонина интраназально, однако он обычно менее эффективен, чем при парентеральном введении.

Кальцитонин может вызывать дозозависимые транзиторные нарушения вкуса, тошноту, рвоту, боль в животе, диарею, головокружение, покраснение и пощипывание рук (чаще при внутривенном введении). Возможны также учащенное мочеиспускание, тремор, воспаление в месте инъекции, риниты при интраназальном введении.

Препараты кальцитонина — синтетический лососевый кальцитонин (кальсар, миакальцик) и синтетический кальцитонин человека (сибакальцин). Выбор лососевого кальцитонина определяется его большей близостью по структуре и свойствам к кальцитонину человека. Активность кальцитонина выражается в международных единицах (МЕ), 1 МЕ соответствует 0,2 мкг препарата, раствор для инъекций и вливаний содержит в 1 мл 50 или 100 МЕ активного

вещества в ампулах. Назальный аэрозоль в одной дозе содержит 50 или 100 МЕ вещества.

Препараты натрия фторида

Фармакодинамика. Натрия фторид восполняет дефицит фтора, оказывает прямое стимулирующее действие на остеобласты и, тем самым, на образование костной ткани. В минеральной части костной ткани происходит замена гидроксиапатита на гидроксиапатит-фторид. Наибольшему воздействию подвергается трабекулярная часть костной ткани, тогда как кортикальная часть остается неизменной.

Фармакокинетика. Натрия фторид при приеме внутрь быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике. Его биодоступность приближается к 100%. При этом одновременное введение кальция нежелательно, так как он уменьшает всасывание фторида. Большая часть всосавшегося натрия фторида попадает в кости, оставшаяся часть выводится с мочой.

Показания. Применяется при остеопорозе различного происхождения, в том числе менопаузном, старческом, стероидном, при метастазах опухолей в кости и т. д.

При остеопорозе считают целесообразным применять натрия фторид длительно в течение 4–6 мес. ежедневно по 3–4 драже, затем переходят на поддерживающую дозу 40 мг/сут.

Побочные действия. Возможны диспептические явления, нарушения функции кишечника, которые зависят от дозы препарата.

Формы выпуска

Натрия фторид (оссин, кореберон). Оссин содержит по 0,04 г, кореберон по 0,02 г препарата. **Флюокальцик** содержит в одной таблетке динатриймонофтор фосфата 100 мг и кальция карбоната 1250 мг, что соответствует содержанию фторида 13,2 мг, кальция 500,5 мг, натрия 34,5 мг.

Витамин D участвует в утилизации кальция, поступающего с пищей, за счет повышения абсорбции кальция и фосфора и сохранении костного кальция (минерализации вновь образующейся костной ткани). Витамин D существует в двух формах: D₂ и D₃.

Витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм с пищевыми продуктами (растительное масло, молоко). Он абсорбируется в тонком

кишечнике и присутствует в желчи. Витамин D₃ (холекальциферол) образуется в жировой ткани и коже из 7-дегидрохолестерола под влиянием УФО. Витамин и его активные метаболиты циркулируют в крови в связанном состоянии со специфическим α -глобулином. Холекальциферол и эргокальциферол подвергаются гидролизу в печени под действием 25-гидроксилазы до 25-гидроксихолекальциферола (кальцифидиол) и 25-гидроксиэргокальциферола, которые в дальнейшем гидроксилируются с образованием активных метаболитов 1,25-гидроксихолекальциферола (кальцитриол) и 1,25-гидроксиэргокальциферола. В почках под влиянием паратиреоидного гормона также формируются активные метаболиты, включая 1,24,25-тригидроксильные дериваты. Синтетический аналог альфакальцидол в печени быстро трансформируется в кальцитриол. Дигидротрахистерол в результате гидролиза в печени также переходит в активную форму — 25-гидроксигидротрахистерол. Витамин D и его метаболиты совершают энтерогепатический цикл, выделяются через ЖКТ, в небольшом количестве с мочой. Метаболиты витамина D содержатся в рыбьем жире, яйцах, масле, витаминизированном маргарине, в меньшей степени — сыре и мясе.

При почечной недостаточности дефицит кальцитриола (1,25-дигидроксихолекальциферол) повышает риск развития остеопении и гиперпаратиреоза. В результате механизма обратной связи низкий уровень кальция обуславливает повышение секреции паратгормона.

Синтетический препарат кальцитриола — *рокальтрол* — обладает наибольшей биологической активностью по сравнению с другими препаратами витамина D. Он действует даже при тяжелой почечной недостаточности и может вызывать развитие гиперкальциемии.

Активные метаболиты повышают всасывание в кишечнике кальция и других элементов. Транспорт кальция через стенку кишечника является активным процессом, одновременно усиливается всасывание фосфора. В точках роста костей кальций вступает в связь с неорганическими фосфатами. Остеобласты используют фосфат кальция для новообразования костной ткани в метаэпифизарных зонах растущей кости, замещая хрящ.

Когда хрящ исчезает, эпифиз и диафиз сливаются.

В отсутствие витамина D нормальная кальцификация нарушается. Эпифизы увеличиваются, кости размягчаются. В результате недостатка ионизированного кальция в плазме возможно развитие тетании. Ранним признаком дефицита витамина D является повышение активности сывороточной щелочной фосфатазы. Витамин D способствует реабсорбции кальция и фосфатов в проксимальных канальцах почек. Темная окраска кожи человека в экваториальных странах предотвращает избыточный синтез витамина D. В то же время по сравнению с белыми темнокожие в большей степени страдают от рахита при недостаточном поступлении витамина D с пищей. Концентрация ионизированного кальция в крови регулирует секрецию паратгормона. Низкий уровень кальция обуславливает повышение паратгормона и, следовательно, увеличивает продукцию 1,25-дигидроксивитамина D₃ и всасывание кальция и фосфора в кишечнике. Паратгормон увеличивал скорость резорбции кальция и фосфора, особенно в старых участках, где остеобласты и остециты активированы, а синтез коллагена заторможен. В почках паратгормон увеличивает реабсорбцию кальция в канальцах и повышает экскрецию почками неорганического фосфата на всех участках канальцев.

Ежедневная потребность в витамине D составляет 400 МЕ (10 мкг) в возрасте 6 мес., 600 МЕ в 3 года и 800 МЕ старше 3 лет. У взрослых, за исключением периода беременности и лактации, потребность в витамине D составляет 100 МЕ (2,5 мкг). Продолжительный прием противосудорожных средств и барбитуратов сопровождается повышением потребности в витамине D. Витамин D достаточно стабилен при переработке и хранении продуктов.

Дефицит витамина D. Состояния, при которых отмечается дефицит витамина D, разнообразны. Дефицит витамина D у детей ведет к рахиту, у взрослых — к остеопорозу. После гастрэктомии может быть нарушено всасывание витамина D и кальция. При послеоперационном гипопаратиреозе возникает гипофосфатемия, гипокальциемия и низкое содержание в сыворотке

витамина D₃. При ХПН нарушается образование активной формы витамина — 1,25-дигидроксивитамина D₃. В результате этого развивается почечная остеодистрофия (почечный рахит). Иногда возникает гипокальциемия, которая сопровождается гиперплазией и избыточной активностью паращитовидных желез. Также возможно развитие остеопороза с одновременной метастатической кальцификацией в результате действия паратгормона.

При проведении программного гемодиализа возникает необычная форма остеопороза. В дополнение к дефициту 1,25-дигидроксивитамина D₃ и задержке фосфора в растворе диализата может наблюдаться избыток алюминия.

Встречается дефект реабсорбции кальция в почечных канальцах с повышением уровня 1,25-дигидроксивитамина D₃ в плазме. У небольшого числа больных по неизвестной причине возникает избыток витамина D₃ и усиление реабсорбции кальция. Резистентность к введению витамина D является аутосомно-рецессивным состоянием как результат низкой активности α -гидроксилазы.

Препараты витамина D

Эргокальциферол — жирорастворимый витамин D₂, метаболизируется в печени до активных метаболитов (кальцитриол). Для профилактики в менопаузе применяется в дозе 400–800 МЕ/сут в сочетании с препаратами кальция (1,5 г/сут). При рахите — 10–35 тыс. МЕ/сут курсом 45 дней с курсовой дозой 600–800 тыс. МЕ в зависимости от степени рахита. Форма выпуска: масляный, спиртовой раствор для приема внутрь, драже, капсулы.

Колекальциферол — нативный витамин D, выпускается в виде капсул и раствора для приема внутрь.

Активные метаболиты витамина D

Альфакальцидол (α -D₃-тева) — 1- α -25-дигидроксивитамин D₃, выпускается в капсулах по 1 или 0,25 мкг. Показаниями к его использованию являются почечная остеодистрофия, гипопаратиреоз, послеоперационное лечение гиперпаратиреоза, рахит, профилактика и лечение остеопороза, в том числе менопаузного и сенильного. Начальная доза для взрослых составляет 1 мкг ежедневно.

Кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D₃) выпускается в капсулах по 0,25 и 0,5 мкг. Используется для коррекции нарушений метаболизма кальция и фосфора у больных с почечной остеодистрофией. У взрослых лечение следует начинать с 2–4 капсул по 0,5 мкг ежедневно. При этом следует еженедельно контролировать концентрацию кальция в крови. При лечении этим препаратом одновременно могут потребоваться средства, связывающие фосфаты.

Комбинированные препараты витамина D и кальция. При назначении комбинированных препаратов для профилактики или восполнения дефицита кальция и витамина D необходимо учитывать количественную потребность и содержание компонентов в лекарственной форме.

Кальций D₃-никомед (кальций — 500 мг, D₃ — 200 МЕ); кальций D₃-никомед форте (кальций — 500 мг, D₃ — 400 МЕ) в виде жевательных таблеток; кальций D₃-витрум (кальций — 500 мг, D₃ — 200 МЕ) в виде таблеток; кальцевида (кальций — 250 мг, D₃ — 300 МЕ) — жевательные таблетки с витамином С.

Необходимо исключать лекарственное взаимодействие на уровне всасывания (совместный прием) с тетрациклинами, макролидами, фторхинолонами. Желательно применять после еды. При склонности к образованию мочекаменных при нарушении функции почек необходимо контролировать экскрецию кальция с мочой у пациентов, длительно применяющих высокие дозы комбинированных препаратов.

Передозировка витамина D возникает при назначении очень больших доз препаратов или при длительном их применении, особенно при приеме кальцитриола и альфакальцидола. При этом следует контролировать уровень кальция в плазме и другие биохимические показатели. Токсическое действие связано с 25-гидроксивитамин D₃, уровень которого иногда превышает концентрацию 1,25-дигидроксивитамина D₃ в 1000 раз. Это связано с тем, что реакция гидроксилирования в почках находится под строгим контролем, обеспечивая концентрацию 1,25-дигидроксивитамина D₃ в узких пределах, тогда как 25-гидроксивитамин D₃ образуется в печени

и концентрация его зависит от количества витамина D, поступающего в этот орган.

Клиническими проявлениями передозировки могут быть анорексия, рвота, тошнота, запор, ступор. При этом концентрация кальция в плазме повышена. Могут образовываться камни в почках. У пациентов с саркоидозом может наблюдаться непереносимость витамина D. При тяжелой гиперкальциемии рекомендуются большие дозы синтетического кальцитонина. Первоначально вводят 400 МЕ каждые 6–8 ч. Назначают петлевые диуретики и увеличивают количество вводимой жидкости. При острой передозировке кальцитриола рекомендуется промывание желудка. При саркоидозе или метастазах в кости гиперкальциемия контролируется с помощью кортикостероидов.

Гиперкальциемия при опухолях. Гиперкальциемия может быть обусловлена появлением опухолевых клеток в костном мозге и усиленной резорбцией костной ткани при недостаточной экскреции кальция почками. Этому способствует ряд факторов, в частности снижение клубочковой фильтрации, усиление реабсорбции кальция проксимальными почечными канальцами под влиянием пептида, сходного по структуре с паратиреоидным гормоном. Радикальное лечение опухоли в таких случаях чаще всего невозможно, однако продолжительность жизни таких больных может достигать нескольких лет. Поскольку гиперкальциемия может сопровождаться тошнотой, рвотой, ее лечение важно для улучшения качества жизни таких больных. Эффект лечения и его влияние на деструкцию костной ткани могут быть оценены по соотношению кальций/креатинин и гидроксипралин/креатинин в моче.

Чаще всего для лечения такой гиперкальциемии применяют бисфосфонаты.

Памидронат в виде инфузий позволяет достичь нормального уровня кальция в крови через 5–6 дней. При этом вводят 30–45 мг препарата со скоростью 7,5–15 мг/ч. Эффект памидроната проявляется в течение 48 ч от начала вливания. Отсутствие эффекта у части больных может быть обусловлено развитием гиперкальциемии, не связанной с резорбцией костной ткани.

Клодронат оказывает дозозависимый эффект, применяется внутрь и внутривенно. Чаще всего используют дозу 600 мг в виде инфузии в течение 6–8 ч. Препарат хорошо переносится.

Алендронат также использовался при этой патологии. Было обнаружено дозозависимое уменьшение гиперкальциемии при введении 5–10 мг в течение 4–6 ч внутривенно. Однократная инфузия 2,5 мг оказалась относительно малоэффективной и требовала повторения введения препарата. При однократной инфузии в дозе 5–10 мг препарат оказался более эффективным. Поддержание уровня кальция в крови на нормальных цифрах достигается при еженедельной инфузии в дозе 2,5 мг.

Кальцитонин оказывал относительно слабый эффект при гиперкальциемии в результате опухоли.

Лечение почечной остеодистрофии. Почечная остеодистрофия — это изменение костного скелета у больных с терминальной почечной недостаточностью в результате целого ряда различных расстройств, приводящих к ремоделированию костной ткани. Выделяют следующие морфологические формы остеодистрофии: фиброзный остеит, остеомалация и так называемое адинамическое поражение кости.

Фиброзный остеит характеризуется фиброзом перитрабекулярной ткани и усилением резорбции и новообразования кости, т. е. ее ремоделированием, часто с усилением порозности кортикальной части кости. В основе заболевания лежит вторичный гиперпаратиреоз. Определенную роль в его происхождении играют цитокины, такие как ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-11, а также факторы роста. Кроме того, в патогенезе фиброзного остеита играет роль дефицит 1- α -25-дигидроксихолекальциферола с уменьшением всасывания кальция в тонкой кишке. При этом в длинных костях помимо изменения трабекулярной ткани происходит резорбция также кортикальной ткани с развитием остеопении, склонности к переломам костей, хотя плотность костной ткани при ее целенаправленном измерении может остаться неизменной.

При остеомалации скорость основных процессов резорбции и костеобразования снижена

и имеется дефект минерализации и образования неминерализованного остеоида. При этом имеет место отложение алюминия в костной ткани, возможно, железа и кадмия. Интоксикация этими тяжелыми металлами влияет на остеокласты и ингибирует их функцию. У таких больных с остеомалацией развиваются деформации скелета, боль в костях, переломы и значительная дисфункция, рефрактерная к лечению витамином D.

Смешанное заболевание включает появление фиброзного остеита и остеомалации и может протекать достаточно разнообразно.

Адинамическое заболевание костей характеризуется уменьшением поверхности костных клеток и отсутствием ремоделирования костной ткани. При этом у больных с нормальной паратиреоидной функцией отмечается один или несколько супрессоров образования костной ткани, таких как ИЛ-4, эндотелин, остеогенный протеин 1. Больные с адинамическим заболеванием костей имеют нормальную или сниженную плотность костной ткани, слегка повышенную активность щелочной фосфатазы, относительно нормальный уровень паратиреоидного гормона и кальция. Определение паратиреоидного гормона полезно при дифференциальном диагнозе фиброзного остеита или смешанного заболевания и адинамического заболевания костей. Показательно содержание алюминия в сыворотке. Важным фактором, участвующим в развитии остеопении у больных с терминальной почечной недостаточностью, является гипогонадизм.

Лечение почечной остеодистрофии включает применение веществ, связывающих фосфаты и препараты кальция. Диета должна быть низкофосфатной. Принимаются вещества, связывающие фосфаты, такие как кальция карбонат или ацетат. Препаратов алюминия следует избегать. Уменьшают содержание магния в диализате, добавляя в то же время вещества, связывающие кальций. Магний тормозит минерализацию кости, однако его использование требует тщательного мониторинга его содержания в сыворотке.

Нарушение всасывания кальция часто встречается при уремии в результате дефицита 1- α -25-дигидроксихолекальциферола. Поэтому концентрация кальция в сыворотке монитори-

руется и уровень его должен поддерживаться достаточно высоким. Концентрация кальция в диализате 7 мг/дл, или 1,75 ммоль/л, обеспечивает приток приблизительно 800 мг кальция за процедуру. Достаточно высокое содержание кальция в крови обеспечивает нормальную секрецию и предупреждает гиперсекрецию паратиреоидного гормона. Положительный баланс кальция выше у больных, леченных перитонеальным диализом, по сравнению с гемодиализом, обеспечивая более эффективное торможение секреции паратиреоидного гормона. Однако при этом чаще развивается динамическое заболевание кости. При этом в лечении важно время приема препаратов кальция. Кальций, принятый между приемами пищи, скорее является просто препаратом кальция, чем веществом, связывающим фосфат.

Препараты витамина D широко использовались для лечения вторичного гиперпаратиреоза у больных уремией. Эти препараты уменьшают боль в костях, улучшают гистологическую характеристику костной ткани, подавляют секрецию паратиреоидного гормона за счет как повышения сывороточного кальция, так и ингибции генотранскрипции этого гормона. Кальцитриол — наиболее активный препарат, подавляющий секрецию паратиреоидного гормона, однако он может обусловить гиперкальциемию.

Эти препараты не следует применять при гиперфосфатемии во избежание высокой концентрации сывороточного кальция и внескелетного его депонирования. Прерывистое внутривенное или пероральное введение кальцитриола — наиболее эффективный метод его применения. Однако витамин D подавляет секрецию паратиреоидного гормона и уменьшает пролиферацию остеобластов. Эти препараты не следует давать при динамическом заболевании костей.

Таким образом, при лечении поражения костей у больных с почечной недостаточностью следует иметь в виду возможность различных вариантов с различным патогенезом, что требует особого подхода в лечении.

При заболеваниях, сопровождающихся повышенной резорбцией кости, еще одной терапевтической мишенью является лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), который является медиатором дифференцировки и активации остеокластов и ответственным за продолжительность их жизни. Разработка препаратов (например, человеческое моноклональное антитело с высокой аффинностью к RANKL), подобных природному остеопротегерину, который связывает и блокирует действие RANKL, является новым шагом патогенетической терапии генерализованного остеопороза и локального остеолитизиса.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НЕКОТОРЫХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Лечение психических расстройств включает оказание при необходимости экстренной помощи (при состояниях психомоторного возбуждения, бредовых и галлюцинаторных расстройствах, выраженной депрессии с суицидальными попытками, тревожном напряжении с паническими атаками и др.), «плановую» терапию основных психических заболеваний (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия, сосудистые, старческие и другие психические заболевания), пограничных психических расстройств, включающих широкий круг невротических и личностных (психопатических), а также психосоматических (соматоформных) расстройств. На разных этапах течения болезненных психических расстройств используются многочисленные ЛС, оказывающие в основном патогенетическое (и симптоматическое) действие, а также психотерапия, физиотерапия, социально-терапевтические мероприятия, направленные на социально-психологическую адаптацию и реабилитацию больных. При этом, исходя из современных знаний основ психических расстройств и имеющегося клинического опыта, основой рациональной терапевтической тактики является сочетание биологического

(в первую очередь, психофармакологического) лечения и психотерапии. К числу ЛС, используемых в настоящее время в психиатрической практике, относится большое число препаратов, объединяемых преимущественным и достаточно специфическим воздействием на психопатологические проявления. Их появление в середине XX в. значительно расширило терапевтические возможности психиатрической практики, изменило представления о фатальной неизлечимости психических заболеваний, способствовало сближению специализированной психиатрической помощи с общемедицинской практикой. Наряду с этим психотропные препараты явились «естественным терапевтическим инструментом», позволяющим проводить экспериментально-теоретические исследования и анализировать различные корреляционные взаимоотношения фармакокинетических и фармакодинамических показателей, сопоставляя их с психотропным действием у больных. На этой основе в последние десятилетия появились новые подходы к пониманию механизмов психической деятельности и целенаправленного создания новых высокоэффективных психотропных препаратов. Их развитие дало основание для формирования

на стыке клинической психиатрии и фармакологии особого раздела знаний — клинической психофармакологии.

У психофармакологических препаратов принято выделять несколько особенностей клинико-фармакологического действия, отличающих их от большого числа средств, которые обладают в той или иной мере выраженным седативным, возбуждающим, снотворным свойствами. К их числу относятся следующие.

Во-первых, наличие так называемого собственного психотропного действия, заключающегося в характерном для каждого препарата (группы препаратов) влиянии на аффективное состояние любого человека, в том числе и с различными психическими расстройствами. В первую очередь, собственно психотропное действие выражается в затормаживающем (психолептическом) или активирующем (стимулирующем, психоаналептическом) влиянии на психическую активность.

Во-вторых, спектр психотропной активности, являющийся относительно индивидуальным у каждого препарата (группы препаратов), отражающим тропизм его действия к психопатологическим проявлениям (синдромам).

В-третьих, уникальная антипсихотическая активность препарата, выражающаяся как в общем (глобальном, инцизивном) влиянии на разные проявления психоза, так и в избирательном (элективное, прицельное воздействие на симптом, главным образом на два основных уровня психопатологических расстройств — психотический и невротический) антипсихотическом действии.

В соответствии с указанными клинико-фармакологическими особенностями в настоящее время большинство авторов разделяют психотропные препараты на следующие пять групп.

1. Психолептики:

- нейролептики (антипсихотики) с мощным антипсихотическим действием;
- нейролептики (антипсихотики) с преимущественно седативным действием;
- нейролептики с элементами стимулирующего (активирующего, антиастенического) действия;
- транквилизаторы (анксиолитики).

2. Психоаналептики:

- тимоаналептики (антидепрессанты);
- психостимуляторы (психоактиваторы) и актопротекторы;
- ноотропы.

3. Гипнотики (снотворные средства).

4. Нормотимики (тимоизолептики, стабилизаторы настроения).

5. Психодизлептики (психотомиметики — препараты, вызывающие психические расстройства). В лечебной практике не применяются.

20.1. ПСИХОЛЕПТИКИ

Психолептические средства угнетают психическую активность. В терапевтических дозах они не вызывают наркотического эффекта и сна. Наиболее общим в клиническом эффекте препаратов этой группы является психоседативное действие, проявляющееся в развитии психомоторного безразличия и психической индифферентности. Сила и качество психолептического эффекта, определяющие особенности клинического действия разных препаратов, позволяют относить их к числу нейролептиков или транквилизаторов. Нейролептические препараты способствуют в первую очередь редукации эмоциональной насыщенности психотических расстройств (бреда, галлюцинаций и др.), а затем — и всего симптомокомплекса, характерного для продуктивных психопатологических проявлений, обусловленных патологией так называемого психотического уровня расстройства. Для транквилизаторов, также оказывающих депримирующее влияние на психическую деятельность, характерно противотревожное (анксиолитическое) действие при различных невротических расстройствах (преимущественно при невротическом уровне психопатологических проявлений).

20.1.1. Нейролептики

Нейролептики обладают широким спектром клинико-фармакологического действия. Их основными фармакологическими особенностями являются уменьшение реакций на внешние стимулы, снижение психомоторного возбуждения, аффективной напряженности и агрессивности. Наиболее заметно эти особенности проявляют-

ся у больных с продуктивными психопатологическими расстройствами (бред, галлюцинации, автоматизмы и др.), что и обуславливает терапевтическое действие при шизофрении и других психозах. Нейролептики усиливают (потенцируют) влияние снотворных препаратов, наркотиков, анальгетиков, местных анестетиков и ослабляют эффекты психостимулирующих средств.

В физиологических механизмах центрального действия нейролептиков существенное значение имеет торможение ретикулярной формации мозга и ослабление ее активирующего влияния на кору больших полушарий. Разнообразные эффекты нейролептиков связаны также с воздействием на возникновение и проведение возбуждения в разных звеньях центральной и периферической нервной системы.

Нейролептики изменяют нейрохимические (медиаторные) процессы в мозге: дофаминергические, адренергические, серотонинергические, ГАМК-ергические, холинергические, нейропептидные и др. Разные группы нейролептиков и отдельные препараты различаются по влиянию на образование, накопление, высвобождение и метаболизм нейромедиаторов и их взаимодействие с рецепторами в разных структурах мозга, что существенно отражается на их терапевтических и фармакологических свойствах.

Нейролептики разных групп (фенотиазины, бутирофеноны и др.) блокируют дофаминовые (D2) рецепторы разных структур мозга. Полагают, что это обуславливает в основном антипсихотическую активность, тогда как угнетение центральных норадренергических рецепторов (в частности, в ретикулярной формации) — лишь седативную. С угнетением медиаторной активности дофамина связано в значительной мере не только антипсихотическое действие нейролептиков, но и вызываемый ими нейролептический синдром (экстрапирамидные расстройства).

Влияние на центральные дофаминовые рецепторы приводит к некоторым эндокринным нарушениям, вызываемым нейролептиками. Блокируя дофаминовые рецепторы гипофиза, они усиливают секрецию пролактина, а действуя на гипоталамус — тормозят секрецию кортикотропина и соматотропного гормона.

Большинство нейролептиков хорошо всасывается при разных путях введения (внутрь, внутримышечно), проникают через ГЭБ, однако накапливаются в мозге в значительно меньших количествах, чем во внутренних органах (печени, легких), метаболизируются в печени и выделяются с мочой (частично — кишечником). Они имеют относительно небольшой $T_{1/2}$ и после однократного применения действуют непродолжительно. Созданы пролонгированные препараты (фторфеназин деканоат, галоперидол деканоат, зуклопентиксол деканоат и др.), дающие при парентеральном введении (в форме глубоких внутримышечных инъекций) пролонгированный эффект.

В зависимости от особенностей собственно психотропного действия, дополняющего антипсихотическое влияние выраженным седативным эффектом, нейролептики разделяют на препараты с преимущественно седативным (левомепромазин, перициазин, промазин, хлорпромазин, хлорпротиксен и др.) или активирующим (энергезирующим) (карбидин, тиоридазин, сульпирид и др.) эффектом. Отдельную группу составляют атипичные антипсихотические средства (амисульприд, клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин и др.).

Наряду с этим выделяют группу нейролептиков с мощным глобальным антипсихотическим малодифференцированным действием, используемых главным образом для купирования психомоторного возбуждения и курсового лечения больных с психотической симптоматикой (галоперидол, зуклопентиксол, тиопроперазин, трифлуоперазин).

Наиболее известным представителем фенотиазинов является *хлорпромазин* (аминазин, ларгактил), который блокирует рецепторы дофамина в гипоталамусе и ретикулярной формации, контролирует чрезмерную моторную и психическую активность. Здоровые лица после приема препарата часто испытывают сонливость, апатию, более спокойно относятся к болевым ощущениям. В умеренных дозах препарат контролирует мышечный спазм. Хлорпромазин может вызывать артериальную гипотензию в результате вазодилатации. Он потенцирует действие анальгетиков, снотворных, алкоголя, обладает также

слабым атропиноподобным, антигистаминным, ганглиоблокирующим и хининоподобным свойствами.

Хлорпромазин хорошо всасывается при приеме внутрь. Однако терапевтический эффект при психозах наступает не сразу и может продолжаться в течение нескольких месяцев после прекращения приема препарата.

Препарат используется при психозах; для потенцирования действия анальгетиков; при выраженной икоте; упорном кожном зуде. Показанием к применению является также психомоторное возбуждение, тревога, страх.

Хлорпромазин выпускают в ампулах, капсулах, драже, каплях, свечах. При выраженном психомоторном возбуждении препарат назначают внутримышечно 1–2 мл 2,5% раствора.

Дозировка хлорпромазина широко варьирует. Начинают лечение с назначения 25 мг препарата внутрь каждые 6 ч; можно вводить его также внутримышечно. Повышают дозу постепенно.

Другие фенотиазины сохраняют основные свойства хлорпромазина, иногда с менее выраженными побочными реакциями.

Тиоридазин (сонапакс) применяют при острой и хронической шизофрении, психомоторном возбуждении, маниакальных психозах в дозе от 150 до 600 мг/сут. Обладает выраженными атропиноподобными свойствами. В большой дозе может вызвать повреждение сетчатки.

Тиоридазин подвергается в печени S-окислению и N-деметилированию с образованием фармакологически активных метаболитов. При многократном приеме препарата у пожилых больных обнаруживаются более высокие концентрации его в плазме крови, чем у молодых.

Зуклопентиксол (клопиксол) обладает выраженным антипсихотическим и седативным свойствами. Применяется для лечения больных шизофренией и купирования острых психотических расстройств. Выпускается в таблетках по 2, 10 и 25 мг, а также в ампулах (клопиксол-акуфаз), предназначенных для назначения больным в состоянии психомоторного возбуждения.

Терапевтическое действие *клопиксола депо* значительно более пролонгировано по сравнению с обычной формой. Это позволяет уверенно проводить непрерывное антипсихотическое ле-

чение клопиксом депо, что особенно важно для пациентов, не выполняющих врачебные назначения. Клопиксол депо предотвращает развитие частых рецидивов, связанных с произвольным прерыванием пациентами приема пероральных ЛС. Фармакокинетически доза клопиксола депо 200 мг на 2 нед. эквивалентна дневной пероральной дозе 25 мг клопиксола.

Клопиксол-акуфаз используется для начального лечения острых и хронических психозов в фазе обострения, а также маниакальных состояний. Однократная инъекция клопиксола-акуфаз обеспечивает выраженное и быстрое ослабление психотической симптоматики. Продолжительность действия препарата 2–3 дня. Обычно достаточно одной или двух инъекций, после чего пациента можно перевести на лечение пероральными ЛС или депо-формами.

Биодоступность зуклопентиксола при пероральном приеме составляет около 44%. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 4 ч. $T_{1/2}$ составляет примерно 20 ч.

Максимальная концентрация зуклопентиксола в сыворотке крови достигается к концу первой недели после инъекции. Кривая концентрации снижается экспоненциально. $T_{1/2}$ равен 19 дням, что отражает скорость освобождения из депо.

После инъекции зуклопентиксол ацетат подвергается ферментативному расщеплению на активный компонент зуклопентиксол и уксусную кислоту. Максимальная концентрация зуклопентиксола в сыворотке крови достигается через 24–48 ч (в среднем через 36 ч) после инъекции. Затем концентрация медленно уменьшается, достигая $1/3$ максимальной через 3 дня после инъекции.

Зуклопентиксол незначительно проникает через плацентарный барьер и в небольших количествах выделяется с грудным молоком. Метаболиты не обладают нейролептической активностью и выделяются в основном с калом, частично — с мочой.

Перициазин (неулептил) уступает аминазину по антипсихотическому действию, обладает сильной холинолитической активностью, выражено противорвотное действие. Показан при психопатии, отсутствии контакта, уменьшает агрессивность. Не вызывает вялости, затормо-

женности. Назначают внутрь (после еды) 20–30 мг в день. После получения стойкого эффекта дозу препарата постепенно уменьшают, подбирая индивидуальную поддерживающую дозу. Возможны аллергические и экстрапирамидные нарушения.

Этаперазин по антипсихотическому действию превосходит аминазин и применяется при психозах, резистентных к аминазину. Обладает выраженным противорвотным свойством и предотвращает икоту. Дозу постепенно повышают от 4–10 до 30–80 мг/сут, в резистентных случаях она может достигать 250–300 мг/сут.

Хлорпротиксен (труксал) не оказывает каталептического действия и обладает седативным и снотворным свойствами. Он используется при неврозах и психопатоподобных расстройствах. Доза препарата варьирует от 25 до 400 мг/сут.

Клозатин (азалептин, лепонекс) оказывает антипсихотическое и седативное действие, не вызывает острых дискинезий, паркинсонизма. Начинают лечение с 25–100 мг препарата в сутки, повышая дозу постепенно.

Сульпирид (эглонил, догматил) по химическому строению близок к метоклопрамиду, относится к селективным антагонистам дофаминовых рецепторов. Препарат применяют в сочетании с другими нейролептиками и антидепрессантами при галлюцинаторно-бредовых аффективных депрессивных состояниях, а также при психозах с вялостью, заторможенностью, анергией. Хорошо зарекомендовал себя в лечении язвенной болезни, мигрени, нарушении поведения у детей. Обычная доза сульпирида 100–300 мг/сут, а у детей — 5 мг/кг в сутки.

Галоперидол и другие бутирофеноны применяют обычно при психозах, сопровождающихся возбуждением (маниакальный психоз, острый бред). При содержании галоперидола в таблетке 1,5 мг, а в 10 каплях раствора — 1 мг его назначают как успокаивающее (0,5 мг/сут) и противорвотное (1,5–2 мг/сут) средство. При шизофрении и маниакальных состояниях доза может быть увеличена до 30–50 мг/сут.

Дроперидол используется в кардиологической практике для так называемой нейролептаналгезии при лечении болевого синдрома у больных с инфарктом миокарда (см. гл. 10).

Побочные действия нейролептиков проявляются в виде дистонии (окуломоторный криз, дистония конечностей), акатазии (вторичный экстрапирамидный эффект), лекарственного паркинсонизма, поздней дискинезии, депрессии и сонливости. Фенотиазины могут вызывать нарушения АВ- и внутрижелудочковой проводимости, подавление дыхательного центра. Некоторые препараты этой группы гепатотоксичны, угнетают моторную функцию желудка и кишечника, секрецию поджелудочной железы, вызывают дисфункцию сфинктеров мочевого пузыря. Фенотиазины и тиоксантены проникают через плаценту и накапливаются в значительных количествах в тканях плода.

Фармакокинетика нейролептиков

Всасывание. Несмотря на высокую липофильность большинства соединений, многие препараты всасываются из ЖКТ неравномерно и непредсказуемо даже при использовании жидких лекарственных форм. Возможно, это связано с наличием у многих из них антихолинергического действия, вызывающего снижение моторики желудка и кишечника и уменьшение степени абсорбции препаратов. Их биодоступность при приеме внутрь колеблется от 30 до 60%. Введение в мышцу повышает биодоступность препаратов в 4–10 раз, скорость их поступления в системный кровоток также повышается. Так, при внутримышечном введении хлорпромазин (аминазин) появляется в крови уже через 15–30 мин. Значительно медленнее из мышечной ткани всасываются препараты пролонгированного действия. Вместе с тем внутримышечное введение не избавляет препараты от неравномерности всасывания, что, возможно, связано с местной преципитацией препаратов и/или с их воздействием на сосуды мышц.

Связь с белками и распределение. Нейролептики способны легко проникать в другие органы и ткани, так как обладают выраженной липофильностью. Препараты проявляют высокое сродство к белкам плазмы, а также к мембранам других тканей. Благодаря этому свойству препараты накапливаются в тканях мозга, легких и других хорошо перфузируемых органах. Объем распределения большинства нейролептиков очень высок и составляет от 13 до 30 л/кг. Это

означает, что препараты накапливаются в тканях и органах в концентрациях значительно более высоких, чем в плазме крови. Так, содержание хлорпромазина (аминазин) в мозге в 4–5 раз выше, чем в плазме, галоперидола — в 10 раз, а клозапина (лепонекс) — в 12–50 раз превышает его концентрацию в плазме крови.

Нейролептики легко проникают через плацентарный барьер и в высоких дозах могут вызывать экстрапирамидные расстройства у новорожденных.

Предполагают, что возраст оказывает определенное влияние на распределение препаратов в организме. Так, у молодых терапевтический эффект достигается меньшими дозами, чем у пожилых больных.

У одних нейролептиков определяется слабая зависимость между концентрацией в плазме и суточной дозой (хлорпромазин), для других характерна линейная корреляция между этими показателями (галоперидол, клозапин). Независимо от того, о каких препаратах идет речь, их концентрации в плазме разных лиц могут существенно различаться при одной и той же дозе. Это зависит от многочисленных факторов, определяющих скорость метаболизма и объем распределения препаратов, — возраста, курения, пола, массы тела и пр.

Связь концентрации нейролептиков в крови с их терапевтическим эффектом еще более сложна. Между ними нет прямой зависимости. По-видимому, антипсихотическое действие обусловлено какой-то медленно развивающейся адаптивной реакцией, требующей для своей реализации от нескольких дней до нескольких недель, а не простой дозозависимой блокадой дофаминовых рецепторов, которая проявляется в течение нескольких часов после приема уже первой дозы (например, повышение уровня пролактина в крови, развитие экстрапирамидных расстройств, опережающих антипсихотическое действие нейролептиков). Коррелятивная зависимость обнаружена только между максимальным содержанием препаратов в плазме крови и их периферическими эффектами (блокада периферических адренергических и холинергических рецепторов: пульс, размер зрачков, секреция слюны, ортостатическая гипотензия и др.),

которые характерны для многих нейролептических средств.

Метаболизм. Нейролептики подвергаются активной биотрансформации, которая происходит не только в печени, но и в легких, мозге, почках и кишечнике. Именно кишечным метаболизмом объясняется низкая биодоступность многих нейролептиков. Пресистемный метаболизм в кишечнике усиливается холинолитическим эффектом нейролептиков, что еще больше снижает их биодоступность.

Метаболизм нейролептиков связан со сложными биохимическими процессами, такими как окисление, деметилирование, гидрокселирование, конъюгация с глюкуроновой кислотой и дегалогенизированием, в процессе чего образуются многочисленные активные и неактивные метаболиты. Так, хлорпромазин (аминазин) потенциально может образовывать до 168 метаболитов, 70 из которых были обнаружены у человека, но только 10–12 определяются в организме в значительных количествах. Среди его активных метаболитов нор2-хлорпромазин, обладающий седативными свойствами и проникающий в мозг, и 7-гидрокси-хлорпромазин, возможно являющийся даже более активным антипсихотическим средством, чем сам хлорпромазин.

Тиоридазин (сонапакс) также образует много активных и неактивных метаболитов. Есть основания считать, что одному из них — мезоридазину — принадлежит основная нейролептическая активность.

Все метаболиты галоперидола в отличие от других нейролептиков неактивны, кроме одного, который в процессе своего метаболизма может вновь превращаться в галоперидол. Интересно, что метаболизм галоперидола подчиняется циркадному ритму: он замедляется во время сна и активируется днем.

$T_{1/2}$ большинства классических нейролептиков составляет в среднем 20–40 ч. $T_{1/2}$ галоперидола имеет свойство удлиняться с 18 ч при однократном приеме до 70 ч и более при регулярном лечении. Пролонгированные формы нейролептиков, представляющие собой, как правило, деконоаты, пальмитаты или энантаты обычных препаратов и назначаемые парентерально, имеют еще более длительные $T_{1/2}$ — по

рядка 4–20 дней, что связано с замедленным всасыванием и элиминацией этих соединений. Так, если $T_{1/2}$ флуфеназина гидрохлорида составляет около 20 ч, $T_{1/2}$ его депо-формы энантата равен 2–3 дням, а депо-формы деконоата — увеличивается до 18–21 дня. Соответственно удлиняется и продолжительность нейролептического действия пролонгированных форм. Она колеблется от 1,5 до 4 нед. для разных препаратов.

Терапевтический эффект одной дозы большинства нейролептиков (непродолгированных форм) продолжается, по меньшей мере, 24 ч. Это дает возможность назначать препараты 1 раз в день.

Повышение дозы нейролептика вызывает усиление клинического эффекта, что характеризуется установлением равновесного состояния на новом, более высоком уровне концентрации препарата в крови и тканях. Продолжительность этого процесса равна приблизительно $(4-5) \times T_{1/2}$ конкретного препарата. Поэтому смена дозы чаще чем через $(4-5) \times T_{1/2}$ нецелесообразна. Например, средний $T_{1/2}$ хлорпромазина равен 30 ч, поэтому равновесная концентрация препарата при очередном повышении его дозы установится через 5–6 дней ($T_{1/2} \times 4$ или 5), следовательно, следующее повышение дозы следует провести не ранее чем через 5 дней.

Более точные данные о фармакокинетических свойствах нейролептиков можно было бы получить, изучая элиминацию препаратов, их метаболизм и связь с белковыми структурами непосредственно в тканях мозга. Однако до настоящего времени исследования такого рода малочисленны и не всегда надежны.

Отмечено, что концентрация хлорпромазина и других фенотиазинов в крови понижается через несколько недель лечения. Возможно, это объясняется аутоиндукцией, т. е. способностью препаратов повышать скорость собственного метаболизма, или же накоплением антихолинэргического действия фенотиазинов, которое приводит к снижению абсорбции и повышению кишечного метаболизма препаратов. На практике это может проявиться тем, что в начале лечения необходимый терапевтический эффект достигается меньшими дозами, чем при длительной терапии.

Экскреция. Большинство нейролептиков практически полностью метаболизируется в организме, поэтому экскретируется почками и желчью в основном в виде неактивных соединений. Экскреция почками в активной форме не превышает 1–5%, за исключением ремоксиприда (10–40%).

Благодаря высокому сродству нейролептиков к белкам тканей, в том числе и центральных структур, а также большому объему распределения препараты элиминируются из крови значительно быстрее, чем из ЦНС. Метаболиты некоторых препаратов определяются в моче в течение нескольких месяцев после прекращения приема ЛС.

Многие нейролептики экскретируются с грудным молоком, однако еще неясно, имеет ли это клиническое значение.

Взаимодействие. Хлорпромазин потенцирует эффекты алкоголя не только фармакодинамически, усиливая его седативное действие, но и фармакокинетически, ингибируя алкогольдегидрогеназу.

Нейролептики снижают абсорбцию парацетамола, леводопы, дигоксина и солей лития благодаря своему холинолитическому свойству.

Хлорпромазин ингибирует метаболизм трициклических антидепрессантов, повышая их уровень в крови.

Антациды, активированный уголь и холестирамин при одновременном приеме снижают всасывание нейролептиков. При необходимости их совместного приема эти препараты следует назначать за 1 ч до или через 2 ч после приема нейролептиков.

Фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин ускоряют метаболизм нейролептиков, иногда со значительными клиническими последствиями.

20.1.2. Транквилизаторы

Особую группу психотропных средств представляют транквилизаторы или анксиолитики. Механизм их действия заключается во взаимодействии с бензодиазепиновыми рецепторами в лимбической системе, ретикулярной формации, вестибулярном аппарате и спинном мозге. Воздействие транквилизаторов на бензодиазепиновые рецепторы приводит к увеличению

активности находящихся в тесной связи с ними ГАМК-ергических систем с последующим угнетением адрено- и холинергических систем, изменению активности норадреналина и серотонина, играющих важную роль в регуляции сна, стрессовых реакций, пароксизмальных состояний.

В основе антиневротического действия транквилизаторов лежит их способность снимать психоэмоциональное напряжение, состояние тревоги, страха, беспокойства.

Выделяют препараты с преимущественным седативным действием (лоразепам, феназепам, хлордиазепоксид, мепробамат, амизил); так называемые дневные транквилизаторы (оксазепам, медазепам, гизазепам) и препараты без выраженных седативных свойств, оказывающие стимулирующее действие (тофизопам, триоксазин).

Транквилизаторы обладают также вегетостабилизирующим свойством, что определяет их место в лечении различных дистоний.

Препараты этой группы оказывают определенное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Они вызывают артериальную гипотензию, коронарную дилатацию, обладают антиаритмическими свойствами, улучшают мозговое кровообращение.

Парентеральное введение диазепама, нитразепама и феназепама используют для лечения судорожных припадков и при гиперкинезах. Многие транквилизаторы характеризуются собственным миорелаксирующим действием, а также могут выступать как снотворные средства. К транквилизаторам относят производные пропандиола (мепробамат, изопротан), оксазина (триоксазин), хинуклидина (оксилидин), бензодиазепина (хлордиазепоксид, диазепам, нитразепам, оксазепам, лоразепам, феназепам и медазепам), ГАМК (фенибут), циклооктандинов (мебикар), дифенилметана (амизил) и других химических соединений.

Наиболее изученным препаратом из группы небензодиазепиновых транквилизаторов является мепробамат.

Мепробамат хорошо всасывается из ЖКТ, и терапевтическая концентрация в крови (в среднем 20 мкг/мл) достигается через 2 ч. Метаболизм происходит в печени путем окисления и N-глюкуронизации. Мепробамат индуцирует микросом-

ные ферменты печени и, тем самым, включается в свой собственный метаболизм. С мочой выделяется около 10% дозы препарата.

Мепробамат применяют при неврозах и невротоподобных состояниях, протекающих с раздражительностью, возбуждением, тревогой, аффективной напряженностью, бессонницей. Используют также при соматогенных психозах. Суточная доза для взрослых колеблется от 200 до 400 мг, хотя при необходимости может быть увеличена до 2 г.

Триоксазин хорошо всасывается, накапливается в печени и почках, выводится с мочой и, частично, желчью.

Нитразепам хорошо всасывается, имеет большой $T_{1/2}$ (табл. 20.1), метаболизируется в печени, при этом восстанавливается нитрогруппа с последующим разрушением кольца и элиминацией с мочой небольшого количества неактивных дериватов.

Оксазепам быстро всасывается, терапевтическая концентрация в крови достигает 1–2 мкг/мл. В печени подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой и в виде неактивного метаболита экскретируется с мочой. $T_{1/2}$ составляет 4–18 ч.

Диазепам (сибазон, седуксен, валиум) после приема быстро метаболизируется до активного деривата нордиазепама. $T_{1/2}$ этих двух веществ составляет 21–37 и 50–99 ч соответственно. Терапевтическая концентрация диазепама в крови колеблется в широких пределах (10–100 нг/мл). Помимо N-деметилирования диазепам подвергается гидроксигированию с последующим выведением неактивных и небольшого количества активных соединений с мочой.

Применяется при невротических реакциях, неврозах, невротоподобном синдроме, психопатии и психопатоподобных состояниях. Способствует нормализации сна. При язвенной болезни назначают как успокаивающее, снотворное средство. Оказывает антиаритмическое и миорелаксирующее действие, уменьшает ночную секрецию желудочного сока.

Диазепам в качестве снотворного применяют в дозе 5–10 мг/сут, а при неврозах суточная доза колеблется от 10 до 40 мг/сут.

Лоразепам (ативан) хорошо всасывается в ЖКТ. Терапевтическая концентрация в крови

Таблица 20.1

Фармакокинетика психотропных средства

Препарат	$T_{1/2}$, ч	Связывание с белками крови, %	Выведение с мочой, %	Наличие активных метаболитов
Аминазин	От 2 ч до 61 сут	98	25	+
Тиоридазин	10	НД	2,5–17	+
Этаперазин	9	НД	50	+
Фторфеназин	15	НД	44	+
Галоперидол	14–41	92	40	–
Мепробамат	11,3	0	10	–
Нитразепам	25–28	85	10	–
Оксазепам	4–18	85	60	–
Хлордиазепоксид	16–27	96	1	+
Диазепам	21–37	98	55	+
Имипрамин	14–30	96	30–50	+
Амитриптилин	24–48	98	20–30	+
Литий	15–30	0	70–90	+

Примечание: «+» — наличие активных метаболитов; «-» — отсутствие активных метаболитов; НД — нет данных.

составляет 0,15–0,25 мкг/мл. $T_{1/2}$ 12 ч. Препарат быстро превращается в печени в неактивный глюкуронид, который выделяется с мочой в течение 5 сут.

Лоразепам используют при тех же состояниях, что и другие бензодиазепины. Для лечения неврозов применяют в дозе 1,25–2,5 мг/сут, а при психозах — до 15 мг/сут.

Хлордиазепоксид (элениум, либриум) медленно всасывается, содержание его в крови также медленно снижается. Терапевтическая эффективная концентрация в крови составляет 1–3 мкг/мл. В печени он подвергается интенсивному метаболизму (N-деметилование, дезаминирование, гидроксирование) с образованием активных производных. В виде метаболитов и глюкуронидов выделяется с мочой.

Хлордиазепоксид применяется при невротических состояниях, сопровождающихся тревогой, возбуждением, повышенной раздражительностью, бессонницей, в психиатрии — при шизофрении с неврозоподобной симптоматикой и при пограничных состояниях. Дозы препарата колеблются от 5 до 40 мг/сут. Лицам пожилого возраста хлордиазепоксид назначают в меньших дозах.

Феназепам применяют при различных неврозоподобных, психопатических и психопатоподобных состояниях с тревогой, страхом, повы-

шенной раздражительностью и эмоциональной лабильностью, а также при навязчивости, фобиях, ипохондриях. Средняя суточная доза — 0,75–1,5 мг.

Оксазепам (тазепам, нозепам) применяют при тех же состояниях, что и хлордиазепоксид и диазепам. Суточная доза колеблется от 30 до 90 мг для взрослых.

Нитразепам (эуноктин, радедорм) в отличие от других бензодиазепинов обладает выраженным снотворным и противосудорожным свойствами, хотя в соответствующих дозах может применяться при психозах и неврозах. В качестве снотворного его применяют в дозе 5–10 мг на ночь, а лицам пожилого возраста назначают $1/2$ дозы.

Внутримышечно в качестве средства премедикации нитразепам вводят перед хирургическим вмешательством.

Медазепам (рудотель, нобриум) — транквилизатор без выраженного снотворного и расслабляющего мышцы действия. Ослабляет тревогу, чувство внутренней напряженности, стимулирует автономные функции, что делает его полезным при сердцебиениях, кардиалгии, тошноте. Таблетки медазепамы по 10 мг принимают 1–2 раза в сутки.

Амизил. Кроме успокаивающего (транквилизирующего), обладает выраженным М-холи-

нолитическим свойством, уменьшает секрецию СМЖ, угнетает кашлевой рефлекс. В связи с этим его применяют при астенических, невротических реакциях, при заболеваниях, сопровождающихся спазмом гладкой мускулатуры (язвенная болезнь, холецистит, спастический колит) в сочетании с ваготонией. Амизил ослабляет явления паркинсонизма, вызванные приемом резерпина, аминазина, дроперидола, галоперидола.

Амизил принимают внутрь после еды по 0,5–1 мг 2–3 раза в день. Побочные эффекты обусловлены, главным образом, его холинолитическим (атропиноподобным) действием: сухость во рту, расширение зрачка и др. При передозировке — двигательное и психическое возбуждение, судороги, галлюцинации.

Тацитин (бензоктамингидрохлорид) — транквилизатор, подавляющий страх, напряжение, возбудимость нервной системы, положительно влияющий на нарушения вегетативной нервной системы. Таблетки по 10 мг назначают 2–3 раза в сутки.

Инсидон (опипрамомлидгидрохлорид, прамолан) — тимолептик, успокаивает, повышает настроение, стабилизирует вегетативные реакции. Седативный эффект предшествует повышению настроения. Действие его может наступить в течение 2 нед. Дозировка 50–100 мг/сут.

Триоксазин относится к умеренным транквилизаторам и применяется при неврозах с адинамией, вялостью, заторможенностью в дозе от 300 до 900 мг, хотя доза может быть увеличена до 1,2–1,8 г.

Гидроксизин (атаракс) относится к небензодиазепиновым седативным средствам с анксиолитической активностью, используется для лечения тревожных состояний в дозе от 25 до 100 мг/сут. Не следует применять у больных с острой формой порфирии и с осторожностью у водителей транспорта.

Транквилизаторы нашли широкое применение как в психиатрии, так и в других областях медицины. Их используют для лечения вялотекущей шизофрении, различных форм эпилепсии, в том числе для купирования эпилептического статуса (седуксен, феназепам). При эпилептическом припадке вводят седуксен в вену или в мышцу. При наличии простых и сложных аб-

сансов показано применение эуноктина (нитразепама) внутрь в дозе до 20–30 мг/сут. Особенно эффективен эуноктин у детей, страдающих эпилепсией. Состояния, характеризующиеся психоэмоциональным напряжением (неврозы, невротическое и психопатическое развитие личности, психопатии в стадии декомпенсации, неврозоподобные состояния при различных соматических заболеваниях и т. д.), также требуют назначения транквилизаторов.

Выбор препарата и его дозы определяются характером заболевания, тяжестью основных клинических проявлений и особенностями действия отдельных транквилизаторов. При тяжелых расстройствах с фобиями, тревожным состоянием, расстройством вегетативной регуляции показано применение феназепама, седуксена, элениума в максимальной дозе, в том числе парентерально. При умеренно выраженных нарушениях возможно применение тех же препаратов, но в среднетерапевтических дозах или мебикара, инсидона. В легких случаях ограничиваются назначением тазепама, триоксазина, рудотеля, мепробамата, оксидона. Выбор препарата при основных психоневрологических синдромах указан в табл. 20.2.

Длительность применения препаратов различна и при отмене их, особенно бензодиазепинов, следует помнить о возможности возникновения синдрома отмены. Транквилизаторы строго противопоказаны в первые 3 мес. беременности, при тяжелых заболеваниях печени и почек, миастении, у работников транспорта, диспетчеров. Амизил противопоказан при глаукоме и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Транквилизаторы можно сочетать с любыми препаратами, кроме ингибиторов МАО, однако надо помнить, что они могут усиливать и ослаблять действие других лекарств.

Фармакокинетика бензодиазепиновых производных. В настоящее время в мире синтезировано более 2000 бензодиазепинов, однако в клинической практике используется значительно меньшее их количество (табл. 20.3).

Большинство бензодиазепинов имеет качественно одинаковые фармакодинамические характеристики, но отличается по выраженности

Таблица 20.2

Выбор транквилизаторов при различных психических и невротических синдромах и состояниях

Синдром	Препарат	Эффект
Тревога, раздражительность, мышечное напряжение	Феназепам, диазепам, хлордиазепоксид, мепробамат	Седативный эффект
Фобическое состояние	То же, но в большей дозе	То же
Депрессия ¹	Грандаксин	Антидепрессивное действие
Астения	Тазепам, триоксазин, рудотель, грандаксин	Седативное и легкое стимулирующее действие
Истерия, obsессия; синестопохондрия ²	Феназепам, седуксен, грандаксин	Антиневротическое действие
Психовегетативные нарушения	Феназепам, седуксен, грандаксин, атаракс	Вегетостабилизирующее действие
Эпилептический статус	Седуксен ³ , эуноктин	То же

¹ В тяжелых случаях в комбинации с антидепрессантами.

² В сочетании с нейролептиками, антидепрессантами, гипнозом.

³ Внутривенно, а с целью профилактики — эуноктин в сочетании с другими противосудорожными препаратами.

свойств и фармакокинетики, что и определяет различные сферы их терапевтического применения.

Таблица 20.3

Бензодиазепины

Генерическое название	Фирменное (торговое) название
Алпразолам	Ксанакс, зенакс, золдак, кассадан, ал-золам, алпракс, неурол и др.
Бромазепам	Лексотан
Диазепам	Седуксен, реланиум, сибазон, валиум, алупрам, атензин
Клобазам	Фризиум
Кетазолам	Анксон
Лопразолам	Лопразолам
Лоразепам	Ативан, колнезе, алмазин
Мидазолам	Гипновель, версед, дормикум
Медазепам	Рудотель, нобриум, мезапам
Нитразепам	Эуноктин, радедорм, неозепам, могадон, нитрадос
Оксазепам	Тазепам, нозепам, оксанид
Оксазолам	Оксазолам
Празепам	Септракс, вестран, деметрин
Тофизолам	Грандаксин
Триазолам	Гальцион
Темазепам	Нормисон, ресторил, сигнопам
Флуразепам	Далман, далмадор
Флунитразепам	Рогипнол
Клоразепат	Транксен, транксилиум
Клоназепам	Антилепсин, ривотрил
Хлордиазепоксид	Элениум, либриум, тропиум, клозепид
Эстазолам	Эстазолам

Всасывание. Все бензодиазепины относятся к высоколипофильным соединениям. Однако их липофильность варьирует более чем в 50 раз и зависит от полярности и электроотрицательности различных веществ. Благодаря высокой липофильности бензодиазепины практически полностью всасываются при приеме внутрь. Скорость всасывания бензодиазепинов в определенной мере коррелирует с продолжительностью их действия.

Время достижения максимальной концентрации в плазме варьирует от 0,5 до 8 ч для разных бензодиазепинов.

Показано, что антациды могут снижать скорость, но не степень абсорбции диазепам и хлордиазепоксида. Равновесная концентрация, возникающая при длительном приеме этих средств, при этом не меняется.

При внутримышечном введении бензодиазепины всасываются медленнее, чем при приеме внутрь, и не создают высоких пиковых концентраций в крови. Это необходимо учитывать при лечении острых состояний тревоги, при выходе из алкогольного опьянения, а также в других случаях, когда необходим быстрый седативный эффект. Исключение составляют лоразепам и мидазолам, которые при внутримышечном введении всасываются быстро и обеспечивают надежные концентрации в крови.

Некоторые бензодиазепины после всасывания из кишечника попадают в печень и частично экскретируются с желчью в кишечник, где вновь

всасываются, образуя дополнительный круг печеночно-кишечной циркуляции (так, возможно, объясняется вторичное повышение концентрации диазепама в крови через 6 ч после внутривенного его введения).

Связь с белками и распределение. Бензодиазепины и их метаболиты активно связываются с белками плазмы. Степень связывания значительно коррелирует с растворимостью препаратов в жирах и варьирует от 70% для алпразолама (ксанакс) до 95–99% для диазепама (седуксен, реланиум).

После внутривенного введения или после приема внутрь быстровсасывающихся препаратов наблюдается быстрое проникновение бензодиазепинов в мозговую ткань и другие хорошо перфузируемые органы. Показано, что концентрация бензодиазепинов в СМЖ приблизительно равна концентрации свободного препарата в плазме крови. После этого начинается фаза перераспределения в хуже перфузируемые ткани, а именно в мышцы и жировую ткань. Процесс перераспределения более жирорастворимых соединений происходит быстрее. Скорость перераспределения иногда в большей степени определяет продолжительность психотропных эффектов, чем скорость биотрансформации.

Объем распределения бензодиазепинов довольно высок. При назначении пожилым больным этот показатель у некоторых из них еще больше повышается.

Бензодиазепины проникают через плацентарный барьер и могут секретироваться грудным молоком.

Фармакокинетика большинства бензодиазепинов удовлетворительно описывается двухкамерной моделью. Трехкамерная модель еще более точна, особенно для препаратов с высокой липофильностью.

Метаболизм. Бензодиазепины активно метаболизируются несколькими различными ферментными системами печени. Исключением являются клоразепат, празепам и флуразепам, первичный метаболизм которых происходит в тонкой кишке. Образовавшиеся в кишечнике активные метаболиты этих препаратов подвергаются в печени повторному метаболизму с дальнейшим изменением состава метаболитов.

Метаболизм бензодиазепинов проходит в три этапа. На первых двух образуются активные метаболиты, а третий связан с инактивацией. Первый этап протекает довольно быстро, второй — занимает около 40–50 ч, а третий — продолжается 6–12 ч. В процессе метаболизма у многих препаратов образуются одинаковые промежуточные соединения, некоторые из которых нашли применение как самостоятельные препараты.

Активные метаболиты, как правило, имеют другие фармакокинетические характеристики по сравнению с исходным препаратом, в том числе и разную скорость биотрансформации. Поэтому продолжительность терапевтического эффекта определяется $T_{1/2}$ активных метаболитов, а не $T_{1/2}$ исходного препарата. Так, например, $T_{1/2}$ флуразепама (долман) составляет в плазме 2–3 ч, а его наиболее активного метаболита — N-дезалкилфлуразепама — 50 ч и более. $T_{1/2}$ хлордиазепоксида (элениум) равен в среднем 10 ч, празепама — в среднем 1,3 ч, клоразепата (транксен) — 30–60 ч, диазепама (седуксен) — 20–50 ч. Все перечисленные препараты имеют общий активный метаболит дезметилдиазепам (нордиазепам). Его $T_{1/2}$ равен 96 ч, и в равновесном состоянии концентрация дезметилдиазепама может превышать концентрацию первоначально принятого препарата. Этим объясняется часто наблюдаемый эффект последствия при прекращении продолжительного приема некоторых препаратов, например диазепама (седуксен, реланиум) (табл. 20.4).

Оксазепам (тазепам) и темазепам (нормисон) не образуют длительно действующих метаболитов и по большей части экскретируются в виде глюкуронидов. Они имеют относительно короткий $T_{1/2}$ — от 5 до 20 ч, что и определяет продолжительность их седативного действия. Аналогичным образом, т. е. без образования длительно действующих метаболитов, происходит биотрансформация лоразепама (ативан), триазолама (гальцион), алпразолама (ксанакс), мидазолама и некоторых других препаратов.

Возраст оказывает влияние на некоторые фармакокинетические характеристики бензодиазепинов. Так, у лиц пожилого возраста $T_{1/2}$ хлордиазепоксида (элениум) и диазепама (се-

Таблица 20.4

Характеристика бензодиазепинов по общей продолжительности седативного действия и периоду полувыведения из плазмы крови (с учетом $T_{1/2}$ их активных метаболитов)

Короткое действие	$T_{1/2}$, ч	Среднее действие	$T_{1/2}$, ч	Длительное действие	$T_{1/2}$, ч
Мидазолам	3	Алпразолам	16	Диазепам	43 (20–90)
Оксазолам	4–5	Бромазепам	12	Медазепам	> 73
Триазолам	2,9	Лоразепам	8–25	Нитразепам	26 (18–34)
		Лопразолам	7–21	Празепам	> 73
		Оксазепам	6–28	Флуразепам	48–100
		Темазепам	13	Клоразепат	> 73
		Флунитразепам	15	Хлордиазепоксид	30

дуксен) на 60% длиннее, чем у молодых. Это проявляется в повышении частоты и выраженности токсических эффектов со стороны ЦНС у пожилых больных. Однако общий клиренс этих препаратов у пожилых не меняется, так как удлинение $T_{1/2}$ уравнивается повышением объема распределения, наблюдаемым в этом возрасте. Элиминация оксазепам (тазепам) с возрастом не меняется.

При циррозе печени снижается клиренс бензодиазепинов, имеющих выраженный печеночный метаболизм (хлордиазепоксид, диазепам), а клиренс препаратов, не подвергающихся значительным изменениям в печени (оксазепам, лоразепам), не меняется. Последние более безопасны для больных циррозом печени.

Сами бензодиазепины не оказывают практически значимого влияния на синтез печеночных микросомных ферментов, поэтому их длительный прием не ускоряет метаболизма других соединений, а также и своего собственного.

Спиринолактон (верошпирон) и фенобарбитал способны стимулировать метаболизм бензодиазепинов. Циметидин и оральные контрацептивы ингибируют метаболизм хлордиазепоксида (элениум), диазепам (седуксен), клоразепата (транксен), флуразепам (долмон), а также уменьшают скорость метаболизма темазепам (нормисон), оксазепам (тазепам), лоразепам (ативан) и некоторых других. Этанол, изониазид и фенитоин (дифенин) слабо ингибируют метаболизм бензодиазепинов. В значительно меньшей степени ингибирующее влияние перечисленных препаратов выражено у пожилых больных и у больных с хроническими заболе-

ваниями печени. Однако по неясным причинам $T_{1/2}$ темазепам у пожилых женщин оказался длиннее, чем у молодых лиц или мужчин того же возраста. Известны случаи интоксикации фенитоином при одновременном приеме диазепам (седуксен), что, возможно, объясняется снижением скорости печеночного метаболизма, которая ограничена «пропускной» способностью микросомных ферментов.

Экскреция почками. Большинство бензодиазепинов экскретируется почками в виде неактивных продуктов метаболизма (глюкурониды). Их экскреция в неизменном виде составляет менее 1%, за очень редким исключением. Поэтому даже в конечной стадии ХПН $T_{1/2}$ большинства препаратов не увеличивается. Коррекция доз бензодиазепинов требуется в основном у больных с поражением печени при снижении общего клиренса препаратов.

Из-за выраженной связи с белками плазмы бензодиазепины практически не диализируются. Большинство препаратов способно секретироваться в грудное молоко, достигая при этом $1/10$ их концентрации в плазме матери.

20.2. ПСИХОАНАЛЕПТИКИ

Эту группу психофармакологических препаратов объединяет возможность психоактивирующего («психоэнергетического») влияния на психическую деятельность. В нее входят различные по клиническому эффекту и механизмам действия препараты из разных химических групп. По особенностям клинико-фармакологического действия различают тимолептики (антидепрес-

санты), психостимуляторы (психоактиваторы) и ноотропы.

20.2.1. Антидепрессанты

Антидепрессанты объединяют большую группу ЛС, основным свойством которых является устранение депрессивного состояния. К антидепрессантам относят ингибиторы МАО: гидразиновые (ипразид, ниаламид) и негидразиновые производные (индопан и т. д.), три- и тетрациклические соединения (миансерин, имипрамин, амитриптилин, азафен, пиразидол), вторичные амины (дезипрамин). Выделяют также две новых группы антидепрессантов: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) — пароксетин (паксил), сертралин, флувоксамин, флуоксетин (прозак); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) — дулоксетин (симбалта), милнаципран (иксел).

Наиболее изученными и безопасными являются трициклические соединения. Механизм действия трициклических антидепрессантов связан с блокадой обратного захвата серотонина и норадреналина пресинаптическими нервными окончаниями, вследствие чего содержание указанных медиаторов в синаптических щелях увеличивается. В местах накопления норадреналина (различные структуры головного мозга, а также сердце и легкие, селезенка и другие органы) повышается активность адренергической передачи нервных импульсов, происходит возбуждение центральных и периферических α - и β -адренорецепторов. Аналогичное действие трициклических антидепрессантов наблюдается в отношении дофамина и серотонина. Препараты этой группы блокируют центральные и периферические М-холинорецепторы, оказывая атропиноподобное действие.

Ингибиторы МАО — ниаламид — блокируют моноаминоксидазу, вызывающую окислительное дезаминирование и инактивацию моноаминов (норадреналин, дофамин, серотонин) с накоплением этих аминов в структурах головного мозга. Некоторые антидепрессанты сочетают в себе действие ингибиторов МАО и три- и тетрациклических соединений. Общим свойством всех антидепрессантов является тимолептиче-

ское действие — влияние на аффективную сферу с улучшением настроения и общего психического состояния.

Мелипрамин (имизин, антидеприн, имипрамин) относится к сильным антидепрессантам с сопутствующим стимулирующим действием.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь, достигает максимальной концентрации в крови через 1–2 ч, после внутримышечного введения — через 30–60 мин. Накапливается в печени, почках, головном мозге. Хорошо проникает через ГЭБ. Связь с белком 76–95%. Активно метаболизируется в печени, экскретируется с мочой. $T_{1/2}$ 9–20 ч.

П о к а з а н и я. Мелипрамин применяют при депрессивных состояниях различной этиологии: астенодепрессивных состояниях, эндогенной депрессии у больных маниакально-депрессивным психозом, реактивной депрессии, депрессивных состояниях при психопатиях, неврозах, а также при энурезе.

Антидепрессивное действие развивается постепенно, через 1–2 нед. Уменьшается тоска, двигательная заторможенность, улучшается настроение, появляется бодрость, повышается психический и общий тонус организма.

При отсутствии эффекта в течение 2–3 нед. препарат отменяют. Курс лечения — 4–5 нед.

П р о т и в о п о к а з а н и я: острые заболевания печени, почек, кроветворных органов, сахарный диабет, сердечно-сосудистая недостаточность, нарушения проводимости сердца, инфекционные заболевания, нарушения мозгового кровообращения, глаукома, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, атония мочевого пузыря, I триместр беременности. При язвенной болезни противопоказан прием внутрь.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. При повышенной чувствительности или передозировке возможно усиление или появление бессонницы, возбуждения, тревоги, галлюцинаций, бреда. Препарат отменяют и назначают нейролептики, при бессоннице — снотворные. В ряде случаев отмечают головная боль, головокружение, тремор, потливость, онемение конечностей, парестезии, коллаптоидное состояние, зуд, аллергические реакции, лейкоцитоз, эозинофилия. В связи с холинолитическим действием возможны су-

хость во рту, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, тахикардия, диспептические расстройства.

Амитриптилин (триптизол) также относится к препаратам с хорошей биодоступностью и высоким сродством к белку плазмы крови. $T_{1/2}$ у здоровых лиц составляет 24–48 ч, а у больных он колеблется от 9 до 24 ч. Терапевтическая концентрация амитриптилина в крови равна 0,04–0,16 мкг/мл. Препарат активно метаболизируется в печени, превращаясь в нор- и динитротриптилин, обладающие антидепрессивными свойствами. Два этих метаболита, а также гидроксисоединения и N-оксиды экскретируются с мочой: за 2 нед. этим путем выводится 80 % метаболитов.

Основным показанием к применению антидепрессантов с учетом особенностей их фармакодинамики являются депрессивные состояния. При депрессивных состояниях, сопровождающихся вялостью, заторможенностью, безынициативностью, применяют ниаламид — 50–70 мг/сут утром и днем. Терапевтический эффект появляется обычно через 1–2 нед. приема. Используют ниаламид также при невралгии тройничного нерва, стенокардии. Взаимодействие ингибиторов MAO со значительным числом лекарств, а также продуктов, содержащих тирамин и фенилэтилен (сыр, кофе, пиво, вино, сливки), с развитием тяжелых осложнений ограничивает применение препаратов этой группы.

Имеются отличия в показаниях к применению остальных антидепрессантов. Имизин с антидепрессивным действием оказывает эффект при моторной и идеаторной заторможенности, инволютивной, климактерической, реактивной, алкогольной депрессии. При этом исчезает чувство тоски, улучшается настроение, появляется бодрость, уменьшается двигательная заторможенность. Назначают его внутрь в дозе 75–100 мг/сут с постепенным увеличением ее до 200–250 мг/сут. Дети до 1 года (и пожилые люди) получают дозу 100 мг/сут, которую увеличивают вдвое каждые 7 лет жизни. Амитриптилин назначают по тем же показаниям, начиная с 50–75 мг/сут.

Азафен применяют при депрессиях легкой и средней тяжести, в том числе широко используют

в амбулаторной практике в дозе 25–50 мг/сут с постепенным увеличением ее до 150–200 мг/сут. Азафен обладает слабым снотворным свойством и лишен в отличие от имизина и амитриптилина холинолитической активности, в связи с чем может применяться у больных с глаукомой и доброкачественной гиперплазией предстательной железы, у лиц пожилого возраста.

Пиразидол (пирлиндол) обладает свойствами ингибиторов MAO и три- и тетрациклических соединений. Применяют его при маниакально-депрессивных психозах, шизофрении с аффективными расстройствами, инволюционных психозах и других патологических состояниях.

Фармакокинетика циклических антидепрессантов

Всасывание. Как большинство жирорастворимых препаратов, циклические антидепрессанты хорошо всасываются в ЖКТ, в основном в тонкой кишке. Благодаря наличию антихолинергических свойств циклические антидепрессанты, принятые в больших дозах, могут замедлять кишечную перистальтику и время опорожнения желудка, что приводит к замедленной и неравномерной абсорбции как самих антидепрессантов, так и других средств, принятых одновременно. Антидепрессанты, как правило, применяются внутрь, однако некоторые из них можно вводить и парентерально (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин и др.), особенно при тяжелых депрессиях или у больных с анорексией.

Максимальная концентрация в плазме крови обычно достигается через 2–8 ч после приема внутрь, но может наблюдаться и позже, через 12 ч, что не коррелирует с началом клинического эффекта. Показано, что седативный эффект может появиться через несколько часов после приема препарата внутрь, анксиолитический — в течение нескольких дней регулярного лечения, но для появления антидепрессивного действия требуются недели (в среднем 7–28 дней). Причины такой разницы в сроках развития клинических эффектов до конца неясны. Оценку эффективности антидепрессивного действия рекомендуют проводить не ранее чем через 4–6 нед. регулярного приема.

Связь с белками, распределение. Циклические антидепрессанты обладают высокой способнос-

тью связываться с белками не только плазмы (85–90%), но и с компонентами тканей. Последним объясняется их огромный объем распределения, который в среднем равняется 10–50 л/кг. Это означает, что после достижения равновесного состояния основное количество препарата находится в тканях организма, а не в плазме крови, где он обнаруживается лишь в незначительных количествах.

Антидепрессанты способны конкурировать с другими препаратами за связь с белками плазмы. Этим также можно объяснить значительную разницу в концентрации свободной фракции препарата при одной и той же дозе и несоответствие между концентрацией всего препарата в крови и клиническим эффектом. Концентрации этих веществ в плазме, которые, как предполагается, соответствуют удовлетворительному антидепрессивному эффекту, находятся в диапазоне 50–300 нг/мл. Появление токсических эффектов этих препаратов можно ожидать при повышении их концентраций в плазме более 1 мкг/мл, однако они могут возникать и при концентрации в 2 раза меньшей.

Метаболизм. Циклические антидепрессанты в значительной степени подвержены эффекту первичного прохождения, чем и объясняется их низкая биодоступность. Так, только 34–48% нортриптилина, 53% имипрамина и 10–25% протриптилина достигают системного кровотока, тогда как остальное количество препаратов инактивируется ферментными системами печени уже при первом прохождении через нее.

Биотрансформация циклических антидепрессантов проходит в несколько этапов. Сначала происходит деметилирование боковой цепи, в результате чего образуются фармакологически активные монометильные производные, зачастую применяемые как самостоятельные препараты. Так, имипрамин превращается в дезимипрамин (пертофран), амитриптилин в нортриптилин, доксепин в нордоксепин. Затем происходит гидроксирование кольца (с чем связана определенная потеря фармакологической активности), конъюгация промежуточных соединений с глюкуроновой кислотой и экскреция образовавшихся неактивных соединений. Степень гидроксирования регулируется ак-

тивностью печеночных ферментов, а также генетическими факторами.

Активные метаболиты циклических антидепрессантов могут иметь фармакокинетические и фармакодинамические свойства, отличные от свойств препаратов-предшественников. Так, метаболиты дезимипрамина (пертофрана) обладают определенной способностью блокировать захват аминов и оказывать значительный кардиодепрессивный эффект. Известно, что концентрация деметилированных производных может достигать или даже несколько превышать концентрацию препаратов-предшественников. Пока трудно оценить, какой вклад вносят эти метаболиты в активность основного препарата.

Полная инактивация и элиминация циклических антидепрессантов происходит в течение нескольких дней. Их $T_{1/2}$ составляет от 20 ч для амитриптилина до 80 ч для протриптилина (вивактил) и даже более 160 ч для норфлуоксетина. $T_{1/2}$ N-деметилированных производных (первый этап биотрансформации) циклических антидепрессантов, по меньшей мере, вдвое больше, чем у соответствующих третичных аминов. Таким образом, большинство циклических антидепрессантов инактивируется и элиминируется в течение 1 нед. после прекращения их приема, кроме длительно действующих протриптилина (вивактила) и флуоксетина (прозака) при нормальном режиме приема, а также за исключением случаев передозировки короткодействующих циклических антидепрессантов.

Достаточно длительный $T_{1/2}$ большинства препаратов и довольно большой терапевтический индекс позволяют постепенно переходить с дробного приема суточной дозы к однократному, назначаемому обычно на ночь.

Метаболизм циклических антидепрессантов ускорен у детей и замедлен у лиц старше 60 лет по сравнению с лицами промежуточного возраста. С этим связана большая подверженность пожилых больных антихолинергическим реакциям (особенно запор, задержка мочеиспускания).

Большое влияние на уровень биотрансформации оказывают средства, индуцирующие печеночные ферменты. Поэтому курящие пациенты, а также принимающие алкоголь или барбитураты, имеют более низкие плазменные

концентрации циклических антидепрессантов. Напротив, средства, угнетающие ферменты печени (нейролептики, оральные контрацептивы и некоторые другие стероиды), удлиняют $T_{1/2}$ антидепрессантов и повышают риск развития побочных реакций.

Фармакокинетика антидепрессантов генетически детерминирована, что было подтверждено в исследованиях на монозиготных близнецах. Значительные колебания межиндивидуальных фармакокинетических показателей являются характерной чертой этой группы препаратов. Так, $T_{1/2}$, например, нортриптилина при одной и той же дозе препарата может различаться в 5 раз ($T_{1/2}$ 18–92 ч). Связь нортриптилина с белками такова, что колебания концентрации свободной фракции препарата достигают двукратного размаха. Это, в свою очередь, определяет кратный разброс значений объема распределения. Поэтому неудивительно, что концентрации препарата в крови при равновесном состоянии могут различаться в 5–30 раз при одной и той же дозе.

Нестабильность межиндивидуальных фармакокинетических показателей усугубляется слабой корреляцией между концентрацией препаратов в крови и их антидепрессивным эффектом. Хорошая концентрационная связь существует лишь в отношении антихолинергического действия антидепрессантов. Принимая во внимание все эти данные, становится понятно, что определение концентрации антидепрессантов в крови не имеет надежной предсказательной ценности как в отношении лечения, так и для контроля за передозировкой.

Экскреция. Циклические антидепрессанты экскретируются в основном почками (около 70%) в виде неактивных продуктов метаболизма и частично с желчью через кишечник (около 30%). В неизменном виде их экскреция почками не превышает 5%. В связи с этим их применение при почечной недостаточности считается безопасным и не требует коррекции дозы.

Из-за высокой связи с тканевыми и плазменными белками и большого объема распределения антидепрессанты плохо диализируются, что исключает гемодиализ как метод лечения передозировки.

При циррозе печени отмечается снижение клиренса циклических антидепрессантов, в связи с чем повышается риск развития подавляющего действия препаратов на ЦНС.

Циклические антидепрессанты способны экскретироваться с грудным молоком. Подсчитано, что новорожденный ребенок может получить за сутки около 1% дозы, принятой матерью. Однако до сих пор неясно, будет ли такая доза иметь клинически значимые последствия.

Основные циклические антидепрессанты представлены в табл. 20.5.

В медицинской практике используют соли лития, представляющие собой карбонаты и цитраты, хотя известны и другие соли — хлориды, йодиды, оксибутираты, ацетаты.

У различных препаратов солей лития, в особенности у средств с замедленным высвобождением, могут наблюдаться значительные отличия фармакокинетических параметров. Тем не менее в целом по сравнению с другими психотропными средствами фармакокинетика солей лития отличается значительной стабильностью и, что особенно важно, наличием корреляционной связи между дозой препарата, его концентрацией в крови и токсическим эффектом. Последнее обстоятельство дает возможность, определяя концентрацию лития в крови, регулировать прием препарата, а наличие узкого терапевтического индекса солей лития делает эту возможность необходимым условием безопасной терапии.

Соли лития быстро и практически полностью всасываются из ЖКТ в течение 8 ч. Максимальная концентрация в крови достигается через 1,5–2 ч, а для пролонгированных форм — через 4–5 ч после приема внутрь.

Ионы лития первоначально распределяются в экстрацеллюлярной жидкости и затем постепенно накапливаются в различных тканях. Конечный объем распределения составляет 0,7–0,9 л/кг, что не намного больше, чем общий объем жидкости в организме.

Ионы лития медленно проникают через ГЭБ. Их концентрация в СМЖ составляет 40–50% концентрации в плазме. Содержание лития в плазме и слезной жидкости одинаково, а в слюне его в 2 раза больше. В грудном молоке присутствует от 30 до 70% концентрации лития

Таблица 20.5

Циклические антидепрессанты

Генерическое название	Фирменное (торговое) название
<i>Трициклические соединения</i>	
Амитриптилин	Лентизол, триптизол, домикал, лимбитрол, триптафен, элавил
Бутриптилин	Эвадин
Дибензепин	Новерил
Дезипрамин	Пертофран, норпрамин, петилин
Доксепин	Синекван, адипин
Досулепин	Досулепин
Дотьепин	Протиаден
Имипрамин	Мелипрамин, тофранил, имизин
Иприндол	Прондол
Кломипрамин	Анафранил, клофранил, гидифен
Лофепрамин	Тимелит, гаманил
Мелитрацен	Диксеран
Ноксиптилин	Агедал
Нортриптилин	Аллегрон, авентил, мотипресс, мотивал, памелор
Опипрамол	Инсидан
Протриптилин	Вивактил, конкордин
Тримипрамин	Сурмонтил
Триацетамин	Гефронал, сапилент
Флуацизин	Флуацизин
Тианептин	Коаксил
<i>Тетрациклические соединения</i>	
Мапротилин	Лудиомил
Метралиндол	Инказан
Миансерин	Миансан, норвал, болвидон, серидак, леривон
Пиразидол	Пирлиндол
<i>Бициклические соединения</i>	
Бефуралин	
Кароксазон	Тимостенил
Номифензин	Линамифен
Флуоксетин	Прозак, прозеп
<i>Моноциклические соединения</i>	
Бупропион	Веллбитрин
Вилоксазин	Вивалан, эмовит
Миноприн	Кантор
Оксафлозан	Конфликтен
Орфенадрил	Десипал
Тофенацин	Эламо
<i>Атипичные циклические соединения</i>	
Амоксапин	Асендис
Тразодон	Дезирел, молипаксин

в плазме матери. В связи с этим кормление грудным молоком в период лечения препаратами лития запрещено. В достаточном количестве литий способен проникать и через плацентарный барьер, вызывая тератогенный и органотоксический эффекты на плод.

Соли лития не связываются с белками плазмы и не подвергаются биотрансформации.

Средний $T_{1/2}$ лития равен 22 ± 8 ч, варьируя от 8 до 20 ч у молодых и достигая 36 ч у пожилых больных.

Терапевтический диапазон концентраций лития в крови составляет 0,8–1,2 ммоль/л. При назначении солей лития с профилактической целью концентрации в крови могут быть ниже — 0,5–1,0 ммоль/л. Отмечено, что у больных, находящихся в остром маниакальном состоянии, может наблюдаться повышенная толерантность к литию.

Токсической считается концентрация лития, превышающая 2 ммоль/л, а для пожилых лиц — более 1 ммоль/л. Для обеспечения безопасности лечения, учитывая узкий терапевтический индекс этих препаратов, необходимо постоянное мониторирование содержания лития в крови: 1–2 раза в неделю до стабилизации состояния и каждые 3 мес. после его стабилизации. Клинический эффект начинается обычно через 2–4 нед., но полностью разворачивается спустя 6–12 мес. от начала лечения. Из-за узости терапевтического диапазона и относительно короткого $T_{1/2}$ в фазе начального распределения целесообразно дробление суточной дозы на несколько приемов и даже формы с замедленным высвобождением дают 2–3 раза в день.

До 95% однократной дозы лития выводятся с мочой, фильтруясь в гломерулах почек. Экскреция с желчью составляет менее 1%, а с потовыми железами — до 4–5%.

Около 80% фильтруемого почками лития реабсорбируются в проксимальных канальцах. Его клиренс составляет 20% от уровня креатинина и равен 15–30 мл/мин. Клиренс лития несколько ниже у пожилых (10–15 мл/мин) и выше у молодых. Полное время выведения препаратов после однократного приема составляет 10–14 дней (быстрая фаза — 20–24 ч, медленная — до 10–14 дней).

При ХПН отмечена значительная задержка экскреции лития с повышением его концентрации в организме. Ионы лития способны к диализу, что и является наиболее эффективным способом снижения концентрации в плазме при его передозировке. Однако из-за наличия лития и в тканях токсические эффекты могут сохраняться в течение определенного времени и после снижения его концентрации в плазме.

Снижение реабсорбции натрия вследствие как уменьшения его содержания в крови (ограничение потребления электролитов и воды, интеркуррентные заболевания), так и назначения диуретиков, особенно тиазидного ряда, приводит к увеличению реабсорбции лития и, следовательно, к повышению его концентрации в крови.

Некоторые НПВС (индометацин, фенилбутазон) могут повышать реабсорбцию лития в проксимальных канальцах. Такие антибиотики, как ампициллин и тетрациклин, снижают почечный клиренс лития, также приводя к повышению его содержания в плазме крови.

Увеличение экскреции лития возможно при назначении осмотических диуретиков (маннитол, мочевины), ацетазоламида (диакарб) и теофиллина, хотя при интоксикации литием эти препараты помогают мало.

Препарат показан при маниакальных и аффективных психозах, в том числе больным эпилепсией, хроническим алкоголизмом, психопатиями.

Дозы препарата индивидуальны, и поскольку терапевтический эффект прямо пропорционален его концентрации в крови, их устанавливают на основании определения содержания лития в крови или по клинической картине.

Установлено, что при любой психической патологии в той или иной степени нарушается функция серотониновой системы проведения нервного импульса. Заинтересованность серотониновых синапсов была выявлена как при шизофренических, так и депрессивных расстройствах, тревоге и панике, обсессивно-компульсивных расстройствах и алкоголизме. На этих фактах основан поиск веществ, преимущественно влияющих на обмен серотонина и выделение новых типов серотониновых рецепторов. Хотя серотонин участвует в развитии различных состояний, новый тип

активных веществ, влияющих преимущественно на серотонинергическую систему, был отнесен к классу антидепрессантов, образовавших новое поколение — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Если классические трициклические антидепрессанты (амитриптилин и др.) ингибировали обратный захват моноаминов в целом, оказывая выраженное влияние на холинергическую систему, то СИОЗС имели большое сродство к серотониновым структурам. Определенной селективностью действия обладал блокатор α_2 -адренорецепторов миансерин, который опосредованно влиял и на серотониновую нейротрансмиссию, что клинически выражалось в антидепрессивном и выраженном седативном эффектах.

Первыми препаратами, избирательно ингибирующими обратный захват серотонина, были флуоксетин и флувоксамин, затем появились сертралин, циталопрам и пароксетин. При сходстве механизма действия препараты имели разную химическую структуру и фармакокинетические показатели. Так, самым длительно действующим препаратом оказался флуоксетин, $T_{1/2}$ которого (с учетом активного метаболита) составляет от 7 до 15 дней. $T_{1/2}$ остальных препаратов этого ряда не превышает 66 ч (включая активный метаболит). Наиболее короткий $T_{1/2}$ у флувоксамина — 15 ч. Однако корреляции между этими показателями и особенностями клинического эффекта препаратов обнаружить не удалось.

СИОЗС оказались приблизительно равны по эффективности классическим антидепрессантам.

СИОЗС значительно более безопасны, чем неселективные антидепрессанты. Это касалось не только частоты побочных эффектов (при приеме СИОЗС в основном встречались тошнота, понос, головная боль), но и их выраженности. Большое внимание уделялось возможности передозировки препаратов. При повышении терапевтической дозы СИОЗС даже в сотни раз исход не был фатальным, в то время как для препаратов неселективного действия уже 10-кратное превышение дозы чаще всего оказывалось смертельным.

Относительно недавно были созданы препараты, избирательно влияющие на различные группы постсинаптических рецепторов.

Новой группой являются селективные обратимые ингибиторы МАО-А, тормозящие биотрансформацию норадреналина и серотонина. Наиболее известные из них — моклобемид и бромфаромин, а также отечественный препарат бефол. Препараты этой группы не оказывают действия на МАО-В; таким образом, дофаминергическая система остается интактной. Спектры клинической активности СИОЗС и селективных обратимых ингибиторов МАО-А сходны. Они оказались эффективными при депрессивных расстройствах, включая дистимию, при тревоге, обсессивно-компульсивных расстройствах и некоторых других состояниях.

20.2.2. Психостимуляторы

К этой группе препаратов относятся ЛС, обладающие способностью активировать психическую деятельность, устранять физическую усталость. В механизме психостимулирующего действия лежит центральный симпатомиметический эффект, обусловленный выбросом эндогенных катехоламинов из пресинаптических депо, угнетение обратного захвата медиатора и увеличением его концентрации в синаптической щели, прямым воздействием на постсинаптические адренорецепторы, торможением МАО. К психостимуляторам относят производные фенилалкиламина (фенамин, первитин), фенилалкилпиперидина (метилфенидат, пемолин), фенилалкилсиднонимина (сиднокарб, сиднофен), метилксантина (кофеин). Первая группа препаратов не применяется в клинической практике. Остальные используются для лечения глубоких депрессивных состояний, каталепсии.

Сиднокарб является сильным психостимулирующим средством, действует преимущественно на норадренергические системы мозга. Является одним из наиболее эффективных и безопасных психостимуляторов. Стимулирующее действие сиднокарба развивается постепенно и отличается продолжительностью.

Фармакокинетика. Препарат быстро всасывается при приеме внутрь. Метаболизируется в печени, не кумулируется. Выводится с мочой.

Показания. Все виды астенических состояний с ваготонией, заторможенностью, вялостью,

апатией, снижением работоспособности, ипохондрией, сонливостью. Устраняет явления астении, возникшие после приема нейролептиков. Сиднокарб используют при лечении некоторых форм бессонницы с извращенной формулой сна. В этих случаях утром назначают сиднокарб, на ночь — нитразепам (радедорм, эуноктин). При ночном энурезе и энкопрезе у больных с профундосомией (очень глубокий сон) сиднокарб обеспечивает медленное и плавное засыпание. В ряде случаев его сочетают с приемом транквилизаторов.

Противопоказания: возбуждение, раздражительная слабость, артериальная гипертензия, шизофрения.

Режим дозирования. Принимают внутрь в виде таблеток в первую половину дня до еды. Дозу подбирают индивидуально. Начальная доза 2,5–5 мг. При необходимости доза может быть увеличена до 5–10 мг/сут (в 1–2 приема). При необходимости длительного лечения поддерживающую дозу 2,5–5 мг можно давать 2–4 мес. При ночном энурезе, энкопрезе у больных с профундосомией препарат принимают в дозе 5–10 мг (до 15 мг) 1 раз перед сном.

Побочные действия. Сиднокарб хорошо переносится. При повышенной чувствительности к препарату или передозировке может отмечаться повышенная раздражительность, беспокойство, иногда — понижение аппетита, повышение АД. Все явления проходят при уменьшении дозы или отмене препарата.

Сиднофен по строению и действию подобен сиднокарбу. Психостимулирующие свойства препарата выражены менее резко, он действует мягче, обладает умеренной антидепрессивной активностью — повышает настроение.

Показания. Астенические состояния различного происхождения, вялость, гиподинамия, повышенная утомляемость, подавленность настроения, апатия (соматические заболевания, неврозы, неврозоподобный синдром и др.).

Режим дозирования. Назначают в первую половину дня внутрь до еды, начиная с 2,5 мг 1–2 раза в день. Доза может быть увеличена до 10 мг в день. При достижении терапевтического эффекта дозу постепенно снижают. Поддерживающая доза (при необходимости длительного лечения) составляет 2,5 мг/сут.

Побочные действия. Иногда может возникать головная боль, сухость во рту, боль в сердце, повышение АД, зуд кожи, изредка — седативный эффект.

Фенамин, индопан редко применяются в клинической практике, главным образом, для лечения депрессивных состояний, каталепсии.

20.3. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Основной проблемой лечения бессонницы в настоящее время является не столько недостаточная эффективность применяемых ЛС, сколько недостаточная безопасность лечения этими препаратами, особенно лиц пожилого возраста.

Главными недостатками широко применяемых в настоящее время бензодиазепиновых снотворных являются быстрая потеря снотворного эффекта, способность нарушать память, снижать психомоторные реакции, ухудшать самочувствие в дневное время, вызывать мышечную слабость, нарушать структуру сна. В связи с некоторыми из названных побочных эффектов бензодиазепиновые снотворные повышают травматизм у пожилых пациентов, а их длительное применение связано с риском развития зависимости и синдромом отмены. Это послужило основанием для проведения поиска снотворных средств, не относящихся к группе бензодиазепинов, который привел к созданию и широкому внедрению в практику новой группы препаратов, выгодно отличающихся от бензодиазепинов большей безопасностью.

Зопиклон (имован) является представителем нового класса психотропных средств — циклопирролонов, структурно отличных от бензодиазепинов и барбитуратов. Седативно-снотворное действие имована обусловлено высокой степенью сродства к местам связывания на рецепторном комплексе ГАМК в ЦНС.

Имован характеризуется коротким $T_{1/2}$ — 3,5–6 ч. Многократный прием имована не сопровождается кумуляцией препарата или его метаболитов.

Имован быстро вызывает сон, не уменьшая доли быстрого сна в его структуре, и затем поддерживает сон с сохранением в норме его фаз. Отсутствие разбитости или сонливости наутро

выгодно отличает имован от препаратов бензодиазепинового и барбитуратового ряда.

Имован показан для лечения бессонницы, в том числе затрудненного засыпания, ночных пробуждений и раннего пробуждения, преходящей, ситуационной и хронической бессонницы, а также вторичных нарушений сна при психических расстройствах в ситуациях, когда она существенно ухудшает состояние больных. Длительное применение имована, как и других снотворных, не рекомендуется; курс лечения не должен превышать 4 нед.

С осторожностью следует применять при декомпенсированной дыхательной недостаточности.

Наиболее частым побочным эффектом является ощущение умеренно горького или металлического вкуса во рту. Реже встречаются желудочно-кишечные (тошнота, рвота) и психические нарушения (раздражительность, спутанность сознания, подавленное настроение). Аллергические проявления (крапивница, сыпь) наблюдались очень редко. При пробуждении может отмечаться сонливость и (реже) головокружение и нарушение координации. Хотя такие эффекты редки и обычно слабо выражены, пациентам на следующий день водить автомобиль и работать с механизмами следует с осторожностью.

Следует избегать применения имована при беременности и кормлении грудью. Как и при всех снотворных, следует остерегаться приема алкоголя или других тормозящих ЦНС лекарств. Зопиклон снижает концентрацию тримипрамина, что следует иметь в виду при одновременном их применении, а также других трициклических антидепрессантов.

Рекомендуемая доза имована — 1 таблетка (7,5 мг зопиклона) внутрь незадолго до сна. Доза может быть увеличена до 2 таблеток у больных, страдающих тяжелой или стойкой бессонницей. Лечение лиц пожилого возраста следует начинать с более низкой дозы — 3,75 мг. Нарушения функции почек не требуют снижения дозы имована. У больных с выраженной печеночной недостаточностью рекомендуемая доза имована составляет 3,75 мг.

Основным отличием новых снотворных средств является их способность селективно

взаимодействовать с ω_1 -бензодиазепиновыми рецепторами, что обеспечивает ограничение спектра нежелательных побочных эффектов. Одним из таких препаратов является золпидем (ивадал).

Золпидем — имидазопиридиновое производное, обладает высоким сродством к ω_1 -подтипу ГАМК-А рецепторного комплекса, что отличает его от бензодиазепиновых снотворных, стимулирующих все три подтипа ω -рецепторов. По всей видимости, именно ω_1 -рецепторы опосредуют снотворный эффект всех гипнотических средств. Необходимо подчеркнуть, что способность золпидема связываться только с ω_1 -рецепторами не является абсолютной, но рассматривается как его отличительная фармакологическая особенность, наделяющая золпидем определенными преимуществами перед другими, менее селективными препаратами. В рекомендуемой терапевтической дозе 5–10 мг на ночь золпидем проявляет очень слабую анксиолитическую, противосудорожную и миорелаксирующую активность. Практическое отсутствие миорелаксирующего эффекта является важным достоинством препарата, так как дает возможность назначать золпидем у физически ослабленных больных.

Ф а р м а к о д и н а м и к а. Снотворный эффект золпидема проявляется в облегчении засыпания, уменьшении частоты ночных пробуждений и удлинении продолжительности сна. В отличие от бензодиазепиновых снотворных золпидем не нарушает структуру сна. В то же время он может удлинять III и IV стадии глубокого сна в ранние ночные часы с сопутствующим этому подавлением REM-сна. Во второй половине ночи наблюдается тенденция к компенсаторному увеличению быстрой фазы сна. Эти изменения в наибольшей степени выражены в начале лечения и способствуют восстановлению нормальных соотношений фаз и стадий сна.

Золпидем способен замедлять циклическую смену фаз сна (медленный-быстрый), что связывают с чувством субъективного удовлетворения качеством сна. Хотя точно еще не известно, каким образом нарушение структуры сна влияет на состояние здоровья и психические процессы, тем не менее способность препарата сохранять ее или максимально приближать к физиологи-

ческой должна рассматриваться как фундаментальное свойство идеального снотворного.

Золпидем оказывает минимальное действие на психомоторную активность и память. Наибольшие изменения этих параметров отмечаются только в первые несколько часов после приема препарата (что указывает на необходимость приема препарата непосредственно перед сном) и не регистрируются через 6 ч и более. Исследования показали, что в рекомендуемых дозах (5–10 мг) золпидем не снижает память, внимание и другие познавательные функции, не вызывает сонливости в дневное время и не нарушает психомоторную активность в период лечения.

Золпидем не оказывает значимого влияния на функцию дыхания и не ухудшает состояние больных ХОБЛ. Однако есть данные о том, что препарат может усиливать апноэ у больных, склонных к этому состоянию. Поэтому золпидем не должен применяться для лечения бессонницы, вызванной обструктивным апноэ.

Важной особенностью и достоинством золпидема является отсутствие развития привыкания к снотворному эффекту препарата в течение длительного времени — 3–6 мес., а по некоторым данным — в течение 1 года. В литературе имеются отдельные сообщения о развитии толерантности к золпидему при приеме препарата в высоких дозах в течение длительного времени — от 2 мес. до нескольких лет. Больные постепенно увеличивали дозу золпидема до 70–400 мг в день. Все они, за исключением одного пациента, имели депрессивные расстройства или нарушения личности.

В клинических исследованиях прекращение длительного приема золпидема не сопровождалось классическими проявлениями синдрома отмены, хотя было отмечено некоторое ухудшение сна в первую (но не в последующие) ночь после прекращения терапии. Считается, что для золпидема характерен низкий риск развития зависимости.

Ф а р м а к о к и н е т и к а препарата носит линейный характер в интервале доз от 5 до 20 мг. Золпидем быстро всасывается при приеме внутрь. Его биодоступность составляет примерно 70%. Препарат не кумулируется в организме при повторных приемах. Золпидем активно свя-

зывается с белками плазмы крови (92%). Объем распределения составляет 0,54 л/кг. Биотрансформация препарата происходит в печени под действием ферментов системы цитохрома P450, преимущественно изофермента CYP3A4, с образованием трех неактивных метаболитов. Экскреция препарата в виде метаболитов осуществляется с желчью через кишечник и с мочой. Менее 1% всей дозы выводится мочой в неизменном виде. В очень незначительном количестве (0,02% принятой дозы) золпидем способен секретироваться в грудное молоко. Средний $T_{1/2}$ составляет 2,5 ч. У некоторых больных наблюдаются определенные изменения фармакокинетических показателей золпидема. Так, у пациентов старше 70 лет и еще в большей степени у больных, страдающих циррозом печени, отмечается снижение элиминации препарата и повышение его концентрации в плазме крови. В связи с этим лечение этих групп больных рекомендуется начинать с дозы 5 мг/сут. При ХПН, как правило, нет необходимости в коррекции дозы, несмотря на небольшое повышение $T_{1/2}$ и объема распределения препарата, отмеченное при этом состоянии.

Применение. Исходя из фармакодинамических возможностей и фармакокинетических особенностей, золпидем должен применяться непосредственно перед сном в дозе 10 мг, а при назначении его лицам пожилого возраста или пациентам, страдающим печеночной недостаточностью, — в дозе 5 мг. Каждый курс золпидема (так же, как и других снотворных) не должен превышать 4 нед. Препарат хорошо переносится, характеризуется относительным отсутствием эффектов последствия, подавления памяти и других когнитивных функций, а также низким риском развития зависимости и синдрома отмены.

Противопоказания. Препарат противопоказан для лечения бессонницы у больных с тяжелой печеночной недостаточностью, ночным апноэ обструктивного генеза, острой дыхательной недостаточностью или угнетением дыхания. Больным, страдающим депрессией, золпидем должен назначаться с осторожностью. Не рекомендуется использовать препарат во время беременности и кормления грудным молоком,

поскольку нет полной информации об эффектах золпидема у этих категорий пациентов.

Побочные действия. Золпидем хорошо переносится больными вне зависимости от возраста. Частота побочных эффектов составляет 1–2%. Наиболее частыми жалобами являются тошнота, головокружение и сонливость. Реже регистрируются головная боль, ночные кошмары и возбуждение. Применение золпидема пожилыми пациентами в дозе 10 мг может привести к повышению частоты указанных побочных явлений, а также появлению других, таких как падения, спутанность сознания, нарушение памяти.

В литературе имеются сообщения о более чем 300 случаях передозировки золпидема, принятого в дозах до 1400 мг (в среднем 190 мг). Около 50% больных принимало золпидем в сочетании с другими, преимущественно психотропными, препаратами или алкоголем. Передозировка золпидемом не связана с развитием каких-либо специфических явлений. Основным симптомом является сонливость. Первая помощь заключается в промывании желудка или введении активированного угля. При необходимости применяют антагонист бензодиазепиновых соединений — флумазенил (анексат).

Взаимодействие. Некоторые препараты, принятые совместно с золпидемом, могут вступать с ним в фармакодинамические или фармакокинетические взаимодействия. Циметидин, хлорпромазин и имипрамин способны повышать седативный эффект золпидема, несмотря на отсутствие фармакокинетических взаимодействий с ним. Рифампицин снижает концентрацию золпидема в плазме крови и тем самым уменьшает фармакодинамические эффекты препарата. Кетоконазол повышает $T_{1/2}$ золпидема и усиливает вызванные последним нарушения психомоторной реакции. Флуконазол не влияет на фармакокинетику золпидема. Исследования на здоровых добровольцах не выявили значимого взаимодействия между флуоксетином, сертралином и золпидемом, однако в клинике имеются отдельные сообщения о возникновении галлюцинаций как результате возможного взаимодействия золпидема с сертралином, флуоксетином, дезипрамином, бупропионом и венлафаксином. У некоторых больных

отмечено повышение уровня протромбина при совместном применении золпидема и варфарина. При необходимости сочетанного применения золпидема с препаратами, оказывающими депрессивное действие на ЦНС, рекомендуется снижать его дозу с целью профилактики возможных потенцирующих эффектов.

20.4. ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

К ним относится большая группа препаратов, в том числе барбитураты, которые снижают судорожную активность. Механизм действия противосудорожных средств связан с их влиянием на метаболизм ГАМК (барбитураты, вальпроевая кислота) или с периферическими миорелаксирующими свойствами (Карлов В. А., 1987; Гусель В. А., 1990). Противосудорожные препараты — это производные барбитуровой кислоты (гексамидин, бензонал) или близких соединений (дифенилгидантоин, пропионовая кислота), бензодиазепинов (карбамазепин, клоназепам), янтарной кислоты (этосуксемид).

Выделяют препараты, используемые для лечения больших и малых приступов эпилепсии, а также для купирования эпилептического статуса. Следует учитывать развитие побочных реакций при длительном (многолетнем) приеме противосудорожных средств: депрессия, сонливость, вялость, психозы. Все противосудорожные средства требуют динамического наблюдения за концентрацией препарата (или его метаболита) в крови при их применении.

Фенобарбитал. Фармакокинетика. Препарат медленно и хорошо всасывается в тонкой кишке, его биодоступность — 80%. Максимальная концентрация в крови достигается через 6–12 ч после приема разовой дозы препарата. В плазме крови в связи с белками находится у взрослых на 50%, у новорожденных детей — на 30–40%. $T_{1/2}$ составляет в среднем около 10 ч, хотя может быть и меньше. Около 25% препарата выводятся в неизменном виде почками. Биотрансформация происходит в печени, основной метаболит не обладает снотворным свойством. Диакарб тормозит реабсорбцию препарата в почках и способствует его выделению.

При концентрации в крови 300–500 мкг/мл развивается седативный эффект. При отравлении фенобарбиталом наблюдается кома, угнетение дыхания и сердечной деятельности, снижение сосудистого тонуса, почечная недостаточность, угнетение рефлексов.

Средняя суточная доза фенобарбитала для взрослых составляет 2–3 мг/кг массы тела, для детей — 3–5 мг/кг, что чаще всего создает терапевтическую концентрацию в крови. При подборе индивидуальной дозы целесообразно использовать терапевтический мониторинг ЛС в крови.

Гексамидин (примидин, майколин).

Фармакокинетика. Имеет биодоступность 90%, на 20% связывается с белками крови. В процессе метаболизма в печени 25% гексамидина превращаются в фенобарбитал, 50% — в фенилэтилмалонимид. Образование фенобарбитала происходит медленно, и через несколько дней его начинают определять в крови больных. Противоэпилептическое действие гексамидина складывается из трех компонентов: накопление фенобарбитала, неизменного гексамидина и фенилэтилмалонамида. Образование фенобарбитала стимулирует метаболизм дифенина, натрия вальпроата, карбамазепина и тормозит метаболизм изониазида. $T_{1/2}$ гексамидина составляет 3–12 ч, а фенилэтилмалонамида — 16–25 ч.

Терапевтические концентрации гексамидина в крови больных находятся в диапазоне 5–10 мкг/мл, однако более информативным считается определение концентрации фенобарбитала в плазме крови больных.

Средняя доза гексамидина для взрослых составляет 700–800 мг/сут, для детей — 5–15 мг/сут.

Дифенин. Фармакокинетика. Очень хорошо всасывается в ЖКТ, его биодоступность достигает почти 100%. На 90% связан с белками плазмы крови, даже небольшое снижение связывания с альбуминами приводит к значительному возрастанию количества свободного вещества в крови, усилению его эффектов и возможности развития интоксикации. Стабильная концентрация в крови достигается через 1–2 нед. приема препарата. Такие ЛС, как натрий вальпроат,

сульфаниламиды, ацетилсалициловая кислота в больших дозах, противодиабетические средства, принимаемые внутрь, непрямые антикоагулянты — производные кумарина, трициклические антидепрессанты, могут вытеснять дифенин из связи с альбуминами крови, что приводит к интоксикации.

Элиминация дифенина происходит за счет его гидроксилирования в печени с образованием глюкуронидов и аминокусусной кислоты. При назначении терапевтических доз происходит насыщение гидроксилирующих дифенин ферментов, в связи с чем подбор индивидуальной дозы путем постепенного повышения суточных доз препарата должен проводиться путем снижения прибавок к дозе по мере ее увеличения. $T_{1/2}$ изменяется в зависимости от дозы препарата и колеблется у взрослых от 18 ± 5 до 25 ± 5 ч, а у отдельных лиц — до 140 ч.

Дифенин — активный индуктор микросомных ферментов гепатоцитов. Он стимулирует собственную биотрансформацию, а также инактивацию в печени других противоэпилептических средств, стероидных гормонов, тироксина, витамина D, трициклических антидепрессантов, непрямых антикоагулянтов, НПВС, доксициклина. Существуют препараты, которые могут тормозить биотрансформацию дифенина, увеличивая его концентрацию в крови и тканях: диакарб, изониазид (ПАСК потенцирует этот эффект), левомицетин, циметидин, фенотиазины, триметоприм, имипрамин.

При сочетании дифенина с диакарбом уровень первого в плазме крови возрастает на 70–80 %, признаки интоксикации встречаются в 4 раза чаще, чем при назначении одного дифенина. Предполагается, что более сильный эффект комбинации связан не только с применением диакарба, но и с возрастанием уровня дифенина в крови.

Первыми признаками интоксикации дифенином являются нистагм, атаксия, нарушения равновесия, на ЭЭГ наблюдается увеличение медленноволновой активности со снижением фоновых ритмов, а также мозжечковые расстройства, кома, апноэ. Длительный прием препарата вызывает развитие периферической нейропатии, гиперплазию десен, гирсутизм, возникновение

контрактур Дюпюитрена, псевдолимфомы, мегалобластической анемии.

Средняя доза дифенина для взрослых составляет 5 мг/кг, а у детей колеблется от 2 до 10 мг/кг.

Карбамазепин (финлепсин, тегретол, стазепин) похож по структуре на трициклические антидепрессанты. Его противоэпилептический эффект может сопровождаться улучшением поведения больных, уменьшением выраженности проявлений эпилептического характера.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. При приеме внутрь всасывается медленно, биодоступность — от 70 до 95 %, на 80 % связан с белками плазмы крови. Биотрансформируется с появлением активного метаболита в печени: 10,11-эпоксид, дигидрокарбамазепин и др. (75 % карбамазепина, 10 % эпоксида и 15 % других метаболитов). Эпоксид обладает противоэпилептической активностью, составляющей $1/3$ таковой у карбамазепина. Карбамазепин относится к индукторам микросомных ферментов печени, причем стимулирует и собственную биотрансформацию. Его $T_{1/2}$ в течение первых недель лечения снижается примерно с 35 до 15–20 ч. Карбамазепин усиливает биотрансформацию кумаринов и оральных контрацептивов. С мочой в неизменном виде выводится менее 25 % принятой дозы карбамазепина.

Первые признаки интоксикации: диплопия, нарушения равновесия и координации, а также угнетение ЦНС, нарушение функции ЖКТ, появление сыпи на коже, поражение кроветворной функции костного мозга, нарушение функции почек и печени.

У взрослых применяют от 400 до 1200 мг/сут, а у детей — от 15 до 25 мг/кг/сут.

Натрия вальпроат (депакин, конвулекс) — ингибитор ГАМК-аминотрансферазы, уменьшает инактивацию ГАМК — одного из основных тормозных нейромедиаторов.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Препарат хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность составляет около 100 %. С белками плазмы крови натрия вальпроат связан приблизительно на 90 %. Биотрансформируется в печени, $T_{1/2}$ равен в среднем 10 ч. Натрия вальпроат тормозит биотрансформацию фенобарбитала, вытесняет дифенин из

связи с белками крови, однако и биотрансформация натрия вальпроата может ускоряться под влиянием других противоэпилептических средств — индукторов микросомных ферментов в печени.

Признаками интоксикации натрия вальпроата являются заторможенность, нистагм, нарушение равновесия и координации, на ЭЭГ — увеличение медленных волн в фоновой активности.

При приеме натрия вальпроата возможно поражение печени, панкреатит, снижение агрегации тромбоцитов, повышение возбудимости и аппетита, временное облысение.

У взрослых применяют в среднем в дозе 900–1200 мг/сут, у детей — 10–60 мг/кг/сут.

Клоназепам (ривотрил, антелепсин) относится к группе бензодиазепинов, являющихся ГАМК-позитивными средствами, способными повышать чувствительность ГАМК-А-рецепторов к ГАМК.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Биодоступность клоназепама составляет около 98%, с белками плазмы крови препарат связан на 50%, биотрансформируется в печени. Менее 1% клоназепама выводится с мочой в неизменном виде, $T_{1/2}$ препарата — от 20 до 40 ч.

Величина терапевтической концентрации клоназепама в крови больных колеблется от 5 до 70 мкг/л.

Первые признаки превышения терапевтической дозы — это повышенная утомляемость, дисфория, нарушения координации, нистагм.

У взрослых применяют 4–8 мг/сут, детям — от 0,1 до 0,30 мг/кг/сут.

Этосуксемид. **Ф а р м а к о к и н е т и к а.** Быстро всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация в крови создается через 1–4 ч, биодоступность около 100%. С белками плазмы крови препарат не связывается, биотрансформируется в печени путем гидроксирования и глюкуронизации. С мочой в неизменном виде экскретируется около 20% введенной дозы этосуксемида, $T_{1/2}$ составляет у взрослых 40–70 ч, у детей — 8–20 ч.

Терапевтические концентрации этосуксемида в крови больных 50–100 мг/л. Уровень препарата в крови возрастает при одновременном назначении натрия вальпроата.

Первыми признаками интоксикации являются поведенческие расстройства, боль в животе, учащение припадков с разными вариантами судорог; при длительном применении описано развитие эозинофилии и других нарушений кроветворения, СКВ.

У взрослых больных применяют в дозе 500–1500 мг/сут (до 2000 мг), у детей — от 10–25 до 60 мг/кг/сут.

В качестве противосудорожных средств применяют также литий и его соединения, о чем написано в предыдущем разделе.

20.5. СРЕДСТВА ПРОТИВ ПАРКИНСОНИЗМА

Помимо болезни Паркинсона (БП), или идиопатического паркинсонизма, выделяют вторичный, или симптоматический, паркинсонизм. Развитие его связывают с уменьшением числа клеток головного мозга, продуцирующих дофамин, в связи с чем основным методом лечения остается заместительное применение предшественника дофамина — леводопы.

Характерными проявлениями БП являются следующие: наличие гипокинезии, мышечной ригидности, тремора покоя; поструральные расстройства, включая утрату автоматического контроля.

Риск развития БП увеличивается с возрастом. Стойкий положительный эффект препаратов леводопы может иметь диагностическое значение.

БП — дегенеративное заболевание, при котором утрачиваются нейроны черной субстанции полосатого тела, моноаминергических ядер ствола мозга. В результате развивается дефектность дофаминергической системы с превалированием холинергического звена в полосатом теле.

Дофамин, принятый внутрь, не проходит ГЭБ и неэффективен. Заместительная терапия его предшественником леводопой в малых дозах также не дала эффекта. Лишь применение леводопы в достаточно больших дозах в начале 1970-х годов увенчалось успехом в лечении БП (табл. 20.6).

Антихолинергические средства в виде алкалоидов белладонны стали использоваться при этом заболевании еще в XIX в., прежде всего с целью

уменьшения слюноотечения. Позже установлено их благоприятное влияние на течение болезни в целом. Наиболее изучены и известны тригексифенидил (бензгексол, циклодол, артан), а также бензатропин (когентин), орфенадрин, акинетон (бипериден), норакин (трипериден). Все они являются антагонистами М-рецепторов и клинически приблизительно равноценны. Некоторое улучшение наступает у 75 % больных, причем особенно уменьшается ригидность. У больных, получавших леводопу, дополнительный эффект отсутствовал.

Таблица 20.6

Препараты, применяемые для лечения болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма

Препараты	Суточная доза, мг
<i>Действующие на недофаминаргические системы</i>	
Тригексифенидил (циклодол, артан и др.).	4–8
Норакин	3–10
Биперидин (акинетон)	1–30
Амедин	3–9
Бензтропин (когентин)	0,5–8
Тропацин	20–50
Амантадин (мидантан, симметрел)	100–300
<i>Действующие на дофаминергические системы</i>	
Леводопа	3000–8000
Синемет (карбидопа/леводопа)	25/250–200/200
Мадопар (бенсеразид/леводопа)	100/400–2000–8000
Синемет-СР (карбидопа/леводопа)	25/100–400/1600
Мадопар-ГСС (бенсеразид/леводопа)	100/400–2000–8000
Селегилин (когнитив, юмекс)	10
Перголид	0,5–6
Бромкриптин (парлодел)	7,5–40
Лизурид	0,1–2,5
Апоморфин	—

Побочное действие антихолинергических средств выражается в снижении памяти (что особенно нежелательно у пожилых с сопутствующей болезнью Альцгеймера), расстройствах зрения (в результате расширения зрачка с обострением глаукомы), задержке мочи (при доброкачествен-

ной гиперплазии предстательной железы), сухости во рту с затруднением проглатывания пищи, задержке опорожнения желудка. Все эти явления могут потребовать отмены препарата, и некоторые специалисты считают на сегодня применение этих средств при БП ненужным.

Амантадин (мидантан, симметрел) известен, скорее, как противовирусный препарат. В конце 1960-х годов обнаружен его эффект при БП, что имеет место почти у 50 % больных, особенно в сочетании с антихолинергическими средствами. Амантадин тормозит повторное поглощение дофамина в синапсе, усиливает выделение в синаптическую щель. Его положительным качеством является и воздействие на тремор. Побочными эффектами амантадина могут быть сетчатое ливиде, усугубление застойной сердечной недостаточности и проявления антихолинергического действия.

Леводопа (ЛД) остается основным средством лечения БП. При приеме внутрь ЛД всасывается в проксимальном отделе тонкой кишки. Имеет короткий $T_{1/2}$ — около 1 ч вследствие быстрого метаболизма. ЛД вступает в процесс биосинтеза катехоламинов для конверсии в дофамин под влиянием декарбоксилазы ароматических аминокислот. Полагают, что биосинтез дофамина не отмечается в ЦНС и других органах, однако они разделены ГЭБ, который дофамин не способен преодолеть. В ЦНС ЛД концентрируется в пресинаптических окончаниях дофаминергических нервов и превращается декарбоксилазой в дофамин. При БП эти пресинаптические дофаминергические окончания прогрессивно исчезают и, по-видимому, этот процесс происходит в других образованиях, возможно адренергических и серотонинергических нейронах.

Постсинаптические рецепторы дофамина в поперечнополосатом теле при БП сохраняются, и их стимуляция дофамином требуется для поддержания нормальной двигательной функции, что первоначально может быть достигнуто небольшим количеством вводимой ЛД.

При введении ЛД в чистом виде у многих больных возникает тошнота, рвота, нередко — постуральная гипотензия и даже аритмии, которые связаны с периферическими эффектами дофамина.

Основное применение нашли комбинированные средства, содержащие ЛД и вещества, тормозящие действие допадекарбоксилазы (карбидопа, бенсеразид), которые препятствуют инактивации ЛД на периферии и увеличивают ее поступление в ткани головного мозга. Они не проникают через ГЭБ и, соответственно, не влияют на декарбоксилирование ЛД в головном мозге с образованием дофамина. Они позволяют уменьшить трансформацию ЛД в ЖКТ, снизить выраженность побочных эффектов и обеспечить большую концентрацию ЛД в крови и ЦНС при меньшем количестве принятого вещества. К этим препаратам относятся синемет (наком), в котором соотношение карбидопы к ЛД составляет 1:10, и мадопар с соотношением бенсеразида к ЛД, равном 1:4. Начальная доза синемета обычно составляет 1 таблетку в день (в 1 или 2 приема). При необходимости дозу увеличивают на $\frac{1}{2}$ –1 таблетку до 8 таблеток в сутки.

ЛД снижает мышечную ригидность и гипокинезии при небольшом воздействии на тремор, что меньше ограничивает двигательные возможности больных, чем скованность и гипокинезия. Эффективность препаратов этой группы достаточно высокая. При индивидуальном подборе доз можно достаточно долго поддерживать состояние больных на приемлемом уровне.

Приведено сравнение прогноза в двух сопоставимых группах больных в течение 15-летних периодов до и после 1967 г., когда начато использование ЛД. Больные первой группы не получали ЛД, вторым — проводилась монотерапия ЛД или синеметом.

Число больных с тяжелой инвалидностью и умерших пациентов оказалось значительно ниже при лечении ЛД в различные сроки после установления диагноза. Возраст умерших больных, получавших лечение, был на 4,5 года выше возраста тех, которым терапия не проводилась. Таким образом, заместительная терапия ЛД замедляла прогрессирование заболевания.

При длительном приеме этих препаратов через 3–5 лет возникают специфические двигательные расстройства, которые прогрессируют при продолжении лечения. К ним относятся значительные изменения состояния больных, связанные или не связанные с очередным приемом пре-

парата (флуктуации), и дискинезии. Вариантми флуктуации являются феномен «изнашивания», задержка действия препарата, феномены «включения-выключения» и «застывания». «Изнашивание» проявляется прогрессирующим снижением эффективности и длительности действия ЛД и обусловлено уменьшением чувствительности дофаминовых рецепторов. Для его преодоления увеличивают кратность приема препаратов ЛД, используют препараты ЛД пролонгированного действия. Периодические колебания состояния больных (феномен «включения-выключения») можно устранить путем изменения времени приема препаратов ЛД, применения агонистов дофамина. Временная отмена препаратов ЛД на 1–2 нед. повышает чувствительность к ним, но может ухудшить состояние больных. «Застывания» (неожиданная обездвиженность больных) можно устранить путем повышения дозы ЛД, назначения агонистов дофамина, лечебной гимнастики.

Дискинезия пика дозы связана с избыточной стимуляцией дофаминовых рецепторов, обусловленной повышением концентрации препарата в сыворотке крови и мозге через некоторое время после приема препарата. Она проявляется гиперкинезами, появляющимися после периода улучшения (снижения скованности), и заканчивается им (улучшение — дискинезия — улучшение). Для устранения дискинезии пика дозы можно снизить разовую дозу препарата и при необходимости увеличить кратность приема, назначить агонисты дофамина. Утренняя дистония обусловлена низкой концентрацией ЛД в крови и мозге и недостаточной дофаминергической стимуляцией.

В настоящее время в арсенал противопаркинсонических средств введены пролонгированные препараты с контролируемым высвобождением ЛД — синемет-СР и мадопар-ГСС. Основными преимуществами синемета-СР перед синеметом являются стабильная концентрация ЛД в плазме, сохранение ее на более высоком уровне в течение длительного времени (на 2–3 ч дольше), возможность более редкого приема препарата, меньший риск побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ. Фармакодинамическая и фармакокинетическая характеристика синемета-СР и мадопара-ГСС прин-

ципиально сходны; два препарата несколько различаются по времени достижения максимальной концентрации ЛД в плазме (2 ч у синемета-СР и около 3 ч у мадопара-ГСС), биодоступности (70% по сравнению с синеметом у синемета-СР и 60% у мадопара-ГСС по сравнению с мадопаром). Последнее обуславливает необходимость увеличения суточной дозировки пролонгированных препаратов по сравнению с таковой их стандартных форм (на 10–30% для синемета-СР и 50% для мадопара-ГСС).

Показания к применению пролонгированных и стандартных препаратов ЛД одинаковы.

При подборе доз синемета-СР не рекомендуется использовать высокие разовые дозы и короткий (менее 4 ч) интервал между приемами; меньшие дозы следует назначать во второй половине дня. Следует иметь в виду, что эффект первой утренней дозы может запаздывать более чем на 1 ч.

Как показали клинические испытания синемета-СР, эффективность его аналогична таковой стандартного синемета. При приеме пролонгированного препарата на $\frac{1}{3}$ уменьшается кратность приема, укорачивается суммарная длительность периодов «выключения», снижается выраженность флуктуации, повышается эффективность каждого приема препарата. Среди побочных эффектов синемета-СР наиболее частыми являются дискинезии. Кроме того, могут наблюдаться сухость во рту, тошнота, головокружения, спутанность сознания.

При назначении синемета-СР необходимо соблюдать определенные меры предосторожности: уменьшение дозы при появлении дискинезии; осторожным следует быть при наличии психических эпизодов в анамнезе; уменьшение дозы или отмена препарата при развитии побочных эффектов. Препарат не следует применять при симптоматическом паркинсонизме, беременности, кормлении грудью.

У некоторых больных с тяжелыми двигательными нарушениями и флуктуациями улучшения удавалось добиться при продолжительном интраюнальном введении ЛД, проводимом через назогастральную трубку или гастростому.

Агонисты дофамина — производные спорыньи, стимулируют постсинаптические рецепто-

ры дофамина независимо от состояния пресинаптических окончаний. Выделяют рецепторы дофамина D_1 (активирующие аденилатциклазу) и D_2 (ингибирующие аденилатциклазу). Клинический эффект при БП оказывают агонисты D_2 -рецепторов. К агонистам дофамина относятся бромокриптин, лизурид, перголид, апоморфин.

Бромокриптин (парлодел) — синтетическое производное спорыньи со свойствами D_2 -агониста (D_1 -антагонист). $T_{1/2}$ составляет 3 ч. У многих больных, получающих ЛД, бромокриптин дает дополнительный эффект. Есть попытки использовать его как препарат первой линии у больных с впервые установленным диагнозом, у которых впоследствии удается избежать флуктуации и дискинезий при лечении ЛД. Сходен с бромокриптином эффект перголида.

Лизурид и *апоморфин*, которые используют с препаратами, тормозящими рвотный эффект (домперидон), можно вводить парентерально. Длительность действия апоморфина 30–60 мин, но эффект наступает через несколько минут. Препарат можно применять сублингвально и интраназально. Эффект бромокриптина и лизурида более отчетлив при совместном применении с ЛД, тогда как перголид и апоморфин обладают достаточно выраженным самостоятельным свойством.

Основным показанием к применению агонистов дофамина являются ранние стадии БП, комбинированное использование с препаратами ЛД для уменьшения риска побочных эффектов.

Недостатками являются меньшая эффективность по сравнению с таковой ЛД и большая частота побочных эффектов (тошнота, рвота, анорексия, понос, ортостатическая гипотензия, периферический вазоспазм, эритромелалгия, психические расстройства). Необходимо осторожно увеличивать дозу агонистов дофамина.

Селегилин (депренил, юмекс) — селективный ингибитор МАО-В, которая участвует в деградации дофамина. Таким образом, селегилин потенцирует эффект ЛД при БП. Клинический опыт показал, что селегилин увеличивает продолжительность жизни больных, получающих ЛД.

Этот препарат оказывает антиоксидантное действие на дофаминергические клетки, а воз-

можно, обладает нейропротективным свойством, замедляя неуклонное прогрессирование заболевания и отодвигая во времени применение препаратов ЛД.

Некоторые рекомендуют в связи с этим при впервые выявленной БП назначать селегилин по 10 мг/сут, чтобы замедлить прогрессирование болезни.

Предлагается применение препаратов, усиливающих действие ЛД путем торможения ее катаболизма катехол-О-метилтрансферазой на периферии и в ЦНС (энтакапон и толкапон). Эти препараты дополняют эффект карбидопы и бензеразида, тормозящих другой путь распада дофамина. Они позволяют усилить клинический эффект, не повышая суммарную дозу ЛД или даже снижая ее.

Препараты, противопоказанные при болезни Паркинсона. К ним относятся антипсихотические средства — антагонисты дофамина (галоперидол, хлорпромазин), противорвотные (метоклопрамид).

Метилдопа превращается в α -метилдофамин, обладающий антидофаминовыми свойствами. Пиридоксин является кофактором периферической декарбоксилазы и также противопоказан, так как он взаимодействует с эффектом карбидопы и бензеразида.

Целью терапии БП должно быть достижение бытовой, профессиональной и социальной адаптации. Важно иметь это в виду при выборе времени для начала терапии препаратами ЛД и их дозы, поскольку слишком ранняя «эффективная» терапия может обернуться и более ранним развитием побочных явлений, борьба с которыми значительно более трудна, чем лечение, позволяющее пациенту даже с признаками заболевания жить достаточно полноценно. Если проявления заболевания невелики и больной сохраняет трудоспособность и бытовую адаптацию, то правильнее вообще не начинать терапию. В то же время некоторые считают, что можно раньше начинать лечение препаратами ЛД, поскольку осложнения, развивающиеся в процессе лечения, связаны не с применением препаратов, а с естественным течением заболевания.

Высказывается мнение, что на ранней стадии БП терапию следует начинать с селегилина,

оказывающего нейропротективное действие. Антихолинергические средства и амантадин дают временный и весьма умеренный эффект. При необходимости проведения эффективной терапии препаратами выбора являются ЛД и агонисты дофамина. Раннее лечение агонистами (лизурид, бромкриптин), как полагают, может предотвратить впоследствии флуктуации типа «включение-выключение», и некоторые рекомендуют его у молодых больных. У пожилых больных лучше всего начинать лечение комбинированными препаратами ЛД типа синемета (начиная со 100 мг) и мадопара. Особенности их применения в случае осложнений см. выше.

В случае возникновения у больных БП депрессии можно применять клозапин. При нарастании явлений деменции (сопутствующая болезнь Альцгеймера) показан нифедипин или холиномиметики, кроме того, необходимо исключить мочевую и легочную инфекцию. Антихолинергические средства, а затем селегилин и агонисты дофамина следует постепенно отменить, оставив терапию ЛД. Терапия других расстройств при БП представлена в табл. 20.7.

Таблица 20.7

Терапия других расстройств при болезни Паркинсона

Расстройство	Терапия
Дизартрия	Клоназепам
Сиалорея	Антихолинергические препараты
Тремор	β -адреноблокаторы, гексамидин, клоназепам
Боль	Метилфенидат, НПВС
Болезненные мышечные спазмы	Миорелаксанты
Выраженный односторонний тремор	Таламотомиа
Пароксизмальная профузная потливость	Антихолинергические средства, β -адреноблокаторы
Психические нарушения	Антидепрессанты, клозапин
Деменция	Нимодипин? Холиномиметики?

Поздний период болезни может протекать с осложнениями терапии и признаками прогрессирования основного заболевания, что требует значительной индивидуализации терапии.

В табл. 20.8 суммированы данные о взаимодействии психотропных препаратов с другими средствами, что необходимо учитывать в практической работе врачей.

Для обеспечения безопасности и эффективности при применении многих психотропных средств в клинике используют лекарственный мониторинг, т. е. динамическое определение концентрации препарата в крови.

20.6. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Головной мозг получает от 15 до 20% минутного объема крови. Постоянство притока крови при изменениях системного АД осуществляется благодаря изменению сопротивления в системе магистральных артерий, главным образом внутренней сонной и позвоночных. Регулирование адекватного кровоснабжения мозговой ткани в соответствии с ее метаболическими потребностями и функциональное перераспределение локального кровотока происходят за счет изменения сопротивления мелких сосудов. Несоответствие между потребностью мозговой ткани в кислороде и его доставкой ведет к развитию различных форм нарушений мозгового кровообращения. Это могут быть (согласно классификации Е. В. Шмидта): 1) начальные проявления недостатка мозгового кровообращения; 2) переходящие нарушения мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки, церебральные кризы); 3) инсульты; 4) дисциркуляторная энцефалопатия.

В патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения большое значение имеет неадекватное изменение тонуса сосудистой стенки в виде спазма или патологической вазодилатации. Поэтому для коррекции церебральных дисциркуляторных расстройств применяют ЛС, влияющие на сосудистый тонус, — вазоактивные препараты. Механизм их действия связан с прямым влиянием на гладкую мускулатуру (циннаризин, флунаризин, производные никотиновой кислоты, папаверин), α -адреноблокирующим действием (дигидроэрготоксин, дигидроэргокристин, ницерголин), торможением ва-

зомоторных центров ЦНС (дигидроэрготоксин, дигидроэргокристин).

При остром нарушении мозгового кровообращения ишемического характера церебральные вазодилататоры применяют для нормализации мозгового кровообращения в ишемизированной и перинфарктной зоне, что способствует восстановлению активности жизнеспособных нейронов. Однако действие вазодилататоров может сопровождаться снижением системного АД, уменьшением перфузионного давления и углублением ишемии мозга. Снижение тонуса не только артерий, но и вен может нарушать венозный отток, увеличивать внутричерепную гипертензию и провоцировать отек головного мозга. Кроме того, мозг после инсульта представляет собой сложную мозаику участков с различным уровнем кровотока — от областей со сниженной перфузией до участков гиперперфузии. Локальная ауторегуляция в очаге повреждений нарушена. Резистивные церебральные сосуды компенсаторно расширены и плохо реагируют на фармакологические агенты. Поэтому на введение вазоактивных препаратов в первую очередь отвечают сосуды неишемизированных зон головного мозга, вызывая перераспределение кровотока в свою пользу (синдром обкрадывания).

Применение вазодилататоров для лечения хронических форм нарушений мозгового кровообращения патогенетически более обосновано. У больных с дисциркуляторной энцефалопатией (независимо от ее этиологии) отмечаются значительные изменения мозгового кровотока. Вазоактивные средства, снижая сопротивление церебральных сосудов, вызывают увеличение как суммарного полушарного, так и регионарного кровотока. Это способствует лучшей оксигенации ткани головного мозга, нормализации метаболических процессов и улучшению клинического состояния больных. Большое значение имеет правильный выбор препарата. Сосудостроактивные средства, особенно в больших дозах, наряду с расширением мозговых сосудов могут значительно уменьшить общее периферическое сопротивление, снизить системное АД, что в условиях хронической недостаточности мозгового кровообращения может привести к прогрес-

Таблица 20.8

Взаимодействие психотропных средств с другими лекарствами и некоторыми продуктами

Препарат	Лекарства, продукты	Результат взаимодействия
Фармакокинетическое взаимодействие		
<i>Всасывание</i>		
Нейролептики	Холинолитики	Замедление всасывания фенотиазина
	Кортикостероиды	Повышение всасывания кортикостероидов и дигоксина под влиянием фенотиазинов
	Холестирамин, активированный уголь	Замедление всасывания фенотиазинов
	Антациды	Замедление всасывания аминазина
Транквилизаторы	Антациды, холинолитики	Замедление всасывания бензодиазепинов
<i>Метаболизм</i>		
Нейролептики	Фенамин	Угнетение метаболизма трициклических антидепрессантов
	Трициклические антидепрессанты	Угнетение метаболизма трициклических антидепрессантов
	Ингибиторы MAO	Угнетение ингибиторами MAO метаболизма фенотиазинов с повышением их концентрации в крови
	Фенобарбитал	Стимуляция метаболизма фенотиазина
	Дифенин	Угнетение метаболизма дифенина
	Кумарины	Угнетение синтеза витамин К-зависимых факторов
	Парацетамол	Угнетение метаболизма аминазина и усиление его эффектов под влиянием парацетамола
Транквилизаторы	Дифенин, кумарины, кортикостероиды, эстрогены и прогестины	Индукция микросомных ферментов печени со снижением концентрации этих веществ в крови под влиянием мепробамата и седуксена
	Амитриптилин	Повышение концентрации амитриптилина в крови под влиянием диазепамы и удлинение $T_{1/2}$
Антидепрессанты	Фенамин	Подавление метаболизма психостимуляторов и повышение их концентрации под влиянием трициклических антидепрессантов
	Противосудорожные средства	Понижение уровня трициклических антидепрессантов за счет усиления их метаболизма
	Барбитураты, хлоралгидрат, соли лития, алкоголь	Снижение уровня трициклических антидепрессантов в крови. Угнетение ингибиторами MAO метаболизма барбитуратов
	Дикумарины	Подавление метаболизма дикумарина и повышение его уровня в крови под влиянием трициклических антидепрессантов
	Бензодиазепины	Угнетение ингибиторами MAO ферментов печени и усиление действия бензодиазепинов
	Средства для анестезии	Увеличение содержания биогенных аминов под влиянием ингибиторов MAO, что требует увеличения дозы анестетиков
Психостимуляторы	Противосудорожные препараты	Подавление психостимуляторами метаболизма дифенина, фенобарбитала, гексамидина и повышение их уровня в сыворотке крови
	Алкоголь	Повышение уровня фенамина в крови за счет угнетения его метаболизма
	Ненаркотические анальгетики	Угнетение метилфенилатом метаболизма наркотических анальгетиков и повышение их уровня в сыворотке крови
<i>Выделение</i>		
Нейролептики	Соли лития	Стимуляция фенотиазинами экскреции солей лития
	Фенобарбитал	Увеличение экскреции с мочой аминазина
Транквилизаторы	Тетурам	Уменьшение клиренса хлордиазепоксида под влиянием тетурама

Продолжение табл. 20.8

Препарат	Лекарства, продукты	Результат взаимодействия
<i>Фармакодинамическое взаимодействие</i>		
Нейролептики	Фенамин	Пролонгирование аминазином повышенной двигательной активности, что связано с увеличением концентрации фенамина в мозге
	Меридил	Обострение шизофрении
	Трициклические антидепрессанты и центральные холинолитики	Увеличение риска медленных дискинезий
	Ингибиторы МАО	Развитие артериальной гипотензии
	Соли лития	Развитие гипергликемии; тяжелые экстрапирамидные расстройства при применении галоперидола
	Фенобарбитал и дифенин	Снижение под влиянием аминазина и тиоридазина порога возникновения эпилептического припадка
	Опиаты, барбитураты, снотворные и антигистаминные средства	Усиление угнетающего действия на ЦНС; артериальная гипотензия
	Леводопа	Антагонистическое действие
	Гидроксазин	Уменьшение клинической эффективности фенотиазинов
	Кумарины	Повышенная кровоточивость; подавление галоперидолом эффекта антикоагулянтов за счет индукции ферментов
	Инсулин и другие гипогликемические средства	Уменьшение действия гипогликемических средств
	Галогенсодержащие анестетики и дитилин	Снижение под влиянием фенотиазинов уровня антихолинэстеразы и увеличение продолжительности нейромышечной блокады
	Тиазидные диуретики	Усиление гипотензивного действия; кардиотоксическое действие при гипокалиемии под влиянием тиоридазина
	Гуанетидин	Вытеснение фенотиазинами гуанетидина из связи с нейронами и блокада гипотензивного эффекта
	Метилдопа	Усиление гипотензивного эффекта
	Хлорохин	Увеличение вероятности появления экстрапирамидных расстройств
	Хинидин	Хинидиноподобное действие тиоридазина, вследствие чего сочетанное применение не показано
	Транквилизаторы	Алкоголь. Резкое угнетение ЦНС с возможным смертельным исходом
	Снотворные, седативные средства, нейролептики	Потенцирование эффекта транквилизаторов
	Психостимуляторы, анальгетики	Антагонизм
	Наркотические анальгетики, средства для наркоза, местные анестетики	Потенцирование анальгетического эффекта
	Миорелаксанты	Усиление и пролонгирование под действием бензодиазепинов эффекта миорелаксантов
Антипаркинсонические средства	Повышение эффективности	
Кумарины, верошпирон	Снижение эффективности	
Адреномиметики, кортикостероиды	Антагонизм	
Атропин, ганглиоблокаторы	Суммирование эффекта	

Препарат	Лекарства, продукты	Результат взаимодействия
Нейролептики	Ингибиторы MAO	Несовместимость
	Антигистаминные препараты	Синергизм
	Фенамин	Увеличение под действием бензодиазепинов двигательной активности и стереотипии
	Амитриптилин	Токсические психозы при сочетанном применении с диазепамом
	Сукцинилхолин	Увеличение под влиянием диазепама нервно-мышечной блокады
Антидепрессанты	β -адренорецепторы	Уменьшение под влиянием β -адреноблокаторов стимулирующего эффекта трициклических антидепрессантов, возможное усиление отрицательного инотропного действия β -адреноблокаторов
	Хинидин	Усиление хинидиноподобного эффекта трициклических антидепрессантов, сердечно-сосудистых средств
	Дигоксин	Усиление инотропного действия
	Местные анестетики, наркотические анальгетики	Усиление действия
	Антигистаминные препараты, ингибиторы MAO, симпатомиметики, ганглиоблокаторы	Несовместимость и опасные для жизни осложнения
	Кумарин	Усиление эффекта
	β -блокаторы и периферические вазодилататоры	Усиление тахикардии, развитие артериальной гипотензии
	Фенамин	Увеличение антидепрессивного эффекта под действием психостимуляторов
	Противосудорожные средства	Понижение порога возникновения эпилептических припадков под действием трициклических антидепрессантов
	Диуретики	Повышение риска ортостатического коллапса
	Гипотензивные средства	Уменьшение гипотензивного эффекта
	Вазопрессорные амины	Повышение прессорных действий под влиянием трициклических антидепрессантов
	Наркотические анальгетики	Потенцирование фенамином эффекта анальгетиков
	Гуанетидин и метилдопа	Уменьшение гипотензивного эффекта
Наркотические анальгетики	Налорфин, левоморфин, налоксон	Устранение действия опиатов, угнетения дыхания
	Дроперидол	Потенцирование действия дроперидола под влиянием фентанила

сированию ишемических повреждений мозговой ткани. Такие осложнения описаны для папаверина, но-шпы, никотиновой кислоты и ее производных. Поэтому для коррекции церебральных сосудистых расстройств желательно применять избирательные вазоактивные препараты, в терапевтических дозах не влияющие на показатели центральной гемодинамики.

Определенное место в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения занимают изменения физико-химических свойств

крови, повышение функциональной активности ее форменных элементов, что ведет к замедлению кровотока, расстройству микроциркуляции, изменению метаболизма. Многие клинические проявления церебральной сосудистой недостаточности (симптомы церебрастении, экстрапирамидные расстройства, изменения психики) обусловлены нарушением баланса нейромедиаторов в ЦНС. В связи с этим средствами выбора для лечения расстройств мозгового кровообращения являются препараты, влияющие на различные

Таблица 20.9

Фармакологические эффекты основных лекарственных средств, применяемых для лечения расстройств мозгового кровообращения

Препарат	Фармакологический эффект				
	Вазодилатация	Метаболическое действие	Влияние на агрегацию тромбоцитов	Влияние на нейромедиаторные процессы	Влияние на реологию крови
Дигидроэрготоксин	+	+	–	+	–
Ницерголин	+	+	+	+	–
Производные никотиновой кислоты	+	+	–	–	–
Папаверин	+	–	–	–	–
Винкамин	+	+	±	–	–
Винпоцетин	+	+	±	–	–
Циннаризин	+	–	±	–	–
Флунаризин	+	–	±	–	–
Нимодипин	+	–	±	–	–
Пентоксифиллин	–	–	+	–	–
Пирацетам	–	+	+	–	+

Примечание: «+» — наличие эффекта; «–» — отсутствие эффекта; «±» — слабый эффект.

звенья патогенеза дисциркуляторных нарушений (табл. 20.9).

20.6.1. Препараты для лечения недостаточности мозгового кровообращения

Производные алкалоидов спорыньи. Механизм действия производных алкалоидов спорыньи связан с подавлением возбудимости центральных вазомоторных центров, блокадой периферических α -адренорецепторов, прямым влиянием на гладкую мускулатуру сосудов за счет ингибирования фосфодиэстеразы, с уменьшением обратного захвата катехоламинов в ЦНС. Дигидрированные алкалоиды спорыньи обладают сродством к дофаминовым и серотониновым рецепторам ЦНС; увеличивают потребление кислорода и глюкозы, биосинтез белков в мозге, нормализуют баланс нейромедиаторов. Препараты оказывают вазодилатирующее действие, увеличивают мозговой кровоток, уменьшают агрегацию тромбоцитов, улучшают метаболизм, оказывают антидепрессивное влияние.

Производные алкалоидов спорыньи уменьшают клинические проявления недостаточности мозгового кровообращения: головную боль, шум в ушах, головокружение, расстройство по-

знавательных функций, снижение интеллекта, эмоциональную лабильность, бессонницу, нарушение памяти и трудоспособности, депрессию, тревогу.

Дигидроэрготоксин (гидерин) применяется преимущественно в геронтологической практике. Эффективен при лечении старческого слабоумия на фоне церебральной сосудистой недостаточности. Практически не влияет на уровень системного мозгового кровотока. У больных с нормальными цифрами АД препарат не вызывает его снижения. У гипертоников отмечается понижение АД. Препарат плохо всасывается при приеме внутрь (20–25 % принятой дозы). Фармакокинетические показатели слабо коррелируют с клинической эффективностью. Это связано с тем, что дигидроэрготоксин содержит 4 производных алкалоидов спорыньи (дигидроэргокорнин, дигидроэргокристин, дигидро- α -эргокриптин, дигидно- β -эргокриптин), каждый из которых имеет свои фармакокинетические параметры. Суточная доза составляет 1,5–6 мг. Переносимость препарата хорошая. Основное побочное действие — синусовая брадикардия.

Ницерголин (сермион) — при приеме внутрь препарат быстро, почти полностью всасывается. Метаболизируется в кишечнике до люмилизер-

гола, который в печени превращается в диметиллюмилизергол. Первый метаболит быстро выводится. Его концентрация уменьшается на 50 % за 2–4 ч. Элиминация второго метаболита более медленная. $T_{1/2}$ равен 10–12 ч, 70 % препарата выводятся с мочой, 20 % — через ЖКТ. Ницерголин и его метаболиты проникают через ГЭБ.

Ницерголин улучшает как мозговой, так и периферический кровоток. Клинически значимых изменений системного АД и ЧСС не наблюдается. На фоне курсового приема препарата отмечается тенденция к снижению сердечного выброса. Это объясняется уменьшением венозного возврата в результате блокады α -адренорецепторов сосудистой стенки, в том числе и венозной. Антиагрегационный эффект препарата также в основном связан с α -адренолитической активностью. При сравнительной оценке клинической эффективности ницерголин в несколько раз превосходит дигидроэрготоксин. Регресс общемозговой симптоматики происходит быстрее у молодых пациентов с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения, чем у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Уменьшения очаговых симптомов на фоне лечения не отмечается. Наиболее эффективно парентеральное введение с последующим приемом внутрь в течение 8–10 нед. Доза составляет 4–8 мг/сут для парентерального введения и 30–60 мг/сут внутрь спустя длительное время после приема пищи. В некоторых случаях, особенно при внутривенном введении препарата, отмечается артериальная гипотензия, головокружение, ощущение жара, покраснение кожных покровов. Возможна боль в эпигастральной области, сонливость или бессонница.

Производные малого барвинка. Механизм действия связан с ингибированием фосфодиэстеразы, увеличением содержания в тканях цАМФ. Винкамин и винпоцетин способны повышать уровень катехоламинов в ЦНС. Они сочетают в себе сосудистое и метаболическое действие, влияют на агрегацию тромбоцитов, способствуют нормализации венозного оттока на фоне снижения сопротивления мозговых сосудов. Мозговой кровоток увеличивается преимущественно в ишемизированных областях.

В результате лечения ускоряется регресс общемозговой и очаговой симптоматики, улучшается память, внимание, интеллектуальная продуктивность. Применение препаратов позволяет снизить дозы антигипертензивных средств.

Винкамин (девинкан) относится к производным индола (метилловый эфир винкаминовой кислоты). Оказывает небольшое гипотензивное и седативное действие. Доза препарата составляет 10–60 мг/сут. Курс лечения — до 2 мес. Парентеральное введение применяют только в условиях стационара (1 мл 0,5% раствора внутримышечно). Эффект достигается при концентрации препарата в плазме 500–1000 нг/мл.

Винпоцетин (кавинтон) — этиловый эфир аповинкаминовой кислоты. Улучшает мозговое кровообращение, активизирует метаболические процессы в ЦНС. В пожилом и старческом возрасте чувствительность мозговых сосудов к релаксирующему действию кавинтона возрастает, что обусловлено повышением чувствительности к нему системы аденилатциклаза–цАМФ. Это, в свою очередь, приводит к снижению содержания кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов и расслаблению миофибрилл. У винкамина выражено антигипертензивное действие.

Кавинтон назначают по 5 мг 3 раза в день в течение 2 мес. Препарат можно применять внутривенно капельно по 2 мл 0,5% раствора в 50–100 мл изотонического раствора натрия хлорида. Внутривенно препарат нельзя вводить больным с кардиальной патологией из-за опасности развития аритмии вплоть до фибрилляции желудочков. При парентеральном введении возможны головокружения, чувство жара, покраснения лица, тромбофлебит в месте введения. Побочных действий при использовании препарата внутрь не отмечается.

Антагонисты кальция (циннаризин, флунаризин, нимодипин). Использование препаратов из группы блокаторов кальциевых каналов может оказать благоприятное воздействие при ишемических процессах в головном мозге. Уменьшая поступление ионов Ca^{2+} в клетки, они регулируют сосудистый тонус, предупреждают патологическую вазоконстрикцию (синдром вторичной постишемической гипоперфу-

зии), увеличивают суммарный и регионарный мозговой кровоток, причем оказывают избирательное действие на спазмированные сосуды и не вызывают синдрома обкрадывания, снижают реактивность форменных элементов крови, оказывают защитное противоишемическое действие.

При лечении хронических цереброваскулярных расстройств наблюдается уменьшение общемозговых проявлений, изменений психики. Регресса рассеянной органической симптоматики обычно не происходит.

Для лечения сосудистой патологии головного мозга используются блокаторы медленных кальциевых каналов, оказывающие избирательное действие на церебральные сосуды и не вызывающие клинически значимых изменений системного АД. Это блокаторы Ca^{2+} группы В по Флекенштейну — циннаризин (стугерон) и флунаризин, из группы А — нимодипин.

Циннаризин и *флунаризин* относятся к производным пиперазина. Они обладают антигистаминной, антиаритмической, противосудорожной активностью, антивазоконстрикторным и противоишемическим свойствами, снижают возбудимость вестибулярного аппарата. Применяются для лечения периферических и церебральных сосудистых расстройств, вестибулярных нарушений, профилактики приступов мигрени. Препараты обычно хорошо переносятся. В некоторых случаях возможны побочные действия: сухость во рту, сонливость, желудочно-кишечные расстройства, головокружения. При использовании больших доз препаратов могут развиваться экстрапирамидные расстройства, ухудшение состояния у больных с синдромом паркинсонизма. Курс лечения составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Циннаризин назначают в дозе от 50 до 150 мг/сут. $T_{1/2}$ колеблется от 3 до 24 ч.

Флунаризин более липофилен, легче накапливается в ЦНС. Препарат на 90% связывается с белками. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2–4 ч. $T_{1/2}$ составляет 14–19 сут. При курсовом лечении постоянная терапевтическая концентрация в плазме поддерживается только после 5–6 нед. терапии. Назначают по 10 мг/сут, обычно однократно.

Нимодипин (нимотоп) — производный 1,4-дигидропиридина, характеризуется избирательным действием на сосуды головного мозга, обладает выраженными противоишемическими, антивазоконстрикторными свойствами. Ингибирует спазм сосудов, индуцированный серотонином, катехоламинами, гистамином, тромбоксаном. Препарат увеличивает мозговой кровоток, преимущественно в зоне гипоперфузии, оказывает защитное действие на нервные клетки при ишемии. Обладая большей липофильностью, легче проникает через ГЭБ, чем другие производные дигидропиридина. Не вызывает изменений внутричерепного давления и отека мозговой ткани, поэтому его можно использовать как в острый период инсульта, так и для лечения хронической недостаточности мозгового кровообращения. При приеме внутрь 60 мг нимодипина максимальная концентрация в плазме достигается через 0,4–1,3 ч. Элиминация двухфазовая, $T_{1/2}$ равен 0,6 и 5,6 ч. Биодоступность препарата составляет 12%. Большая часть принятой дозы (90%) метаболизируется при первичном прохождении через печень, выводится в основном с желчью (до 78%). При постоянной внутривенной инфузии средний уровень концентрации в плазме 36–72 мкг/л, на фоне лечения таблетированной формой — 17 и 24 мкг/л (с максимальным содержанием через 1 ч после приема очередной дозы). Побочные действия минимальны. Может наблюдаться покраснение лица, чувство жара, головная боль.

Церебральной сосудистой селективностью обладают также амлодипин и исрадипин.

Метилксантины. Механизм их действия связан с конкурентным ингибированием аденозина, ингибированием фосфодиэстеразы, увеличением цАМФ в клетке. В связи с этим препараты обладают спазмолитическим свойством, тормозят агрегацию тромбоцитов, увеличивают деформируемость эритроцитов, снижают вязкость крови, увеличивают фибринолитическую активность плазмы. Положительное влияние на мозговое кровообращение объясняется перераспределением кровотока в пользу ишемизированных областей за счет сужения мозговых сосудов (прямой антагонизм с аденозином) и уменьшения церебрального кровотока в неповрежденных зонах.

Поэтому оправдано применение препаратов при остром нарушении мозгового кровообращения.

Пентоксифиллин (трентал) — активное гемореологическое средство. Быстро всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1,05 ч и сохраняется до 1,8 ч после назначения 400 мг препарата однократно. Выводится почками. $T_{1/2}$ 0,8–3,4 ч. Применяется по 400 мг 3 раза в сутки. Клинический эффект отмечается через 2–4 нед. терапии, но минимальный курс лечения должен составлять не менее 8 нед. Для внутривенного введения используется в дозе 200–1200 мг/сут.

Трентал применяют при нарушениях периферического и мозгового кровообращения. Побочные действия связаны с вазоактивным действием препарата. Возможны головная боль, головокружение, покраснение лица, понижение АД (при парентеральном введении), редко — аритмии.

20.6.2. Ноотропные препараты (препараты нейрометаболического действия, церебропротекторы)

К этой группе ЛС относятся препараты нейрометаболического действия, способные усиливать биоэнергетику нервной клетки и защищать мозг от воздействия гипоксии. Эти свойства стимулируют обменные процессы, усиливают мозговой кровоток и потребление мозгом кислорода, облегчают передачу нервных импульсов. Кроме того, ноотропил (пирацетам) воздействует на интегративные функции головного мозга, улучшает межполушарные связи и положительно влияет на неокортикальные образования.

Ноотропы — нейрометаболические стимуляторы, оказывают антигипоксическое, стимулирующее нейрометаболизм действие. Это проявляется в усилении энергетических процессов в мозге, улучшении мышления, внимания, памяти, речи, способности к обучению. В связи с этим основным показанием к назначению нейрометаболических стимуляторов является резидуальная церебрально-органическая недостаточность. Ноотропы применяются при различных заболеваниях, но именно при органическом поражении головного мозга они действуют патогенетически.

К ноотропным препаратам относятся: пирацетам (ноотропил), аминалон, натрия оксигубират, фенибут, баклофен (лиоресал), пантогам, пиридитол (энцефабол), ацефен.

Пирацетам (ноотропил) — является ГАМК-ергическим веществом, препаратом коркового действия. Он активизирует окислительно-восстановительные процессы, повышает устойчивость к гипоксии, улучшает мозговой кровоток и усиливает синтез РНК в нейронах. Пирацетам улучшает межполушарные связи и синаптическую проводимость в неокортикальных структурах. Препарат восстанавливает и стабилизирует церебральные функции, особенно сознание, память и речь, повышает умственную работоспособность. Пирацетам оказывает мягкое психостимулирующее действие.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Хорошо всасывается из ЖКТ. Проникает через ГЭБ, накапливается в мозговой ткани, во внутренних органах. Биотрансформация низкая. Выводится с мочой.

П о к а з а н и я. Острый ишемический инсульт, желательна в первые 12 ч от его возникновения. Различные состояния, развившиеся на фоне органической и функциональной церебральной недостаточности, особенно с участием гипоксии: последствия перинатальной энцефалопатии (в результате внутриутробной инфекции, гипоксии, родовой травмы), дизонтогенеза, черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, а также ликвородинамические нарушения при гидроцефальном, гипертензионном синдроме, задержка умственного развития, детский церебральный паралич. Пирацетам применяется в составе комплексной терапии при неврозоподобном синдроме резидуально-органического генеза, неврастении, энцефалопатических и астенических проявлений у больных с соматической патологией, а также при мигрени, головокружении, головной боли, энурезе. При сочетании с нейролептиками уменьшает опасность возникновения экстрапирамидных нарушений. Пирацетам применяют при острых церебральных нарушениях (отек мозга, менингоэнцефалит, инсульт).

П р и м е н е н и е. При терапии острого инсульта внутривенно вводят 12 г препарата, а затем 12 г/сут внутривенно и внутрь, после ликвидации острых явлений — 4,8 г/сут внутрь. Дока-

зана эффективность использования высоких доз пираретама при инсульте у $\frac{2}{3}$ больных.

Применение пираретама у больных с цереброваскулярной недостаточностью уменьшает явления церебрастении, повышает интеллектуальную активность, улучшает настроение, память, уменьшает общемозговую симптоматику, ускоряет восстановление нарушенных функций при инсульте. Суточная доза составляет 1,2–3,2 г. Терапевтический эффект отмечается через 2–3 нед. лечения. Курс лечения может продолжаться до нескольких месяцев.

Побочные действия. На фоне терапии пираретамом возможны повышенная раздражительность, нарушения сна.

Гамма-аминомасляная кислота (аминалон, гаммалон) является синтетическим аналогом ГАМК — нейромедиатора, участвующего в процессах торможения в ЦНС. Аминалон улучшает мозговое кровообращение, ослабляет вестибулярные расстройства, усиливает энергетические процессы.

Показания. Церебральная патология, обусловленная нарушением мозгового кровообращения: перинатальная энцефалопатия, умственная отсталость, церебрастенические и энцефалопатические проявления.

Применение. Назначают внутрь до еды 0,5–3 г/сут (в 3 приема). Курс лечения составляет 2 нед. — 6 мес. Новорожденным назначают с 3–4 нед. жизни 1% раствор аминалона по 1 чайной ложке 3–4 раза в день в течение 6–8 нед.

Побочные действия встречаются редко. Отмечается тошнота, рвота, чувство жара, нарушение сна.

Пантогам — кальциевая соль D-гомопантотеновой кислоты. Он улучшает обменные процессы, повышает устойчивость мозга к гипоксии, активирует умственную деятельность, работоспособность, тормозит повышенную возбудимость. Пантогам оказывает умеренное седативное и мягкое психостимулирующее действие.

Показания. Органическая церебральная недостаточность (астенические, астеноипохондрические, неврозоподобные расстройства), гиперкинезы различного происхождения (в том числе и после приема нейролептиков), паркинсонизм, а также заикание, задержка развития речи, олигофрении, эпилепсии (малые и джексоновские припадки).

Применение. Назначают внутрь после еды по 0,25–0,5 г 4–6 раз в день в течение 3 мес. Курс лечения можно повторить через 3–6 мес.

Побочные действия. Редко наблюдаются аллергические реакции: кожная сыпь, ринит, конъюнктивит. Пантогам нельзя сочетать с барбитуратами.

Пиритинол (энцефабол, пиридитол) синтезирован на основе пиридоксина, может быть антагонистом витамина B₆. Активирует энергетический обмен головного мозга, усиливает активность лимбической системы. Пиритинол оказывает седативное и антидепрессивное действие, снижает двигательную активность. Потенцирует действие барбитуратов, фенамина, противоэпилептических средств. Его опасно назначать со средствами, угнетающими ЦНС, с нейротропными препаратами (тормозит биотрансформацию в печени других лекарств).

Показания. Астенодепрессивные, астеноапатические состояния, неглубокие депрессии органического происхождения, церебрастения, задержка психического развития.

Противопоказания. Психомоторное возбуждение, судороги, эпилепсия.

Применение. Назначают внутрь после еды в первой половине дня по 0,025–0,1 г 2–3 раза в день в течение 6–8 мес.

Побочные действия. Препарат малотоксичен. При длительном применении возможны бессонница, возбудимость, тошнота, раздражительность, головная боль.

Фенибут является производным ГАМК и фенилэтиламина. Обладает транквилизирующей активностью: уменьшает напряженность, тревогу, страх, улучшает сон; усиливает действие снотворных, нейролептиков, средств для наркоза. Хорошо проникает через ГЭБ.

Показания. Используется как транквилизатор при неврозах (неврастения, невроз навязчивых состояний, энурез, заикание) и психопатических состояниях, как успокаивающее средство перед хирургическим вмешательством.

Применение. Назначают внутрь до еды 3 раза в день. Разовая доза для детей до 8 лет 0,05–0,1 г, 8–14 лет — 0,2–0,3 г. Курс лечения 4–6 нед.

Побочные действия: сонливость (при передозировке или в начале лечения).

Натрия оксибитурат — натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК).

ГОМК легко проникает через ГЭБ и оказывает седативное и противосудорожное действие.

Показания: судороги, плохой сон, раздражительность; средство для вводного и базисного наркоза.

Применение. В качестве противосудорожного средства вводят 100–150 мг/кг массы внутривенно медленно (1–2 мл в минуту). При назначении других противосудорожных средств дозу ГОМК снижают до 50–75 мг/кг.

Побочные действия. При быстром внутривенном введении может быть двигательное возбуждение, рвота. При продолжительном приеме ГОМК развивается гипокалиемия.

Церебролизин — гидролизат мозгового вещества, содержащий 18 аминокислот, способствует улучшению метаболических процессов в мозговой ткани. Применяют при различных заболеваниях ЦНС, сопровождающихся нарушением ее функций. Вводят внутримышечно по 1–2 мл через 1–3 дня. Курс лечения — 20–40 инъекций.

Актовегин (Actovegin) — депротеинизированный гемодиализат телячьей крови, подвергшийся многократной ультрафильтрации (содержит соединения с молекулярной массой менее 5000 Да). Препарат состоит из более чем, 90 компонентов, среди которых 30% приходится на органические соединения, в том числе аминокислоты, пептиды, нуклеозиды, продукты обмена жиров и углеводов, жирные кислоты, липиды и олигосахариды. Наряду с этим в состав Актовегина входят микроэлементы и неорганические электролиты. Препарат способствует транспорту и утилизации глюкозы и кислорода тканями, увеличивает концентрации АТФ, АДФ, фосфокреатина, а также аминокислот — глутамата, аспартата и ГАМК.

В плацебо-контролируемых исследованиях показана эффективность Актовегина при хронической церебральной недостаточности, болезни Альцгеймера, диабетической полиневропатии, периферической артериальной недостаточности, репарации трофических нарушений при артериальной и венозной недостаточности, а также синдроме диабетической стопы.

Показания: ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, гипоксическая энцефалопатия, диабетическая невропатия и другие не-

врологические осложнения сахарного диабета, заболевания периферических сосудов, периферические трофические нарушения.

Противопоказания: гиперчувствительность, с осторожностью проводятся инфузии при сердечной недостаточности.

Побочное действие: аллергические реакции.

Форма выпуска: флаконы по 250 мл (4 мг/мл и 8 мг/мл) в 0,9% растворе натрия хлорида, флаконы по 250 мл 4 мг/мл в растворе декстрозы, ампулы по 2 мл (80 мг), 5 мл (200 мг), 10 мл (400 мг), таблетки, покрытые оболочкой по 200 мг (№50).

Применение: в/в капельно 250 мл (4 мг/мл, 8 мг/мл) 1–2 раза в сутки, в/м 160–200 мг, внутрь 200–400 мг 3 раза в день. Дозы и длительность лечения определяется в каждом конкретном клиническом случае индивидуально.

В комплексной терапии больных с нарушениями мозгового кровообращения применяются также антитромботические, гиполипидемические средства, гипотензивные и диуретические препараты, транквилизаторы и антидепрессанты (см. соответствующие разделы).

20.7. ТЕРАПИЯ ДЕМЕНЦИЙ

Наиболее частыми причинами деменции у пожилых являются болезнь Альцгеймера и цереброваскулярная недостаточность.

Терапия деменции привлекает большое внимание клиницистов и экспериментаторов, однако успехи их в этой области выглядят весьма скромными.

При сосудистой деменции считается обоснованным применение антиагрегантов, учитывая снижение риска развития острого нарушения мозгового кровообращения и положительное влияние препаратов на когнитивные функции.

Применение *астирин* в малых дозах для профилактики острых нарушений мозгового кровообращения благоприятно влияет на поведение больных с сосудистой деменцией.

Трентал (пентоксифилин) по 0,4 г 3 раза в день в течение более полугода замедлял прогрессирование деменции у больных с сосудистыми нарушениями, но не влиял на первично-дегенеративную деменцию.

Психостимуляторы благоприятно влияли на апатию, недостаточную мотивацию, депрессию, но не меняли когнитивную функцию у больных с любой формой деменции.

Препараты метаболического действия группы пираретама влияют на метаболизм нейронов.

В клинических испытаниях отмечено увеличение церебрального кровотока и метаболизма глюкозы в ткани мозга под влиянием пираретама. Показано также благоприятное действие пираретама (в дозе до 4,8 г/сут) и его сочетания с лецитином или фосфатидилхолином на функцию памяти и результаты ряда других тестов.

Гидергин (эрголоид мезилат) благоприятно влияет на некоторые показатели метаболизма нейронов и активность нейротрансмиттеров и является единственным препаратом метаболического действия, рекомендованным в США для лечения болезни Альцгеймера.

В нашей стране широкий опыт его применения отсутствует.

Следует сказать, что при проведении множества контролируемых испытаний пираретама и других метаболических средств было обнаружено их благоприятное влияние на ряд показателей когнитивной функции, настроение и т. д., однако достоверных отличий от плацебо в их влиянии на прогрессирование деменции не получено.

Установлено, что тяжесть деменции при болезни Альцгеймера коррелирует с уменьшением содержания ацетилхолина и количества пресинаптических холинорецепторов головного мозга.

Полагают, что предшественники ацетилхолина при деменции повышают активность ферментов, синтезирующих холин в головном мозге. Наиболее часто применяли близкий к холину препарат *лецитин* (фосфатидилхолин). Проведено большое количество испытаний лецитина при болезни Альцгеймера. Продемонстрировано достоверное увеличение показателей памяти у 50 % пациентов с болезнью Альцгеймера, получавших лецитин по 70 г/сут в течение 2–8 дней. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что лецитин при болезни Альцгеймера малоэффективен.

Проявляется интерес к действию ингибиторов холинэстеразы *тетрааминокридина* (такрина) и его аналога амиридина.

Считают, что такрин действует не на собственно память, а на восприятие, внимание и адекватность выполнения когнитивных заданий. Существенный его недостаток — гепатотоксичность.

У пациентов с болезнью Альцгеймера при лечении амиридином (20–80 мг/сут в течение 14 мес.) улучшились такие параметры, как ориентирование на месте и во времени, память на ближайшие и отдаленные события; другие показатели не изменились (в контрольной группе наблюдалось ухудшение по всем параметрам).

В целом применение холиномиметиков, в первую очередь ингибиторов холинэстеразы, при болезни Альцгеймера патогенетически обосновано и, по данным многих авторов, оказывает положительное влияние на показатели выполнения психометрических тестов.

Ингибиторы MAO, в частности селективный ингибитор MAO-B *L-депренил* (10 мг/сут в течение 3 мес.), оказывали эффект при болезни Альцгеймера на показатели памяти, поведенческие нарушения (апатия, депрессия), хотя есть мнение, что они не воздействуют решительным образом на когнитивные нарушения.

Определенные надежды возлагаются на эффект антагониста кальция нимодипина на высшие мозговые функции, а также пептидергических ноотропных препаратов (церебролизин).

Церебролизин производится из белка головного мозга животных путем его ферментативного гидролиза. В экспериментах церебролизин снижал чувствительность нейронов к ишемии и гипоксии, усиливал синтез белка, благоприятно воздействовал на энергетические процессы в нервных клетках, обладал нейротрофической активностью.

Церебролизин (внутривенно в дозе 10–30 мл/сут в течение нескольких недель) может улучшить когнитивные функции при первично-дегенеративной и сосудистой деменции.

Однако, несмотря на значительное расширение знаний о патоморфологии и нейрохимии заболеваний, приводящих к нарушению высших мозговых функций у пожилых, проблема лечения когнитивных нарушений требует дальнейших исследований, так как существенный устойчивый эффект изученных препаратов не был доказан.

Анестезия — утрата чувствительности, применяется в общей медицинской практике, обеспечивая оптимальные условия для проведения объемных и малоинвазивных операционных вмешательств, диагностических манипуляций, а также купирования болевого синдрома, сопровождающего патологический процесс или в послеоперационном периоде. Современная медикаментозная анестезия включает также ЛС, вызывающие аналгезию, сон, расслабление мышц и снижение рефлексов. Лекарственные средства для анестезии называются анестетиками и делятся на препараты для общей и местной анестезии. Анестетики для общей анестезии вызывают утрату чувствительности всех видов, а также приводят к обратимой потере сознания. Местноанестезирующие средства в основном устраняют только болевую чувствительность в ограниченной зоне.

21.1. МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Под *местной анестезией* понимается обезболивание в определенной ограниченной зоне без выключения сознания больного. *Местные анестетики* — лекарственные препараты, обратимо

блокирующие генерацию и проведение болевого импульса по нервным волокнам.

Классификация. По химической структуре местные анестетики делятся на две группы, различающиеся по фармакокинетическим характеристикам: группа сложных эфиров парааминобензойной кислоты (ПАБК) и группа амидов (табл. 21.1). В зависимости от фармакокинетических особенностей и концентраций растворов местные анестетики могут применяться для разных видов анестезии, например:

- терминальная (поверхностная) анестезия (бензокаин, тетракаин, лидокаин, тримекаин, пиромекаин);
- проводниковая анестезия: прокаин, лидокаин и тримекаин;
- инфильтрационная анестезия: прокаин, лидокаин и тримекаин;
- спинномозговая анестезия: мепивакаин, бупивакаин, прокаин, лидокаин, ропивакаин.

Фармакодинамика. Местные анестетики предупреждают генерацию и проведение нервных импульсов. Их основная точка приложения — мембрана нервных клеток. Местные анестетики уменьшают проницаемость клеточной мембраны для ионов Na^+ , блокируя открытие

натриевых каналов, вытесняют ионы Ca^{2+} из их связи с рецепторами и тем самым препятствуют деполяризации мембраны.

Таблица 21.1

Классификация местных анестетиков по химической структуре

Сложные эфиры ПАБК	Амиды
Кокаин	Лидокаин (ксилокаин)
Прокаин (новокаин)	Тримекаин (мезокаин)
Хлорпрокаин (несакаин)	Мепивакаин (скандонест, мепивастезин)
Тетракаин (дикаин)	Прилокаин (цитанест)
Бензокаин (анестезин)	Этидокаин (дуранест)
	Бупивакаин (маркаин)
	Артикаин (ультракаин)
	Ропивакаин (наропин)

Действие местных анестетиков на различные типы нервных волокон неодинаково. Как правило, мелкие нервные волокна более чувствительны к действию анестетиков, чем крупные. При этом немиелинизированные волокна легче блокируются, чем миелинизированные.

Анестетики могут присутствовать в растворах в ионизированном и неионизированном состоянии. Неионизированные формы гораздо легче проходят через мембрану нервных клеток, тогда как ионизированные формы связываются с рецепторами. Их соотношение определяется такими параметрами, как pKa (диссоциации) местного анестетика, pH раствора и pH в месте инъекции.

Основные терапевтические эффекты

Влияние на чувствительные и двигательные функции. Болевая чувствительность подавляется нервной, что объясняется более выраженным действием местных анестетиков на тонкие нервные волокна, имеющие более высокую частоту импульсации и сравнительно более длительный потенциал действия. С увеличением концентрации блокируются и другие виды чувствительности, а потом и двигательные функции. Миелинизированные волокна, идущие от тактильных рецепторов, устойчивы к действию местных анестетиков, этим объясняется сохранение тактильной чувствительности и ощущение давления на ткани во время операции, несмотря на адекватное обезболивание. При проводниковой анестезии указанная последовательность блокады функций меняется: двигательная блокада наступает

раньше, чем чувствительная, поскольку в крупных нервах двигательные волокна расположены по периферии и первыми контактируют с введенным в окружающие ткани препаратом.

Релаксация гладкой и поперечнополосатой мускулатуры при использовании высоких доз местных анестетиков развивается в связи со снижением концентрации внутриклеточного кальция. Восстановление сократимости происходит в течение 30 дней.

Слабая нервно-мышечная блокада, вызываемая местными анестетиками, большого клинического значения не имеет.

Небольшим **вазодилатирующим свойством** обладают практически все местные анестетики (уже в терапевтических дозах). Этот эффект ослабляет местную анестезию. Исключение составляет кокаин, оказывающий вазоконстрикторное действие.

Антибактериальная активность тетракаина, прокаина и лидокаина, доказанная *in vitro*, имеет клиническое значение лишь при взятии материала для бактериологических исследований, при которых возможны ложноотрицательные результаты.

Влияние на дыхательную систему. Местные анестетики не угнетают дыхания, но потенцируют депрессорный эффект наркотических анальгетиков. При попадании местных анестетиков на слизистую оболочку дыхательных путей угнетаются ларингеальный и кашлевой рефлекс. При этом расслабляется гладкая мускулатура бронхов и усиливается бронхиальная секреция.

Антиаритмическое действие развивается в результате блокады «быстрых» натриевых каналов проводящей системы сердца. Процессы образования и проведения импульса в клетках миокарда протекают так же, как и в нервах, поэтому местные анестетики оказывают сходное действие и на кардиомиоциты. Некоторые из них, например лидокаин в концентрациях, ниже требуемых для анестезии, обладают противоритмическим действием, но все они в высоких концентрациях, достижимых при анестезии, могут спровоцировать развитие аритмий.

Фармакокинетика. Основные фармакокинетические параметры местных анестетиков приведены в табл. 21.2.

Таблица 21.2

Основные фармакокинетические параметры местных анестетиков

Препарат	Эквивалентная концентрация	pKa	Начало действия	Продолжительность действия
Лидокаин	1	7,9	Быстрое	Средняя
Бупивакаин	0,25	8,1	Медленное	Длительная
Мепивакаин	1	7,6	Быстрое	Средняя
Ропивакаин	0,25	8,1	Медленное	Длительная
Этидокаин	0,5	7,7	Быстрое	Длительная
Прилокаин	1	7,9	Быстрое	Средняя
Артикаин	1	7,8	Быстрое	Среднее
Кокаин	1	НД*	Медленное	НД
Прокаин	2	8,9	Быстрое (инфильтрирующее)	Средняя
Тетракаин	0,25	8,5	Быстрое	Длительная
Хлорпрокаин	1	8,7	Быстрое	Короткая

* НД — нет данных.

Абсорбция. Степень всасывания местных анестетиков зависит от вида препарата и концентрации его в растворе. Хорошо абсорбирующиеся средства (бензокаин, тетракаин, лидокаин) применяются для поверхностной анестезии. При аппликации на слизистые оболочки или раневую поверхность быстро всасываются и достигают в плазме концентраций, близких к достигаемому уровню при инъекционной анестезии. После инъекции максимальная концентрация местных анестетиков в крови обычно достигается через 10–25 мин.

Местные анестетики являются слабыми основаниями с pKa между 7,5 и 8,9.

Для снижения абсорбции местных анестетиков используют вазоконстрикторы эpineфрин (адреналин) и норэpineфрин (норадреналин), уменьшающие кровоток в зоне введения препарата (табл. 21.3).

Таблица 21.3

Влияние вазоконстриктора на длительность действия некоторых местных анестетиков

Препарат	Длительность анестезии, мин	
	Без вазоконстриктора	С вазоконстриктором
Прокаин	15–30	30–40
Лидокаин	30–60	120–130
Мепивакаин	45–90	120–360
Артикаин	60	180
Бупивакаин	120–240	180–240

В стоматологии используются различные концентрации эpineфрина — от 1/25 000 до 1/300 000; наиболее часто применяемые разведения — 1/50 000–1/80 000–1/100 000. Общая доза эpineфрина не должна превышать 0,2–0,25 мг, а норэpineфрина — 0,25–0,34 мг. При сопутствующей патологии, увеличивающей вероятность развития осложнений, рекомендуются минимальные концентрации эpineфрина — 1/200 000.

При использовании вазоконстриктора возможно развитие его нежелательных действий: беспокойство, тремор, похолодание конечностей, тахикардия, артериальная гипертензия, головная боль; при высоких дозах или внутрисосудистом введении — сердечные аритмии, отек легких, судороги, кровоизлияния в мозг; существует опасность развития ишемии тканей и ишемических некрозов.

Использование вазоконстрикторов противопоказано при:

- декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний;
- инфаркте миокарда — в последние 6 мес.;
- артериальной гипертензии тяжелой степени;
- сахарном диабете;
- гипертиреозе;
- судорожном синдроме в анамнезе;
- терапии антидепрессантами, ГКС, β-блокаторами.

Связь с белками плазмы у амидных препаратов составляет 55–95%. Прокаин связывается

лишь на 6% и действует кратковременно. Повышение содержания белков в плазме крови у онкологических больных, при хирургических вмешательствах, травме, инфаркте миокарда, курении, уремии снижает риск развития нежелательных эффектов местных анестетиков. Гипопротеинемия, например, при заболеваниях печени, у новорожденных повышает риск развития системных нежелательных эффектов.

Распределение. Поскольку местные анестетики из группы эфиров имеют короткий $T_{1/2}$, их распределение в тканях организма мало изучено.

Амиды быстро распределяются с накоплением в тканях с хорошей перфузией (головной мозг, сердце, почки, печень), а затем медленно в мышцы и жировую ткань.

Метаболизм и элиминация. Эфиры подвергаются гидролизу в крови псевдохолинэстеразой и имеют короткий $T_{1/2}$ (прокаин — менее 1 мин).

Амиды гидролизуются микросомными ферментами печени. Местные анестетики выводятся с мочой.

Побочные действия

Системные реакции. Системные нежелательные эффекты, за исключением аллергических реакций, являются следствием высокой плазменной концентрации при абсолютной или относительной передозировке, в частности при внутрисосудистом введении. Использование местных анестетиков в рекомендуемых дозах относительно безопасно. Наибольшая угроза развития нежелательных эффектов наблюдается в течение первых 30 мин после инъекции, когда достигается максимальная плазменная концентрация.

ЦНС: местные анестетики могут вызывать сонливость, головокружение, нарушения зрения и слуха, двигательное беспокойство, нистагм, мышечную дрожь, тонико-клонические судороги, угнетение ЦНС вплоть до коматозного состояния, остановки дыхания и смерти.

Гиперкапния и ацидоз повышают риск развития судорог.

Сердечно-сосудистая система: нежелательные реакции обусловлены как прямым влиянием на мембраны кардиомиоцитов, так и воздействи-

ем на вегетативные нервные волокна; возникают нарушения сердечного ритма и проводимости, снижение сократительной функции миокарда и гипотензия. Наибольшей кардиотоксичностью обладает бупивакаин. Факторами риска являются гипоксемия, гиперкапния, ацидоз, анемия, гипопротеинемия, гиповолемия, заболевания почек, печени.

Система крови: большие дозы прилокаина (> 10 мг/кг) при проводниковой анестезии могут вызывать метгемоглобинемию. При повышенной абсорбции бензокаина у детей и его передозировке возможно развитие метгемоглобинемии, проявляющейся цианозом и шоколадным цветом крови, нарушениями дыхания, головокружением. Лечение заключается в введении метиленового синего или аскорбиновой кислоты.

Аллергические реакции: чаще вызывают препараты из группы эфиров, в процессе их метаболизма образуются дериваты ПАБК, при этом наблюдается перекрестная реакция между различными средствами из группы эфиров, а также другими производными ПАБК. Амиды вызывают аллергические реакции реже, но у значительного числа лиц, особенно больных бронхиальной астмой, выявляется аллергия на бисульфит, добавляемый к местному анестетику с вазоконстриктором в карпулах. У больных, страдающих аллергией, также не следует использовать карпулы и ампулы, содержащие в качестве стабилизатора метилпарабен, напомирующий по химической структуре ПАБК.

Местные реакции

Вазодилатация и повышенная кровоточивость: в зависимости от области введения сосудорасширяющий эффект может быть достаточно значимым (риск кровотечения из богато васкуляризованной области).

Периферическая нейротоксичность: при длительном воздействии на нервное волокно концентрированных растворов анестетика возможна контактная и проводниковая токсичность, которая характеризуется изменением структуры нерва или другой ткани (помутнение роговицы).

Парестезии обычно связаны с самим вмешательством, редко вызываются местными анесте-

тиками при использовании концентрированных растворов.

Местные анестетики различаются как по анестезирующей активности, так и по выраженности и частоте нежелательных эффектов. Соотношение анестезирующей активности и токсичности можно представить в условных единицах, используя прокаин в качестве стандарта (табл. 21.4).

Таблица 21.4

Сравнение анестезирующей активности и токсичности местных анестетиков

Препарат	Активность	
	анестезирующая	токсическая
Прокаин	1	1
Тримекаин	3	1,5
Лидокаин	4	2
Мепивакаин	4	2
Артикаин	5	1,5
Бупивакаин	6	7

Наблюдение за больным во время проведения анестезии позволяет обнаружить признаки развития токсического действия (бледный цвет кожных покровов, мышечное подергивание, возбуждение, тахикардия) или аллергии (локальный отек, зуд, гиперемия).

Лекарственные взаимодействия. Применение местных анестетиков у пациентов, получающих β -адреноблокаторы (анаприлин), антиаритмические препараты (амиодарон), ингибиторы MAO, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства, повышает риск развития нежелательных эффектов. Риск аритмий возрастает при комбинированном применении бупивакаина (возможно, и других местных анестетиков) с галотаном.

Растворы местных анестетиков, содержащие вазоконстрикторы, нельзя применять у пациентов, получающих β -адреноблокаторы, нейролептики (дроперидол, галоперидол, хлорпромазин) и другие фенотиазины. Норэпинефрин (нор-адреналин) вызывает более мощную по сравнению с адреналином вазоконстрикцию, что может привести к некрозу и гангрене в месте инъекции (нельзя использовать при вмешательствах на пальцах кистей и стоп, кончике носа, половом члене, твердом нёбе).

При одновременном использовании с эфирными местными анестетиками снижается эффективность сульфаниламидных препаратов, так как продукт гидролиза местных анестетиков — ПАБК — вступает с ними в конкурентные отношения.

Антихолинэстеразные средства пролонгируют эффект местных анестетиков.

Эффект эфирной группы снижается в кислой среде очага воспаления.

Кокаин — представляет собой эфир бензойной кислоты, полученный из листьев южноамериканского растения (*Erythroxylon coca*). В связи с высокой токсичностью в настоящее время практически не применяется.

Побочные действия: толерантность, привыкание. Со стороны ЦНС — эйфория и дисфория с последующим угнетением. Кардиоваскулярный эффект — тахикардия, вазоконстрикция, гипертензия.

Прокаин (новокаин) — эфир диэтиламиноэтанола и ПАБК. Характеризуется слабым и непродолжительным действием.

Фармакокинетика. Хорошо абсорбируется при инфильтрационной анестезии, плохо проникает через слизистые оболочки, плохо растворим в жирах, быстро метаболизируется псевдохолинэстеразой. Связывается с белками на 6%.

Форма выпуска и дозы. Белый порошок горького вкуса, без запаха, хорошо растворим в воде и спирте. Используется для инфильтрационной (0,25% раствор 400–1000 мл/ч), проводниковой и эпидуральной (1–2% раствор до 200 мг) анестезии. Не применяется для терминальной анестезии.

Побочные действия. Минимально токсичен, не вызывает местного раздражения. При превышении дозы возможны головокружение, слабость, тошнота, учащение пульса, коллапс.

Взаимодействия. С адреналином снижается вазодилатирующий эффект прокаина; прокаин уменьшает антибактериальную активность сульфаниламидных препаратов, ампициллина, цефалоспоринов.

Тетракаин (аметокаин, дикаин) — сложный эфир парабутиламинобензойной кислоты. В 10 раз токсичнее прокаина.

Фармакокинетика. Эффект начинается через 5 мин и продолжается до 2–3 ч.

Применение. Для терминальной анестезии — 0,25–2% раствор (для анестезии полости рта). Аметокаин-гель 4% для терминальной анестезии. В офтальмологии — 0,1% раствор.

Не применяется у детей до 10 лет.

Форма выпуска. Белый кристаллический порошок, растворим в воде и спирте, глазные пленки, гель. Входит в состав мышьяковистой пасты, жидкостей для обезболивания твердых тканей зуба.

Леокаин — представляет собой дериват дикаина с более высокой активностью (в 2–2,5 раза).

Фармакокинетика. Эффект проявляется через 5–8 мин при проведении эндоскопических исследований (применяется в основном в урологии).

Форма выпуска. Раствор 0,3%.

Лидокаин (ксилокаин, лингокаин) — амидный дериват ацетанилида. В 2 раза токсичнее и в 4 раза эффективнее прокаина. Применяется для всех видов местной анестезии и системного антиаритмического эффекта.

Фармакокинетика. При внутривенном введении лидокаина эффект развивается через 5 мин. Максимальная концентрация в крови достигается через 10–20 мин. Быстро абсорбируется и метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ равен 1–3 ч. Эффект продолжается до 3–5 ч.

По продолжительности эффект лидокаина при совместном применении с адреналином равен пролонгированным бупивакаину и прилокаину. Проникает через ГЭБ.

Применение. Применяется для проводниковой, инфильтрационной, поверхностной анестезии слизистых оболочек, для электрофореза.

Используется как антиаритмический препарат для внутривенного введения.

Беременность и лактация. Лидокаин и его метаболит моноэтилглицинексилидин экскретируются с грудным молоком и содержатся в нем в очень низкой концентрации — менее 0,01 мг/кг/сут при введении 2 мл 1% раствора. Данная концентрация нетоксична, и кормление грудью может продолжаться. Плановые вмешательства с применением лидокаина предпочти-

тельнее выполнять во II и III триместрах беременности.

Режим дозирования. Максимальная доза лидокаина 200 мг. При одновременном применении адреналина доза может быть повышена до 500 мг.

Побочные действия. Обладает сосудорасширяющим свойством. Аллергия наблюдается редко. Комплекс и выраженность симптомов при токсическом эффекте лидокаина прямо коррелируют с уровнем концентрации его в сыворотке (табл. 21.5).

Таблица 21.5

Симптомы токсического действия лидокаина

Низкий уровень концентрации в сыворотке (1–5 мг/л)
Беспокойство
Болтливость
Жестикаляция
Звон в ушах и оцепенелость
Тошнота и рвота
Металлический вкус во рту
Диплопия
Средний уровень концентрации (5–8 мг/л)
Нистагм
Мышечное подергивание
Тремор
Высокий уровень концентрации (8–12 мг/л)
Судороги
Угнетение дыхания

Факторы риска повышения концентрации лидокаина в сыворотке могут быть физиологические и патологические (табл. 21.6).

Таблица 21.6

Факторы риска повышения концентрации лидокаина в крови

Физиологические	Пожилой возраст
	Дети
Патологические	Сердечная недостаточность
	Почечная недостаточность
	Хронические заболевания печени

Взаимодействие. Незначительное снижение концентрации лидокаина как антиаритмика наблюдается при одновременном использовании мидазолама и барбитуратов. При одно-

временном применении амиодарона, блокаторов β -адренорецепторов, дизопирамида и циметидина возможно снижение клиренса лидокаина.

Прилокаин (цитанест). По сравнению с лидокаином эффект развивается более медленно.

Применение. Применяется для всех видов анестезии. В виде крема EMLA (5% эвтектическая смесь лидокаина-прилокаина) используется для терминальной анестезии при небольших манипуляциях (инъекции, взятие расщепленного кожного лоскута при пластике, удаление контактных моллюсков на веках). Максимальная доза до 600 мг. Ограничено применение у детей в возрасте до 3 мес.

Побочные действия. Возможно развитие метгемоглобинемии (особенно у детей в возрасте до 3 мес.) в связи с образованием метаболита ортотолуидина и незрелости ферментов, превращающих метгемоглобин в гемоглобин.

Этидокаин (дуранест). По сравнению с лидокаином оказывает более сильное (в 2–3 раза) и продолжительное действие, более выражено миорелаксирующее и кардиотоксическое действие. Максимальная доза 300 мг.

Не рекомендуется для спинальной анестезии. Может использоваться в сочетании с адреналином. Не используется в родах и послеоперационный период.

Мепивакаин (скандонест). Подобен лидокаину, эффект развивается медленнее и в 2 раза продолжительнее. Не вызывает вазодилатации. Токсичен для плода. Не применяется для терминальной анестезии. Максимальная доза 400 мг.

Бупивакаин (маркаин). По сравнению с лидокаином в 4 раза более выражен анестезирующий эффект, развивается более медленно, сохраняется в течение 4–6 ч за счет прочного связывания с тканями.

Побочные действия. Токсичность подобна тетракаину. Высокая кардиотоксичность, проявляющаяся нарушением ритма, фибрилляцией желудочков, сердечной недостаточностью, остановкой сердца. Используется для спинальной и перидуральной анестезии родов, кесарева сечения, операций на нижних конечностях.

Противопоказан при гиповолемии, гипотензии, для внутривенной анестезии, на фоне применения антиаритмических препаратов.

Максимальная доза при спинальной анестезии — 20 мг.

Ропивакаин (наропин). По сравнению с бупивакаином анестезирующий эффект несколько слабее, продолжительность действия меньше, влияние на двигательную активность менее выражено. Более предпочтителен для обезболивания родов и проведения кесарева сечения в связи с меньшей кардиотоксичностью (лишен S-изомера). Как и бупивакаин, относится к группе мепивакаина. Синтезирован в 1979 г., однако в связи с кардиотоксичностью не использовался и только после выделения чистого S-изомера, ответственного за кардиотоксичность, в низких дозах стал применяться для купирования боли и в высоких — для проведения кесарева сечения.

Для операционного обезболивания рекомендуются высокие концентрации 7,5 и 10 мг/мл, для послеоперационной анальгезии — 2 мг/мл.

Артикаин (артикаина гидрохлорид, септонест с эпинефрином, убистезин). Обладает меньшим латентным периодом и большей продолжительностью действия по сравнению с лидокаином. Имеет низкую липофильность и высокую степень связывания с белками плазмы (95%). Сочетание с эпинефрином обуславливает достаточную местную концентрацию, медленное проникновение в ткани и меньшую выраженность системных нежелательных эффектов. Кардиотоксическое действие менее выражено, чем у других амидов. Применяется у детей и пожилых пациентов. Плохо проникает через плацентарный барьер, является препаратом выбора у беременных. Используется при лактации.

Для инфильтрационной, проводниковой анестезии применяют 1 и 2% раствор с эпинефрином (1:200 000) или без него.

Выпускается в виде 1 и 2% раствора для инъекций в ампулах по 5 и 20 мл, в картриджах по 1,7 и 1,8 мл без и с эпинефрином 1:100 000, 1:200 000, содержит консервант натрия метабисульфит, способный вызвать аллергическую реакцию, чаще у больных бронхиальной астмой.

Особенности применения у беременных и кормящих. Бупивакаин — наиболее часто применяемый препарат для обеспечения обезболивания родов и кесарева сечения. Несмотря на

высокую липофильность, связь с белками (95%) затрудняет его прохождение через плацентарный барьер. Также для обезболивания родов и при кесаревом сечении может применяться ропивакаин. Этидокаин не рекомендуется в связи с блоком двигательных волокон и замедлением схваток. Лидокаин оказывает относительно короткое действие и поэтому менее предпочтителен в данных ситуациях.

Применение в офтальмологии. Местная аппликационная анестезия применяется в офтальмологии при диагностических или хирургических вмешательствах. Используют тетракаин, оксибупрокаин и проксиметакаин (пропаракаин). Осуществляется инстилляцией растворов или глазные пленки. Длительное использование местных анестетиков может привести к десквамации эпителия роговицы, ее помутнению и инфицированию. Оксибупрокаин может вызывать пятнистый кератит, при пролонгированной анестезии тетракаином возможно чувство жжения.

Применение в стоматологии. Используются анестетики в виде монопрепарата и в сочетании с вазоконстрикторами в карпулах (например, артикаин).

Применение у детей. У подростков наиболее приемлемо использование бупивакаина при любых манипуляциях. Концентрация в плазме у них снижается быстрее, чем у детей первых 6 мес. жизни, что связано с процессами метаболизма. При венеопункции может применяться EMLA крем (прилокаин/лидокаин) за 2 ч до манипуляции.

Применение у пожилых пациентов. Физиологические возрастные изменения и сопутствующие заболевания создают определенные проблемы при использовании местных анестетиков у пожилых пациентов. По сравнению с молодыми пациентами у них снижен клиренс лидокаина и повышается риск токсического действия бупивакаина.

21.2. СРЕДСТВА ДЛЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

Лекарственные средства для наркоза угнетают все функциональные элементы ЦНС, однако в основном они ингибируют восходящую активи-

рующую ретикулярную систему, физиологически обуславливающую состояние бодрствования. Единую теорию механизма действия ЛС для наркоза сформулировать трудно, так как отдельные препараты отличаются как по химическому строению, так и физическим свойствам.

Структурная вариабельность различных средств для наркоза свидетельствует о том, что они не являются препаратами, действующими через единый специфический рецептор. Однако существует тесная взаимосвязь между силой наркотического эффекта вещества и его растворимостью в липидах. Эта корреляция позволяет предположить, что анестезия наступает, когда определенное молекулярное количество анестетика занимает функционально важные гидрофобные радикалы в ЦНС, приводя к синаптической или постсинаптической блокаде. Хотя большинство исследователей придерживаются мнения о том, что мембранные липиды являются точками приложения средств для наркоза, существует также точка зрения, что наркотические средства непосредственно инактивируют протениды, необходимые для функционирования ЦНС. Кроме того, препараты этой группы могут высвобождать эндогенные опиатоподобные вещества, вызывающие аналгезию.

Факторы, влияющие на фармакокинетику анестетиков. Гемодинамика. Важнейшими факторами, определяющими начальную концентрацию препарата в крови, являются скорость его внутривенно введения и сердечный выброс.

При повышенном сердечном выбросе внутривенно введенный анестетик быстро распределяется в наиболее перфузируемых тканях и начальная концентрация в мозге, необходимая для анестезии, вследствие этого не достигается. При низком сердечном выбросе объем начального распределения снижен, в результате чего быстро достигается высокая концентрация в крови. Очень быстрое введение препарата приводит к аналогичной ситуации с развитием таких осложнений, как гипотензия и остановка сердца.

Необходимой плазменной концентрации и продолжительности действия препарата можно достичь путем изменения дозы и скорости его введения. Например, тиопентал не относится к агентам с очень коротким действием и вы-

ход из анестезии при этом наступает медленнее, чем у других ЛС. Однако продолжительность достижения наркоза можно уменьшить путем контролирования скорости введения препарата. Низкие дозы тиопентала от 3 до 4 мг/кг при быстром введении вполне достаточны для ускорения анестезии. Адекватные плазменный и мозговой уровни будут достигнуты за короткий период времени. Плазменная концентрация затем быстро снижается за счет тканевого распределения.

Связь с белками. Большинство анестетиков в высокой степени связываются с белками крови, что лимитирует немедленный эффект даже очень высоких доз препарата.

Метаболизм. Изменение скорости метаболизма анестетика в печени под действием индукторов и ингибиторов печеночных ферментов отражается на длительности анестезии.

Плазменная концентрация/эффект. Сила действия ингаляционных анестетиков определяется минимальной альвеолярной концентрацией анестетика, обеспечивающей обездвиженность у 50% пациентов при проведении у них чувствительного теста в виде кожного разреза. Такое же понятие используют и при определении силы действия внутривенных анестетиков.

Плазменная концентрация, например, тиопентала, обеспечивающая анестезию, находится в следующем соотношении: общая концентрация и свободная фракция соответственно равны 39 и 6 мг/мл.

21.2.1. Внутривенные анестетики

Внутривенные анестетики часто применяются для индукции анестезии, поскольку позволяют более быстро достигнуть вводного наркоза по сравнению с ингаляционными анестетиками. Механизм действия этих средств неизвестен, но основная точка их приложения — ретикулярная система головного мозга. Все внутривенные анестетики хорошо растворяются в липидах, быстро проходят через ГЭБ. Время развития эффекта обусловлено скоростью прохождения через ГЭБ и мозговым кровотоком. Раннее восстановление сознания обычно обеспечивается быстрым перераспределением препарата в другие хорошо васкуляризованные органы, осо-

бенно в мышцы. Действие препаратов снижается при недостаточной перфузии тканей. После внутривенного введения отмечается быстрое повышение плазменной концентрации препарата с последующим ее медленным снижением. Скорость снижения зависит от ряда факторов: связь с белками, состояние мозгового кровотока, рН препарата и степень его ионизации, степень растворимости, скорость введения. После однократного внутривенного введения концентрация препарата в крови снижается по мере его распределения. Диффундирование препарата из мозга в кровь обуславливает пробуждение пациента. Метаболизм большинства внутривенных анестетиков происходит в печени. Вследствие большого перераспределения препарата полное его выведение из организма занимает длительное время. Основные фармакокинетические параметры внутривенных анестетиков представлены в табл. 21.7.

Барбитураты. В зависимости от химической структуры барбитураты, используемые в анестезиологии, представлены оксибарбитуратами, метилбарбитуратами, тиобарбитуратами и метилтиобарбитуратами. Тиопентал остается наиболее распространенным препаратом, применяемым в анестезиологии во всем мире.

Тиопентал натрия (5-этил-5(1-метилбутил)-2-тиобарбитурат натрия) — серный аналог пентобарбитала, обладает слабым анальгезирующим свойством; pK_a составляет 7,6 при значении рН 7,4. Анестезия наступает через 30 с после внутривенного введения препарата. Препарат вызывает сильное гипнотическое действие. Хирургическая стадия анестезии достигается только при больших дозах, но при этом возникает опасность угнетения сердечной деятельности и дыхания. Также возможно снижение мозгового кровотока, внутричерепного давления.

Сознание обычно восстанавливается через 5–10 мин. При концентрациях в крови, не достаточных для анестезии, тиопентал способен понижать болевой порог; что обуславливает беспокойство пациента в послеоперационный период. Тиопентал — мощный антиконвульсант. Тонус скелетных мышц снижается при высокой концентрации в крови, частично в результате угнетения спинномозговых рефлексов.

Таблица 21.7

Фармакокинетика препаратов, применяемых для общей анестезии внутривенно

Препарат	pKa	T _{1/2} , ч	Объем распределения, л/кг	Связь с белками, %	Клиренс, л/кг
Алфентанил	6,5	1,5	0,7	90	20
Фентанил	8,43	3	3	83	47
Кетамин	7,5	3	2	12	60
Метагекситон	8,3	1,5	1	НД*	50
Пропофол	НД	1,7	4	НД	104
Суфентанил	8,01	2,6	2	93	44
Тиопентал натрия	7,45	10	3	80	8
Этомидат	4,24	4,6	4,5	75	44

* НД — нет данных.

Тиопентал легко проникает через плаценту, хотя его концентрация в крови плода не достигает уровня, наблюдаемого у матери. Отмечается незначительное влияние на тонус матки в покое, но при высоких дозах сокращения маточной мускулатуры угнетаются.

Фармакокинетика. 75% тиопентала натрия связываются с белками плазмы, в основном с альбумином. Быстрое наступление эффекта обусловлено высокой растворимостью в жирах, неионизированным состоянием препарата (до 60%) и высокой степенью церебрального кровотока. Предполагается, что эффект связан с преимущественным влиянием на ретикулярную формацию и, в меньшей мере, непосредственно на кору головного мозга. При введении дозы 4 мг/кг уже через 10 с наступает терапевтический эффект и потеря сознания, которые продолжают в течение 5–10 мин. T_{1/2} составляет 6,2 ч. Короткая продолжительность анестезии объясняется быстрым снижением концентрации препарата в крови за счет связывания препарата с белками крови и интенсивного распределения его в других тканях.

Метаболизируется в основном в печени. Элиминация метаболитов осуществляется почками, замедляется у пожилых пациентов и при ожирении. При гиповолемии и вазоконстрикции, наблюдаемых при шоке, прохождение препарата в мышцы резко снижается, за счет чего создается высокая концентрация препарата в мозге и сердце, вызывая пролонгированное, а иногда и фатальное угнетение функции этих органов.

Гипокапния, повышение рН, уремия и печеночная недостаточность приводят к увеличению несвязанной фракции препарата и пролонгируют анестезию.

Режим дозирования. 2,5% раствор применяется для вводного наркоза внутривенно; детям, пожилым вводят 1% раствор. У здоровых взрослых начальная доза 4–5 мг/кг. Детям ректально вводят 5% теплый раствор в дозе 40 мг/год жизни, старше 3 лет — 50 мг/год жизни.

Побочные действия. При высоких дозах наблюдается угнетение сердечной деятельности, вазодилатация и, как следствие, гипотензия. Возможно развитие ларингоспазма, брадикардии. При быстром введении препарата может наступить кратковременное апноэ. Этот эффект связан с угнетением дыхательного центра. Барбитураты снижают его чувствительность к СО₂. На фоне угнетения дыхания может развиваться гипоксемия. В месте инъекции может наблюдаться некроз тканей. При внутриартериальном введении тиопентал вызывает тяжелый спазм артерий с местным высвобождением норадреналина, эндартериит, тромбозы и эмболии с последующим развитием ишемии и гангрены на периферии. Подобно другим барбитуратам, может вызывать порфирию, анафилактические реакции.

Взаимодействие. Сульфаниламиды, аспирин, фенилбутазон и напроксен могут пролонгировать эффект тиопентала. Не рекомендуется сочетать с гипотензивными препаратами, средствами, снижающими сердечный выброс и угнетающими дыхательный центр. При угне-

тении дыхательного центра возможно ослабление эффекта ингаляционных анестетиков из-за снижения легочной вентиляции.

Метогекситал (бриетал) — гипнотик короткого действия, применяющийся для индукции и проведения кратковременной самостоятельной анестезии. Имеет четыре изомера, клинически значимыми являются *a-d1*-изомеры. По сравнению с тиопенталом натрия эффект менее длительный, что обусловлено меньшей ионизацией и растворимостью в липидах. $T_{1/2}$ составляет 1,5 ч. Применяется в дозе 1–1,5 мг/кг (всего 80–150 мг) для индукции. Обеспечивает быстрое наступление гипнотического эффекта, длящегося не более 5–7 мин. Имеет довольно низкий объем распределения (1,13 л/кг) и высокий плазменный клиренс (825 мл/кг).

Побочные действия. Угнетение дыхания, мышечные подергивания, непроизвольные движения.

Небарбитуратные анестетики. **Кетамин** (калипсол, кеталар) — дериват фенциклидина и циклогексамина. Обладает незначительным седативным, каталептическим без истинного гипнотического, амнестическим и выраженным анальгетическим свойствами. Анестезия кетаминотом получила название диссоциативной, так как препарат угнетает преимущественно ассоциативные зоны коры и таламуса. Существует и другая трактовка термина «диссоциативная анестезия»: имеется в виду торможение одних отделов ЦНС (кора, ретикулярная формация) и возбуждение — других (лимбическая система); последнее обуславливает нежелательные явления (в частности, галлюцинации). Препарат характеризуется высокой растворимостью в липидах и быстрым тканевым распределением. Степень связывания с белками плазмы невысокая. Плазменная концентрация нарастает быстро и достигает своего пика через 5 мин после внутримышечного введения. Кетамин быстро переходит из плазмы в мозг и соотношение его плазменно-мозговых концентраций достигает 6,5.

Фармакокинетика. Однократная внутривенная доза приводит к потере сознания через 10–15 мин. Лишь 12% препарата связываются с белками плазмы. Распределение препарата в организме происходит медленнее, чем

других внутривенных анестетиков. Амнезия часто продолжается до 1 ч после восстановления сознания. Яркие и часто неприятные сновидения или галлюцинации могут продолжаться до 24 ч. Метаболизм осуществляется преимущественно в печени, среди метаболитов имеется фармакологически активный норкетамин. Примерно 80% выводятся почками в виде глюкуронидов, 2,5% — в неизменном виде. $T_{1/2}$ 2,5 ч.

Применение. Кетамин используют для вводного и основного наркоза продолжительностью в среднем 5–20 мин. Поддержание наркоза возможно повторным введением препарата или сочетанием с ингаляционными анестетиками. Основной наркоз осуществляется в условиях полной миорелаксации и ИВЛ.

У детей препарат целесообразно вводить внутримышечно, не прибегая к введению миорелаксантов.

Режим дозирования. Кетамин вводится внутримышечно и внутривенно в дозе от 1 до 2 мг/кг, максимально от 4 до 6 мг/кг. Кетамин нельзя смешивать в одном шприце с барбитуратами (фармацевтическое взаимодействие).

Противопоказания: инсульт, в том числе в анамнезе, тяжелая артериальная гипертензия и сердечная недостаточность.

Побочные действия. При быстром внутривенном введении может возникнуть проходящее апноэ, также после применения депресантов при премедикации и у детей при внутримышечном введении. Стимуляция родов может сопровождаться повышением мышечного тонуса матки с отслойкой плаценты и выпадением пуповины. Отмечается повышение АД до 25%, возрастает потребление миокардом кислорода, тахикардия. Также могут наблюдаться: саливация, повышение внутричерепного и внутриглазного давления, галлюцинации, боль и покраснение по ходу вены. Проникает через плаценту.

Взаимодействие. Не рекомендуется сочетать с симпатомиметиками

Пропанидид (сомбревин) — дериват эугвинола. Анестетический препарат ультракороткого действия. Используется в основном для вводного наркоза или в малой хирургии.

Фармакокинетика. Кратковременный эффект обусловлен быстрым гидролизом

псевдохолинэстеразой плазмы, начало действия через 30 с, максимум через 3–5 мин, продолжительность — 30 мин. Связь с белками плазмы — 75%. Даже при медленном введении не удается добиться увеличения продолжительности действия.

Режим дозирования. Введение 500 мг внутривенно медленно обеспечивает наркоз в течение 5 мин. Тяжелым и пожилым больным вводят 2–3 мг/кг, детям — 7–10 мг/кг. Общая доза не должна превышать 1500–2000 мг.

Побочные действия. Внутривенно введение препарата часто сопровождается падением сердечного выброса, гипотензией, тахипноэ с последующим развитием апноэ, тромбофлебитами.

Этомидат — только правовращающий изомер, характеризуется ультракоротким гипнотическим эффектом, который продолжается от 3 до 5 мин после внутривенного введения в дозе 0,2 мг/кг.

Фармакокинетика. Кратковременное действие обусловлено быстрым распределением и выведением из организма. Связь с белками плазмы — 76%. Метаболизм происходит в плазме и печени, метаболиты выделяются с мочой; 2% препарата выделяются в неизменном виде. Элиминация осуществляется в две фазы, $T_{1/2}$ соответственно 75 мин и 275 мин. Накопление препарата в организме отмечается при введении повторных доз при большом объеме распределения (4,5 л/кг).

Применение этомидата в виде капельной инфузии при длительных и травматичных операциях (в комбинации с высокими дозами опиатов) сопровождается высокой антистрессорной защитой. Снижение печеночного кровотока (возможно, за счет дозозависимого снижения систолического и среднего АД) увеличивает анестезиологический риск при длительной инфузии этомидата.

Режим дозирования. Анестезия осуществляется в средней дозе 0,3 мг/кг внутривенно.

Побочные действия. Возбуждение, непроизвольные движения (40% случаев), может быть кашель, икота, тошнота, рвота, особенно при сочетании с опиоидными анальгетиками.

Боль в месте инъекции, тромбозы, обусловленные концентрацией препарата. В меньшей степени по сравнению с тиопенталом натрия вызывает угнетение сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Взаимодействие. Угнетает синтез кортизона. Потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов.

Пропофол (диприван). Синтезирован в 1976 г. в Великобритании; в России применяется с 1993 г. Представляет ди-изопропил фенол, используется в виде водно-масляной эмульсии. При внутривенном введении полная анестезия наступает быстро. Нежелательные реакции сравнимы с другими препаратами данной группы. Увеличение дозы не приводит к повышению эффекта анальгезии. Умеренный миорелаксирующий эффект пропофола сочетается с подавлением рефлексов гортани и глотки и создает условия для профилактики ларингоспазма.

Пропофол снижает повышенный мышечный тонус и судорожную готовность.

Фармакокинетика. Пропофол хорошо растворяется в жирах, почти не растворяется в воде. Липофильность препарата обеспечивает быстрое проникновение в ЦНС (выключение сознания — через 30–40 с от начала введения). Быстро распределяется в организме. Плазменный клиренс высокий, поэтому кроме метаболизма в печени предполагается наличие внепеченочного метаболизма. Метаболиты экскретируются почками (преимущественно в виде глюкуроноидов); $T_{1/2}$ составляет 3–4,8 ч. Распределение и клиренс пропофола изменяются при совместном применении фентанила. Элиминация остается относительно постоянной даже в случае продолжительной инфузии.

Применение. Отсутствие кумулятивного эффекта позволяет применять для поддержания анестезии любой продолжительности. Пропофол применяют при кратковременных манипуляциях и оперативных вмешательствах в хирургии «одного дня», при лапароскопических операциях, в сердечно-сосудистой, абдоминальной и торакальной хирургии.

Зарубежные данные свидетельствуют о хороших результатах применения пропофола в нейрохирургии (в комбинации с алфентанилом или

суфентанилом). В субнаркологических дозах пропофол вызывает антиэметический эффект, используется для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты.

По степени анестезиологической защиты, управляемости и возможности точного дозирования является альтернативой ингаляционным анестетикам — изофлурану, севофлурану и дезфлурану; с последним пропофол сопоставим по времени пробуждения.

Режим дозирования. Для инфузионного введения пропофол используется в 5% растворе глюкозы в поливинилхлоридных или стеклянных емкостях. Поддержание анестезии осуществляется при начальной скорости 150–200 мкг/кг/мин с последующим снижением до 100–120 мкг/кг/мин. Также возможно болюсное введение по 50–25 мг, по мере необходимости.

Правильное введение пропофола (титрование по 40 мг каждые 10 с) предупреждает развитие апноэ. Общая индукционная доза 2–2,5 мг/кг.

Побочные действия. Может вызывать сердечно-сосудистую депрессию, более продолжительный по сравнению с барбитуратами период апноэ, боль в месте инъекции и аллергические реакции. Возможно местное раздражение. Умеренная гипотензия обусловлена снижением общего сосудистого сопротивления, особенно это выражено у пожилых пациентов. Может снижаться экскреция натрия и хлоридов.

Этанолон. Прошел клинические испытания в качестве препарата для вводного наркоза. Плохо растворим в воде, выпускается в виде эмульсии, содержащей 10% интралипида с рН 7,5. По данным предварительных исследований, многие клинические характеристики этанолона сходны с таковыми пропофола, однако он вызывает менее выраженные болевые ощущения в месте инъекции и в меньшей степени угнетает дыхание.

Фармакокинетика. Для вводного наркоза требуется больше времени по сравнению с пропофолом. $T_{1/2}$ составляет 2 ч, клиренс равен 1–3 л/кг/ч. Этанолон метаболизируется в печени, часть препарата выводится с желчью. Выход из наркоза происходит быстро с минимальными последствиями. Частота возбуждающего действия и произвольных движений весьма низкая.

Введение этанолона связано с существенным увеличением ЧСС, однако, как показано на добровольцах, АД не повышается или повышается очень незначительно. В большей степени, чем пропофол, снижает минутный сердечный выброс, постнагрузка на миокард изменяется мало.

Режим дозирования. Доза этанолона для вводного наркоза составляет 0,5–1 мг/кг.

21.2.2. Ингаляционные анестетики

Обеспечение общей анестезии ингаляцией летучих или газообразных наркотических веществ — наиболее распространенный вид анестезии.

Фармакокинетика. Ингаляционные анестетики по физическим свойствам во многом сходны с инертными газами. Они поступают в организм и выделяются через дыхательные пути. Задерживается в организме и подвергается метаболическим превращениям только незначительная их часть. Насыщение ингаляционными анестетиками, распределение в тканях и их элиминация происходят согласно законам диффузии. Быстрота развития наркотического эффекта, глубина анестезии, скорость пробуждения зависят от многих факторов. Ведущее значение имеют парциальное давление анестетика во вдыхаемой смеси, объем альвеолярной вентиляции, диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны, альвеолярно-венозный градиент парциального давления анестетика, его растворимость в крови и тканях, объем кровотока в легких, состояние кровообращения в целом.

В механизме поглощения и распределения в организме ингаляционных анестетиков различают две фазы: легочная и циркуляторная. В легочной фазе достигается необходимая концентрация анестетика в легочных альвеолах, обусловленная уровнем его парциального давления во вдыхаемой смеси. В начале анестезии парциальное давление ингаляционного анестетика в дыхательных путях выше, чем в альвеолах. В дальнейшем оно последовательно увеличивается в альвеолах, крови и тканях до выравнивания его во всех средах организма. Прекращение подачи анестетика приводит к обратным соотношениям его парциального давления в тканях, крови, альвеолах и дыхательных путях. Увели-

чение дыхательного объема и минутного объема дыхания, уменьшение мертвого пространства в легких, равномерное распределение вдыхаемой смеси в альвеолах, нормальное вентиляционно-перфузионное соотношение способствуют ускоренному насыщению организма анестетиком.

В циркуляторной фазе происходит поглощение анестетика кровью и транспорт его к тканям. Интенсивность поглощения и время выравнивания напряжения ингаляционного анестетика в альвеолах и крови зависят от диффузионных свойств альвеолярно-капиллярной мембраны, альвеолярно-венозного градиента его парциальных давлений и объема легочного кровотока. Особое значение имеет степень растворимости анестетика в крови, обуславливающая распределение паров или газов между альвеолярным воздухом и кровью.

Поглощение общего анестетика кровью наряду с величиной градиента парциальных давлений между альвеолярным воздухом и кровью в значительной степени определяется величиной сердечного выброса и интенсивностью легочного кровотока. При увеличении объема крови, соприкасающейся с альвеолярным воздухом в единицу времени, нарастает напряжение анестетика в циркулирующей крови.

Распределение анестетика в тканях зависит от его растворимости, градиента парциального давления в крови и тканях и васкуляризации последних. В начале анестезии анестетик поглощается в первую очередь органами и тканями с хорошим кровоснабжением (мозг, сердце, печень, почки, мышцы). Жировая клетчатка, несмотря на высокий коэффициент растворимости в ней анестетика, насыщается медленно из-за плохого кровоснабжения. Вследствие различия коэффициентов растворимости в тканях в процессе анестезии происходит перераспределение анестетика: он вымывается из богато васкуляризованных органов, в частности из мозга, и депонируется в жировой ткани (табл. 21.8). В связи с этим в период поддержания анестезии требуется введение значительных доз анестетика до тех пор, пока не наступит насыщение всех депо организма, после чего подачу его снижают до минимума.

По данным большинства авторов, в начале ингаляционной анестезии в богато перфузиру-

емых органах в течение 5–15 мин может депонироваться 70–80% поглощенного анестетика. Это важно учитывать в практической работе, поскольку быстрое повышение концентрации анестетика во вдыхаемой смеси приводит к нарушению функции жизненно важных органов и осложнениям (угнетение функции сердечной мышцы, надпочечников и др.). Период насыщения анестетиками скелетной мускулатуры и жировой ткани более длительный (соответственно 70–180 мин и 3–5 ч). Чем продолжительнее анестезия, тем больше депонируется ингаляционный анестетик в этих тканях, преимущественно жировой.

Таблица 21.8

Коэффициенты растворимости некоторых ингаляционных анестетиков при температуре 37 °С в различных средах (Eger E., Saidman L., 1964)

Анестетик	Коэффициент растворимости в среде		
	Кровь/газ	Жир/газ	Ткань/кровь
Циклопропан	0,415	11,20	0,81 (мышцы) 1,36 (печень)
Закись азота	0,468	1,4	1,13 (сердце) 1,06 (мозг) 1,0 (легкие)
Фторотан	2,3	224,0	2,6 (мозг) 2,6 (печень) 1,6 (почки) 3,5 (мышцы)
Хлороформ	10,3	265,0	1,0 (сердце) 1,0 (мозг)
Диэтиловый эфир	12,1	65,0	1,14 (мозг) 1,2 (легкие)
Трихлорэтилен	9,15	960,0	—
Метоксифлуран	13,0	825,0	2,34 (мозг) 1,34 (мышцы)
Этран	1,91	98,5	—

В последние годы в анестезиологии получил распространение количественный принцип оценки наркотического эффекта на основании величины минимальной альвеолярной концентрации анестетика (МАК). МАК — минимальная концентрация ингаляционного анестетика в альвеолярном газе, которая предотвращает двигательную реакцию на стандартный болевой раздражитель в 50% случаев. Значения МАК по-

зволяют установить взаимосвязь между дозой общего анестетика и его наркотическим эффектом на основании определения концентрации ингаляционного анестетика в альвеолярном воздухе.

Пробуждение после анестезии зависит от снижения концентрации анестетика в ткани головного мозга. Скорость, с которой ингаляционные анестетики абсорбируются и выводятся, определяется коэффициентом распределения газ/кровь: чем меньше растворимость, тем быстрее поглощение и выделение. Диффузия анестетиков через кожу незначительна.

Основной путь выделения всех ингаляционных анестетиков — в неизменном виде через легкие. Однако частично они подвергаются биотрансформации в печени (15 % галотана, 2 % энфлурана и только 0,2 % изофлурана).

Многие факторы, ускоряющие индукцию анестезии, убыстряют также и пробуждение:

- удаление выдыхаемой смеси;
- высокий поток свежего газа;

- небольшой объем дыхательного контура;
- незначительная абсорбция анестетика в дыхательном контуре и наркозном аппарате;
- низкая растворимость анестетика;
- высокая альвеолярная вентиляция.

Элиминация закиси азота происходит так быстро, что альвеолярная концентрация кислорода и углекислого газа снижается. Возникает диффузионная гипоксия, которую можно предотвратить ингаляцией 100% кислорода в течение 5–10 мин после отключения подачи закиси азота.

Проводить ингаляционную анестезию можно эндотрахеальным и масочным способом. Наибольшее распространение получила эндотрахеальная общая анестезия, позволившая успешно решить проблемы, связанные с регуляцией жизненно важных функций организма при крупных хирургических вмешательствах у больных с высокой степенью операционного риска.

Ингаляционные анестетики представлены двумя группами: газообразные и парообразую-

Таблица 21.9

Характеристика физических параметров ингаляционных анестетиков

Анестетик	Точка кипения	Воспламеняемость	Стабильность	Парциальный коэффициент			Метаболизм	Сила действия
				К-Г	Ж-К	М-В		
Метоксифлуран	104,6	Нет	Стабилен	13	61	400	Метаболизируется до дихлорацетиловой кислоты, метоксифлюороацетиловой кислоты; в основном через легкие	Медленная индукция из-за низкого давления паров
Трихлорэтилен	87	Да	Нестабилен	9,0	106,6	400	Метаболизм до трихлор-ацетиловой кислоты	Слабый анестетик. Не используется для глубокой анестезии
Этилхлорид	12,5	Да	Нестабилен	2,0	—	40	—	3–4,5 %. Узкий спектр безопасности

Примечание: К/Г — кровь/газ; Ж/К — жир/кровь; М/В — масло/вода.

Таблица 21.10

Характеристика соотношения концентраций ингаляционных анестетиков

Анестетик	Коэффициент растворимости Освальда, кровь/газ, при 37 °С	Парциальный коэффициент, масло/вода	Концентрация в крови, мг/мл
Эфир	12,1	3,2	1,5
Хлороформ	10,3	100	0,21
Галотан	2,3	220	0,21
Циклопропан	0,42	34	0,17
Закись азота	0,46	3,2	1,3

щие. Газообразные вещества быстро абсорбируются в легких, общая площадь поверхности которых составляет более 60 м², за единицу времени через легкие проходит 60 мл крови, что создает благоприятные условия для высокой диффузии газообразных анестетиков.

Течение общей анестезии, вызываемой ингаляционными анестетиками, и ее глубина зависят в основном от парциального давления (напряжения) анестетика в крови. Факторами, влияющими на концентрацию анестетика в крови, являются:

- давление и концентрация анестетика в газовой смеси;
- объем легочной и альвеолярной вентиляции;
- проходимость анестетика через альвеолы в кровь;
- распределение анестетика в тканях.

Основные характеристики ингаляционных анестетиков представлены в табл. 21.9 и 21.10.

Легочная вентиляция во время анестезии поддерживается на определенном уровне. При одновременном использовании препаратов, угнетающих дыхательный центр, легочная вентиляция

и эффект ингаляционного анестетика снижаются. Прохождение анестетика через альвеолярный барьер обусловлено скоростью легочного кровотока, парциальным давлением анестетика в альвеолах.

Ингаляционные анестетики также подразделяются на галогенсодержащие (галотан, метоксифлуран, трихлорэтилен, этилхлорид, хлороформ) и негалогенсодержащие (закись азота, эфир, циклопропан).

Побочные действия. При наркозе с использованием парообразных анестетиков и миорелаксантов (суксаметоний) может развиваться злокачественная гипертермия, обусловленная выбросом большого количества кальция вследствие нарушения его захвата в клетке, и нарушение мышечного расслабления. Отмечается ацидоз и гипоксемия, аритмия, олигурия.

Ингаляционные анестетики снижают почечный кровоток, вызывают изменения АД (табл. 21.11).

Галотан (фторотан) (2-бromo-2-хлоро-1,1,1-три-фторэтан) — мощный анестетик, синтезированный в 1951 г., при комнатной температуре представляет собой бесцветную жидкость. Точка

Таблица 21.11

Влияние анестетиков на органы и системы

Анестетик	Дыхательная система	Сердечно-сосудистая система	Органные повреждения	Матка	Аналгезия	Выход из наркоза
Хлороформ	Не раздражает. Угнетает дыхательный центр. 2% концентрация вызывает остановку дыхания	Снижает АД. Желудочковые аритмии. Остановка сердца. Длительная анестезия — вазоконстрикция. Адреналин противопоказан	Токсические гепатиты после 1–3 дней анестезии	Расслабляет	Хорошая	50 % рвота и тошнота
Метоксифлуран	Угнетает дыхательный центр при глубокой анестезии	Желудочковые аритмии. При глубокой анестезии снижается АД	Почечная недостаточность. Оксалатные кристаллы. Тетрациклин увеличивает нефротоксичность	Расслабляет	Хорошая	—
Трихлорэтилен	Умеренно раздражает. Тахипноэ. Снижение PaO ₂ , повышение PaCO ₂	Брадикардия и желудочковые аритмии. Адреналин противопоказан	Нет	—	Хорошая для обследования	Медленный. Тошнота и рвота
Этилхлорид	Умеренно раздражает. После начальной стимуляции дыхательный центр угнетается	Сначала брадикардия, затем тахикардия. Вызывает электрическую нестабильность, но фибрилляцию редко	—	—	—	Тошнота и рвота

кипения 50 °С, при 20 °С давление составляет 243 мм рт. ст.

Неустойчив, должен храниться в защищенном от света флаконе. Стабилизируется 0,01% раствором тимола, не реагирует с гашеной известью, не воспламеняется и невзрывоопасен. В низких концентрациях галотан является малоэффективным анестетиком, применяется в смеси с закисью азота и кислородом. Терапевтический диапазон относительно узкий, возможна передозировка. Во время анестезии может наблюдаться понижение температуры тела, вызывает умеренную релаксацию мышц.

Фармакокинетика. Имеет следующие парциальные коэффициенты: кровь/газ — 2,3, жир/кровь — 60,0, мозг/кровь — 2,6. Его растворимость в крови при температуре 37 °С составляет 1,16; МАК 0,75%. Пары галотана не вызывают раздражения и не имеют запаха. Для индукции анестезии используют концентрацию 2–4%, для поддержания — 1–2%.

Галотан метаболизируется в печени, образуются бромидные и хлоридные ионы, трифлюороацетилэтаноламид, хлоробромдифлюороэтилен и трифлюороацетиловая кислота, которая обнаруживается в моче. Метаболиты медленно выводятся из организма, в среднем до 3 нед.

Показания: необходимость достаточной вентиляции; в случаях, когда противопоказаны мышечные релаксанты; создание артериальной гипотензии для снижения риска кровотечения; при наличии обструктивного бронхита и бронхиальной астмы; для проведения наружных исследований в гинекологии.

Побочные действия: брадикардия, желудочковая фибрилляция, экстрасистолия, гипотензия и тахипноэ, угнетение дыхательного центра, сердечно-сосудистая недостаточность, плохо поддающаяся коррекции, судорожный синдром во время анестезии. Психические изменения, которые могут сохраняться более недели после наркоза, редко — печеночные некрозы и гепатит, маточная атония и маточные послеродовые кровотечения.

Предрасполагающим фактором депрессии дыхательного центра является высокая концентрация углекислого газа в крови. Потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов.

Энфлуран (2-хлоро-1,1,2-трифтор-этилдифторметилэфир) был синтезирован в 1963 г.

Энфлуран — чистая, бесцветная летучая жидкость с приятным эфирным запахом. Он не воспламеняется в клинических концентрациях, стабилен в присутствии щелочного сорбента углекислоты и не вызывает коррозии металлов. Наркотическая активность ниже, чем галотана.

Фармакокинетика. Энфлуран имеет низкий коэффициент растворимости кровь/газ (1,9), ввод в наркоз и выход проходят быстро. 80% препарата экскретируются в неизменном виде легкими, около 5% метаболизируются в печени. Приблизительно 2,5% абсорбированной дозы метаболизируются до фтора. Как и у других эфирных анестетиков (диэтиловый эфир и изофлуран), наличие эфирной связи снижает стабильность молекулы. Сывороточная концентрация ионов фтора у пациентов с ожирением более высокая. Доказательств достижения токсического уровня энфлурана при этих условиях нет.

Побочные действия. Как и другие летучие анестетики, вызывает дозозависимое угнетение альвеолярной вентиляции при снижении дыхательного объема и повышении ЧДД у пациентов без премедикации, вызывает дозозависимое угнетение сократимости миокарда, что приводит к уменьшению минутного объема. В зависимости от дозы способен оказывать токолитическое действие на маточную мускулатуру, вызывает подергивание лицевых мышц, при средних и высоких концентрациях (более 3%) наблюдается появление эпилептиформных пароксизмальных пиков активности на ЭЭГ, которые усиливаются при гипокапнии. Следует избегать применения энфлурана у пациентов с эпилепсией. Энфлуран вызывает дозозависимую мышечную релаксацию и потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов в большей степени, чем галотан. Влияет на активность печеночных ферментов.

Изофлуран (1-хлоро-2,2,2-трифтор-этилдифторметилэфир) — изомер энфлурана, синтезирован в 1965 г. Представляет собой бесцветную летучую жидкость с острым запахом. Стабилен и не взаимодействует с металлом и другими субстанциями. Не требует консервантов, не воспа-

меняется в клинических концентрациях. Активность ниже, чем у галотана.

Фармакокинетика. Изофлуран — наименее растворимый в крови (за исключением десфлурана) из всех современных ингаляционных препаратов, поэтому его альвеолярная концентрация быстрее уравнивается с концентрацией во вдыхаемой смеси.

Скорость индукции анестезии ограничена из-за резкого запаха паров изофлурана и в клинических условиях может не превышать скорости индукции, достигаемой при применении галотана. Он не вызывает судорожной активности на ЭЭГ.

Метаболизируется приблизительно 0,17 % абсорбированной дозы. Метаболические процессы протекают преимущественно в форме окисления с образованием дифторэтанола и трифторуксусной кислоты; первый расщепляется до муравьиной кислоты и фтора. Минимальный метаболизм практически исключает нефро- и гепатотоксичность.

Побочные действия. Подобно галотану и энфлурану, вызывает дозозависимое угнетение вентиляции; снижение дыхательного объема, повышение ЧДД. Частота возникновения кашля и задержки дыхания во время введения в наркоз значительно выше по сравнению с галотаном.

In vitro изофлуран является миокардиальным депрессантом, но при клиническом использовании снижение минутного объема наблюдается гораздо реже по сравнению с галотаном или энфлураном. Гипотензия возникает преимущественно вследствие снижения периферического сопротивления. Вызывает расширение коронарных артерий.

Так же как галотан и энфлуран, воздействует на беременную матку. Низкие концентрации изофлурана не вызывают каких-либо изменений церебрального кровотока, высокие вдыхаемые концентрации инициируют вазодилатацию и увеличивают церебральный кровоток. Изофлуран вызывает дозозависимое угнетение нейромышечной проводимости и потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов.

Севофлуран — метилпропил-эфир, который был получен в начале 1970-х годов и впервые применен в 1981 г.

Севофлуран не воспламеняется и имеет приятный запах; его коэффициент распределения кровь/газ составляет 0,6, коэффициент распределения масло/газ — 55, а МАК — приблизительно 2 %. Препарат неустойчив и хранится в бутылках янтарного цвета. В присутствии воды севофлуран частично гидролизует; подобная реакция протекает и в присутствии натриевой извести.

Фармакокинетика. Севофлуран имеет низкий коэффициент распределения кровь/газ; следовательно, равновесие между его концентрациями в альвеолах и вдыхаемой смеси устанавливается быстрее, чем галотана или энфлурана. Севофлуран не раздражает верхние дыхательные пути, поэтому скорость индукции анестезии должна быть выше, чем при галотановой или энфлурановой анестезии.

Коэффициенты распределения севофлурана в хорошо васкуляризованных тканях, мышцах и жировой клетчатке выше, чем десфлурана, восстановление после севофлурановой анестезии происходит медленнее. Примерно 3 % абсорбированной дозы севофлурана метаболизируются в печени.

Побочные действия. Севофлуран вызывает респираторную депрессию, влияние на ЧСС выражено слабее по сравнению с энфлураном; в меньшей степени расширяет коронарные сосуды.

Десфлуран. Препарат был впервые применен для наркоза у людей в 1988 г.

Десфлуран бесцветен, невоспламеняем и не разлагается под действием натриевой извести, света и металлов. Он хранится в бутылках янтарного цвета без консервантов. Температура кипения десфлурана — 23,5 °С, давление паров при 20 °С составляет 664 мм рт. ст., он не может использоваться в стандартных испарителях. Десфлуран имеет эфирный запах, менее неприятный, чем у изофлурана; оказывает слабое раздражающее действие на верхние дыхательные пути.

Фармакокинетика. Десфлуран имеет коэффициент распределения кровь/газ, равный 0,42, почти такой же, как у закиси азота. Индукция анестезии происходит быстро. Выход из наркоза протекает быстрее по сравнению с другими газообразными анестетиками.

Побочные действия. Десфлуран вызывает сравнимое с изофлураном и энфлураном угнетение дыхания. В связи с раздражающим действием на верхние дыхательные пути не рекомендуется применять для вводного наркоза.

Влияние десфлурана на сердечно-сосудистую систему по сравнению с изофлураном менее выражено. Изменения со стороны ЦНС сравнимы с таковыми изофлурана.

Флуроксен — бесцветная летучая жидкость, закипающая при температуре 43 °С. Воспламеняем, не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку бронхов. Для хирургической анестезии используется в концентрации от 3 до 8%. Наступление наркоза и выход из него происходят быстро. Оказывает недостаточное миорелаксирующее действие и может вызывать тяжелые нарушения ритма сердца, особенно при совместном использовании с адреналином.

Динитроген оксид (закись азота, N₂O) — бесцветный газ, в 1,5 раза тяжелее воздуха. Он не взрывоопасен и не воспламеняется, но может поддерживать возгорание. Стабилен и не разлагается в гашеной извести. Не раздражает слизистые оболочки.

Фармакокинетика. Растворимость в плазме составляет 45 ‰, т. е. в 15 раз выше растворимости кислорода. Парциальный коэффициент: кровь/газ — 0,46; мозг/кровь — 1,0; жир/кровь — 3,0. Анестезия наступает быстро благодаря низкому парциальному коэффициенту между кровью и закисью азота. Полная анестезия достигается при концентрации анестетика от 65 до 70%, однако уже при его концентрации, равной 35–40%, наступает выраженный анальгезирующий эффект. Увеличение концентрации более 70% сопровождается развитием гипоксии.

Закись азота не метаболизируется. Ее распределение в организме происходит благодаря растворению в крови. Закись азота не связывается с гемоглобином и другими тканями организма и в неизменном виде элиминируется в основном через легкие. Выведение наступает через 2–5 мин после введения.

Применение. Закись азота оказывает слабое анестезирующее и миорелаксирующее действие, поэтому ее использование в общей анестезии должно проводиться совместно с пре-

медикацией и мышечной релаксацией. 25–30% смеси закиси азота с кислородом обладают выраженным анальгезирующим свойством и могут использоваться (эквивалентно морфину) для купирования боли при инфаркте миокарда, аборте, в родах, послеоперационном периоде, при экстракции зубов, снятии швов и дренажных трубок.

Побочные действия. Закись азота является одним из самых безопасных средств для наркоза. Редко вызывает тошноту и рвоту.

В больших концентрациях может прогрессировать гипоксия, сопровождающаяся тяжелыми неврологическими нарушениями и нарушениями сердечной деятельности при использовании миорелаксантов, летальным исходом. Длительное применение закиси азота в случае лечения столбняка приводит к миелодепрессии и агранулоцитозу.

Взаимодействие. Закись азота может потенцировать угнетение дыхательного центра, вызванное барбитуратами и наркотическими анальгетиками.

Эфир. Применяемый в анестезиологии эфир содержит 96–98% диэтилового эфира. Представляет собой бесцветную летучую жидкость с резким запахом. Точка кипения — 35 °С. При контакте с воздухом, влагой или светом образует пероксиды и ацетальдегид, оказывающие действие, поэтому обычно содержится в герметически закрытых сосудах, изготовленных из темного стекла или закрытых темной бумагой. Эфир легко воспламеняется. Оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку.

Фармакокинетика. Парциальный коэффициент для диэтилового эфира: кровь/газ — 12,0; жир/кровь — 33,0; масло/вода — 3,2. Метаболизируется в организме лишь незначительная часть эфира (10–15%). В основном (85–90%) в неизменном виде выводится через легкие. Эфир проникает через плацентарный барьер и создает высокие концентрации в организме плода.

Для наступления анестезии требуется концентрация эфира от 10 до 20%. Поддерживающая анестезия проводится при концентрации от 3 до 5%. В случае превышения поддерживающей концентрации более 7% существенно повышает-

ся угроза развития респираторной недостаточности.

При достижении легкой анестезии концентрация эфира в крови равна 900 г/л, при хирургическом наркозе — 1100–1300 г/л. Остановка дыхания наступает при концентрации эфира в крови 1800–1900 г/л.

Преимущество эфирного наркоза заключается в том, что он вызывает хирургический наркоз без предварительной премедикации. Он является наиболее безопасным средством для наркоза и достаточно мощным анестетиком, что позволяет проводить операции при концентрациях, не достигающих полного хирургического наркоза.

Эфир оказывает курареподобное действие на скелетную мускулатуру и вызывает при этом достаточную релаксацию мышц. Поскольку он усиливает эффект миорелаксантов, то при использовании последних требуется уменьшение их дозы.

Даже при 2-м и 3-м уровнях глубины эфирного наркоза не наблюдается снижения частоты дыхания. Это объясняется его непосредственным стимулирующим воздействием на сенсорные рецепторы артерий и трахеобронхиального дерева. При 1-м и 2-м уровнях глубины наркоза не изменяется АД и не увеличивается чувствительность миокарда к адреналину.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. Эфир лишен выраженных нефро- и гепатотоксических эффектов, хотя при его применении могут отмечаться кратковременные изменения активности печеночных ферментов и снижение диуреза, что обусловлено высвобождением антидиуретического гормона и снижением почечного кровотока.

Раздражающее действие паров эфира может приводить к повышенной саливации и бронхиальной секреции.

Эфирный наркоз наступает медленно, может сопровождаться сильным возбуждением и двигательной активностью.

Сенсибилизация барорецепторов может привести к остановке сердца. Вследствие повышения симпатического тонуса наблюдается тахикардия.

Тошнота и рвота обычно развиваются в период пробуждения, но возможны и во время проведения наркоза. Эфир снижает двигательную

активность ЖКТ, понижает тонус и секрецию слизистой оболочки желудка. При длительном наркозе может развиваться паралитический илеус.

Выход из наркоза происходит медленно. У лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, наблюдается толерантность к эфиру. Судороги встречаются редко, обычно у детей.

Циклопропан — бесцветный газ со сладким запахом и вкусом. Точка кипения — 32,9 °С. Взрывоопасен. Стабилен и не разлагается гашеной известью.

Парциальные коэффициенты составляют: кровь/газ — 0,42; жир/кровь — 20,0; масло/вода — 34,4. Является мощным анестетиком и может использоваться в смеси, содержащей более 20 % кислорода. Индукция анестезии наступает при концентрации циклопропана от 7 до 23 %. В концентрации до 2 % вызывает аналгезию без утраты сознания. При использовании концентраций, превышающих 35 %, развивается депрессия дыхательного центра и остановка дыхания. Наступление наркоза происходит быстро, через 2–3 мин. Пробуждение быстрое и спокойное.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Только 0,5 % циклопропана метаболизируется и экскретируется в виде двуокиси углерода и воды почками, а также через кожу. В основном в неизменном виде выводится через легкие. Выведение наступает через 10 мин после начала наркоза.

П р и м е н е н и е. Препарат пригоден для проведения больших хирургических операций как на органах грудной клетки, так и брюшной полости, кесаревом сечении. Его можно использовать при инфекционных заболеваниях легких и различной патологии сердца. Циклопропан не стимулирует дыхание и позволяет проводить операции при искусственном дыхании.

Под влиянием циклопропана изменяются глазные рефлексы, уменьшается движение глазных яблок, при наступлении глубокой анестезии последние устанавливаются эксцентрично.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. Препарат переносится лучше, чем фторотан или эфир. Реже, чем эфир, вызывает нарушения дыхания, кашель, тахипноэ и усиление бронхиальной секреции. При быстрой подаче газа может развиваться ларингоспазм, тахипноэ, кашель, возбуждение или бред. Повышает электрическую нестабиль-

ность миокарда и может приводить к аритмиям, в том числе к желудочковой экстрасистолии, желудочковой тахикардии и фибрилляции. Препарат угнетает дыхательный центр, что приводит к накоплению в организме углекислого газа и развитию метаболического ацидоза.

После окончания анестезии резкое увеличение выдыхаемого углекислого газа при сохраняющейся депрессии вазомоторного центра может сопровождаться тяжелым коллапсом (циклопропановый шок). Циклопропан повышает трансфузию плазмы через сосудистую стенку.

21.2.3. Нейролептаналгезия

Нейролептаналгезия приводит как к снижению активности, так и уменьшению ответа на внешние раздражители. Как правило, это выражается в отсутствии психомоторных реакций, состоянии аналгезии и седации, хотя при этом пациент понимает вопросы, отвечает на них и может выполнять команды. Это состояние может с успехом использоваться при проведении различных диагностических мероприятий. Нейролептаналгезия в обычных ситуациях подразумевает сочетанное использование двух препаратов — фентанила и дроперидола.

Однако для усиления потери чувствительности обычно требуется дополнительная дача закиси азота. Кроме влияния на поведение бутирофеноны (дроперидол) также оказывают противорвотное действие. Основным механизмом действия является связывание с ГАМК-рецепторами и нарушение опосредуемой дофамином синаптической передачи в ЦНС, при этом могут развиваться дискинетические бессознательные (экстрапирамидные) движения. Опиоидные анестетики взаимодействуют преимущественно с μ - и δ -рецепторами. Близкое расположение и взаимодействие опиоидных рецепторов ствола с кардиореспираторным и рвотным центрами способствует развитию нежелательных реакций в виде угнетения дыхания и рвоты. Большинство опиоидных анестетиков метаболизируется в печени посредством конъюгации с глюкуроновой кислотой, выводится преимущественно почками посредством клубочковой фильтрации (90%). Менее 10% выводятся в неизменном виде. У пациентов пожилого возраста возможно

увеличение $T_{1/2}$, особенно при болезнях печени и почек.

Побочные действия

Сердечно-сосудистая система: ортостатическая гипотензия, брадикардия и обморок.

ЖКТ: запор, тошнота, рвота, холестаза.

ЦНС: седативное и возбуждающее действие (особенно у пожилых пациентов), делирий, галлюцинации, повышение внутричерепного давления вплоть до развития острого нарушения мозгового кровообращения, миоз.

Дыхательная система: снижение вентиляции легких, угнетение дыхания.

Мочевыделительная система: нарушение оттока мочи или усугубление этого состояния при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и стенозе уретры.

Лекарственное взаимодействие. Следует с осторожностью назначать опиоидные препараты одновременно с другими ЛС (барбитураты, алкоголь), оказывающими депрессивное действие на ЦНС, а также с блокаторами β -адренорецепторов вследствие взаимного усиления угнетающего влияния на ЦНС.

При одновременном назначении дофамина возможно снижение анальгетического эффекта.

Дроперидол — наиболее широко применяемый в анестезиологической практике бутирофенон. Дроперидол блокирует α -адренорецепторы, при этом может вызывать снижение АД, чаще при гиповолемии и внутривенном введении. Дроперидол обладает некоторым протективным свойством, препятствуя развитию катехоламининдуцированных аритмий.

Дроперидол вызывает умеренную церебральную вазоконстрикцию и снижение давления СМЖ.

При использовании без адъювантов вызывает седацию, при этом пациент выглядит умиротворенным. Однако в последующем может провоцировать жалобы на неприятные ощущения ментальной ажитации; этого можно избежать путем совместного введения опиоида или бензодиазепина.

Фармакокинетика. Дроперидол начинает действовать через 3–10 мин после внутривенной инъекции; длительность его действия может превышать 12 ч. Большая часть введенной

дозы метаболизируется в печени, при печеночной недостаточности требуется коррекция дозы. Около 10% препарата выделяются в неизменном виде с мочой.

Режим дозирования. Премедикация: 1,25–2,5 мг перорально или внутримышечно совместно с бензодиазепином или опиоидом. Дозы, превышающие 5 мг, не усиливают седативный эффект. Нейролептаналгезия/анестезия: до 10 мг внутривенно в сочетании с фентанилом. Применяется смесь дроперидола и фентанила (таламонал), которая содержит 50 мкг/мл фентанила и 2,5 мг/мл дроперидола.

Взаимодействие. При приеме совместно с опиоидом могут беспокоить неприятные субъективные ощущения, экстрапирамидные нарушения в течение суток.

Дроперидол может потенцировать действие анестетиков и седативных препаратов, при этом восстановление сознания замедляется.

Фентанил — быстродействующий синтетический опиоидный анестетик. Связывается преимущественно с μ -рецепторами, являясь их агонистом. По анальгетическому эффекту в 80–100 раз превосходит морфин. Оказывает спотворное действие. Вызывает эйфорию. Фентанил имеет относительно слабые седативные эффекты по сравнению с морфином.

При повторном введении возможно развитие толерантности и лекарственной зависимости.

Фармакокинетика. Препарат хорошо растворяется в жирах и очень быстро достигает опиоидных рецепторов. При внутривенном введении эффект развивается через 1–3 мин, достигает максимума через 5–7 мин и продолжается 20–60 мин.

Режим дозирования. Наиболее часто фентанил используется в качестве дополнительного анальгетика во время анестезии. Дозы 50–100 мкг могут вводиться внутривенно пациентам, находящимся на спонтанном дыхании. Большие дозы (200–800 мкг внутривенно) используются на фоне ИВЛ.

Побочные действия. Возможно кратковременное незначительное угнетение дыхательного центра. Дозы, превышающие 50 мкг, в сочетании с анестетиками могут привести к угнетению дыхания в течение нескольких минут.

Отсроченное угнетение дыхания может наблюдаться после болюсной внутривенной дозы. Возможно некоторое снижение АД, а также уменьшение ЧСС вследствие вагусной стимуляции.

По сравнению с морфином фентанил реже вызывает рвоту и угнетение дыхания благодаря своим фармакодинамическим особенностям. Существует обратно пропорциональная связь между степенью растворимости препарата в липидах и его нежелательным воздействием на кардиореспираторный и рвотный центры ствола мозга, поэтому рвота, зуд и дыхательная депрессия наблюдаются реже. При внутривенном введении фентанила возможно резкое повышение давления в малом круге кровообращения с развитием бронхоспазма и появлением эпилептиформных графоэлементов на ЭЭГ.

Алфентанил — синтетический дериват фентанила с высокой жирорастворимостью; имеет небольшой объем распределения и короткий $T_{1/2}$; действие непродолжительное. По сравнению с фентанилом предпочтителен для постоянной внутривенной инфузии во время операции, в этом случае менее вероятно послеоперационное угнетение дыхания. Он в меньшей степени, чем морфин, кумулируется в тканях у пациентов с острой почечной недостаточностью.

Алфентанил в большей степени, чем фентанил, угнетает сердечно-сосудистую систему, особенно у пожилых лиц.

Угнетение дыхания часто наблюдается в первые несколько минут после введения алфентанила. Дозы, приближающиеся к 500 мкг, можно вводить пациентам со спонтанным дыханием; продолжительность действия составляет всего 5–10 мин.

Суфентанил в 600–700 раз сильнее морфина. Легко растворяется в жирах и имеет более быстрое начало действия, чем фентанил; длительность действия несколько меньше. Интраоперационно применяется в дозе 5–10 мкг у пациентов на спонтанном дыхании и 25–30 мкг — на фоне ИВЛ; доза 10–30 мкг/кг используется для достижения гипнотического и анальгетического эффектов.

Фентанил и его аналоги (алфентанил и суфентанил) не оказывают существенного влияния на сердечно-сосудистую систему, поэтому они

предпочтительны для проведения премедикации и, в комбинации с дроперидолом, внутривенной нейролептаналгезии.

21.2.4. Миорелаксанты

Миорелаксантами называются ЛВ, вызывающие обратимый мышечный паралич (расслабление поперечнополосатой мускулатуры). Этот эффект может с успехом использоваться в анестезиологии для выполнения интубации трахеобронхиального дерева и проведения анестезиологического пособия на фоне ИВЛ при полостных операциях и диагностических манипуляциях (бронхоскопия).

Релаксация мышц может быть достигнута с помощью ЛС, воздействующих через центральные механизмы или на уровне нервно-мышечного синапса, или непосредственно на мышечную ткань. В хирургической практике наибольшее распространение получили препараты, воздействующие на нервно-мышечный синапс. Эту группу ЛС представляют:

- **деполяризующие миорелаксанты** — суксаметоний, декаметоний. Воздействуют на н-холинорецепторы концевой пластины нервно-мышечного синапса, поддерживают постсинаптическую мембрану в постоянном состоянии деполяризации (после кратковременного сокращения мышцы расслабляются). В отличие от ацетилхолина не разрушаются ацетилхолинэстеразой. Антихолинэстеразные средства пролонгируют это состояние. Эффект продолжается до момента поступления миорелаксантов в кровь, где они гидролизуются;
- **недеполяризующие миорелаксанты** (конкурентные блокаторы) — тубокурарин, панкуроний, алкуроний и др. Конкурируют с ацетилхолином за рецепторы и предупреждают развитие деполяризации мембраны, вызываемое ацетилхолином, и мышечное сокращение. Изменения мышечного кровотока или сердечного выброса могут в значительной мере изменять степень нейромышечной блокады.

Деполяризующие нейромышечные блокаторы. Единственным деполяризующим релаксантом, доступным сегодня в клинической практике, является суксаметоний (известный в США

как сукцинилхолин). В Великобритании долгие годы применялся декаметоний, но в настоящее время он доступен только для исследовательских целей.

Суксаметоний (листенон, дитилин) является четвертичным аммониевым соединением.

Суксаметоний обеспечивает оптимальные условия для интубации, он предпочтителен в тех ситуациях, когда необходима быстрая интубация трахеи, например у пациента с полным желудком или в акушерской практике. Он также показан в случае предполагаемой трудной интубации (по анатомическим причинам). Введение суксаметония приводит вначале к деполяризации и мышечному сокращению, известному как фасцикуляция. Поскольку этот эффект сохраняется, последующие потенциалы действия не могут пройти через ионные каналы и мышца расслабляется; реполяризации не происходит.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Препарат очень быстро метаболизируется плазменной холинэстеразой. Восстановление нейромышечной проводимости начинается через 3 мин и полностью завершается через 12–15 мин. Если плазменная холинэстераза структурно аномальна в связи с наследственными факторами или ее концентрация снижена, то длительность действия препарата может значительно изменяться. Около 10% препарата выделяются с мочой.

Р е ж и м д о з и р о в а н и я. Доза суксаметония, необходимая для интубации трахеи у взрослого, составляет примерно 1–1,5 мг/кг. При такой дозе наблюдается наиболее быстрое начало действия, а также возникновение глубокого блока в течение 1 мин.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я

Мышечная боль. Возникает в необычных местах (диафрагма, между лопаток), плохо устраняется обычными анальгетиками, особенно у пациентов с большой мышечной массой.

Повышение внутриглазного давления. Обусловлено сокращением наружных глазных мышц в момент введения суксаметония, при этом давление не снижается при прекураризации. Этот эффект сохраняется на протяжении всего нейромышечного блока и может быть причиной выдавливания содержимого глазного яблока у пациентов с открытой травмой глаза.

Повышение внутрижелудочного давления. При нормальном функционировании нижнего пищеводного сфинктера повышение внутрижелудочного давления незначительно и не приводит к регургитации желудочного содержимого.

Гиперкалиемия. Введение суксаметония во время галотановой анестезии повышает сывороточную концентрацию калия на 0,5 ммоль/л. Считают, что этот эффект обусловлен мышечной фасцикуляцией.

Кардиоваскулярные эффекты. Как и ацетилхолин, суксаметоний обладает мускариноподобным и никотиноподобным свойствами. Прямой вагусный эффект (мускариноподобный) вызывает синусовую брадикардию.

Анафилактические реакции редки, могут наблюдаться при повторном введении препарата.

Злокачественная гипертермия (на фоне ингаляционных анестетиков).

Недеполяризующие нейромышечные блокаторы. В отличие от суксаметония не изменяют структурной конформации постсинаптических ацетилхолиновых рецепторов и не вызывают мышечных фасцикуляций после первого введения. Они конкурируют с нейротрансмиттером за эти зоны, обратимо связываясь с одним или двумя рецепторами в тот момент, когда они не заняты ацетилхолином. Прекращение блокады возможно антихолинэстеразными средствами.

Недеполяризующие мышечные релаксанты — высокоионизирующиеся водорастворимые препараты, распределяющиеся в основном в плазме и экстрацеллюлярной жидкости. По химической структуре они подразделяются на два основных типа: бензилизохинолиновые (тубокурарин, алькуроний, атракурий и мивакурий) и аминостероидные соединения (панкуроний, векуроний, пипекуроний и рокуроний). Все эти препараты имеют одну или более четвертичных аммониевых групп $N^+(CH_3)_3$ для связывания с субъединицей на постсинаптическом рецепторе.

Бензилизохинолиновые соединения

Тубокурарина хлорид — правовращающий четвертичный аммониевый алкалоид, производится из коры южноамериканского растения *Chondrodendron tomentosum*, является первым недеполяризующим нейромышечным блокатором, примененным у людей.

Фармакодинамика. Тубокурарин связывается с холинергическими рецепторами на концевой пластине мотонейрона и конкурентно блокирует действие ацетилхолина, на продукцию или синтез ацетилхолина не влияет. Блокада, вызванная тубокурарином, обратима.

Тубокурарин вызывает мышечную слабость с последующим развитием вялого паралича. На первом этапе выключаются мелкие мышцы пальцев рук и ног, ушей и глаз, появляется диплопия, смазанность речи и затруднение дыхания. Затем последовательно выключаются мышцы конечностей, шеи, туловища и межреберные мышцы. Последними выключаются мышцы диафрагма. Развивается гипоксия и наступает смерть. Во время развития релаксации сознание не выключается, чувствительность сохранена. Восстановление двигательной функции происходит в обратном порядке.

Миорелаксанты не вызывают аналгезии и анестезирующего эффекта. Оказывая слабое ганглиоблокирующее действие, угнетают функцию надпочечников.

Тубокурарин способствует высвобождению гистамина из тканей, клинически это проявляется бронхоспазмом, гиперсаливацией и артериальной гипотензией. При быстром введении тубокурарина возможно резкое снижение АД. Кардиоваскулярные эффекты усиливаются при высоких дозах, на фоне ганглиоблокирующего эффекта.

Фармакокинетика. Вводится внутривенно, быстро распределяется в организме, $T_{1/2}$ составляет 100 мин. Продолжительность действия определяется скоростью элиминации и скоростью диссоциации тубокурарина из холинергических рецепторов. $T_{1/2}$ при диссоциации из холинергических рецепторов — 12 с.

Метаболизируется в печени и мышцах, около 30 % препарата в неизменном виде экскретируются с мочой, почечная недостаточность не оказывает значимого влияния на длительность эффекта.

Для тубокурарина характерна более высокая степень связывания с глобулинами плазмы, чем с альбуминами. Повышение уровня глобулинов в крови (при патологии печени) учитывается при выборе дозы.

Эффект наступает быстро, достигая максимума через 3–5 мин, и сохраняется в течение 20–30 мин. Повторные дозы пролонгируют клинический эффект, но из-за большого объема распределения имеется риск развития кумулятивного эффекта. Действие препарата пролонгируется также при ацидозе. Эффект тубокурарина пролонгируется при использовании для анестезии эфира и галотана.

Препарат плохо проходит через ГЭБ и плацентарный барьер, может применяться во время беременности.

Показания. Препарат используется для мышечной релаксации при операциях, проводимых под общей анестезией, интубации трахеи, при вспомогательном дыхании.

Режим дозирования. Доза для интубации составляет 0,5–0,6 мг/кг. Обычной дозой является внутривенная инфузия 6–30 мг препарата. Начальный эффект характеризуется развитием птоза вследствие паралича орбитальных мышц.

По окончании анестезиологического пособия должна быть проведена кратковременная ИВЛ до возобновления спонтанного дыхания. Для устранения действия используются антихолинэстеразные препараты (неостигмин 1–2,5 мг).

Побочные действия. Возможны легкая гипотензия (редко гипертензия), брадикардия, бронхоспазм вследствие высвобождения гистамина. Крайне редко возникает сосудистый коллапс и паралич дыхательного центра. Диплопия может сохраняться в течение нескольких дней. Терапевтические дозы могут сопровождаться апноэ, угнетением подвижности гортани и кашлем.

Взаимодействие. Токсичность препарата усиливается при одновременном использовании эфира, галотана, аминогликозидных антибиотиков, адреноблокаторов, лидокаина, наперстянки и ганглиоблокаторов.

Повышенная температура тела, гипокалиемия, миастения усиливают действие тубокурарина. Грудные дети более чувствительны к препарату. Респираторный ацидоз пролонгирует действие. Респираторный алкалоз приводит к снижению плазменной концентрации препарата.

Алькурония хлорид. Представляет собой полусинтетический дериват токсиферина, алкалоида трубчатого кураре. В меньшей степени, чем

тубокурарин, вызывает выброс гистамина, меньше влияет на сердечно-сосудистую систему, может вызывать умеренную тахикардию. Эффект развивается медленнее, длительность действия сравнима с тубокурарином. Выделяется почками в неизменном виде.

Доза для интубации составляет 0,2–0,25 мг/кг.

Галламин триетиодид. Синтетический препарат, время наступления эффекта сравнимо с тубокурарином, продолжительность эффекта несколько меньше; экскретируется почками. Более жирорастворим, чем бичетвертичные амины, проникает через плаценту, не должен использоваться в акушерской практике. Галламин обладает мощным ваголитическим свойством, нередко повышает ЧСС и АД.

Доза для интубации у взрослых составляет 160 мг.

Атракурия безилат. Атракурий был получен в процессе поиска недеполяризующего соединения с более быстрым началом действия, менее продолжительным эффектом и меньшим влиянием на сердечно-сосудистую систему по сравнению с другими препаратами. Его действие прекращается быстрее, чем у более ранних недеполяризующих препаратов, и реверсия происходит через 20–25 мин после введения. Препарат не оказывает прямого влияния на сердечно-сосудистую систему, но способен высвобождать гистамин и может вызывать отек и гиперемию в месте инъекции.

Цисатракурия безилат (нимбекс). Цисатракурий в 3–4 раза превышает по активности атракурий, оказывает более длительное действие. Обладает минимальными нежелательными реакциями. Не влияет на сердечно-сосудистую систему и не вызывает высвобождение гистамина.

Мивакурия хлорид. Характеризуется ультракоротким эффектом и минимальными нежелательными реакциями. Целесообразен при бронхоскопии, эзофагоскопии, лапароскопии, тонзилэктомии.

Аминостероидные соединения. Все аминостероидные соединения имеют одну или несколько четвертичных аммониевых групп, соединенных со стероидным ядром. Они вызывают меньше неблагоприятных кардиоваскулярных эффектов, чем бензилизохинолиновые соединения, и в меньшей степени стимулируют выброс

гистамина из тучных клеток. Экскретируются почками в неизмененном виде, частично метаболизируются в печени до дезацетилированных метаболитов. Метаболиты в меньшей степени способны вызывать нейромышечную блокаду.

Панкурония бромид — бичетвертичный амин. Продолжительность эффекта достаточно велика, особенно в присутствии мощных ингаляционных анестетиков или снижении выделительной функции почек. 60% препарата экскретируются почками в неизмененном виде. Метаболиты обладают свойствами нейромышечных блокаторов.

Панкуроний не стимулирует выброса гистамина, обладает прямыми ваголитическими и симпатомиметическими свойствами и может вызывать тахикардию и гипертензию. Он ингибирует плазменную холинэстеразу, потенцируя эффект метаболизируемых этим ферментом суксаметония, мивакурия.

Доза для интубации — 0,1 мг/кг; максимальный эффект наступает через 3–4 мин.

Векурония бромид (норкурон) — стероидный препарат, является моночетвертичным амином, отличается от панкурония отсутствием метильной группы в одном из четвертичных аммониевых радикалов. Векуроний редко провоцирует выброс гистамина и не оказывает прямого влияния на сердечно-сосудистую систему, экскретируется почками (30%) и подвергается дезацетилированию в печени.

Интубационная доза (0,1 мг/кг) в течение 3 мин вызывает глубокий нейромышечный блок, продолжительность эффекта — 30 мин.

Пипекурония бромид (ардуан). Время начала и прекращения действия такое же, как у панкурония; значительная часть препарата (66%) экскретируется почками. В отличие от панкурония не влияет на сердечно-сосудистую систему, не оказывая ни ваголитического, ни симпатомиметического действия. Предпочтителен для проведения обширных операций у пациентов с заболеванием сердца.

Интубационная доза — 0,07 мг/кг.

Рокурония бромид — моночетвертичный амин. От других недеполяризующих миорелаксантов отличается наиболее быстрым началом действия. Активность в 6–8 раз слабее, чем у векурония.

Препарат экскретируется в неизмененном виде с мочой и желчью.

При введении дозы 0,6 мг/кг оптимальные условия для интубации обеспечены через 60–90 с, это лишь несколько больше времени начала действия суксаметония. Длительность клинического эффекта составляет 30–45 мин.

21.2.5. Бензодиазепины

Первоначально эти препараты использовались как седативные и гипнотические средства, в больших дозах они индуцируют анестезию, вызывают слабую мышечную релаксацию и обладают противосудорожными свойствами.

Фармакодинамика. Бензодиазепины воздействуют на проводящие пути спинного и головного мозга, в частности в ретикулярной формации среднего мозга и лимбической системе.

Механизм действия связан со стимуляцией активности ингибирующего трансммиттера ГАМК, что обуславливает пресинаптическое ингибирование в этих областях.

Существует прогрессивный дозозависимый переход от седации через снотворный эффект к бессознательному состоянию. При больших дозах индуцируется анестезия. Большинство бензодиазепинов обладает противосудорожным свойством, предотвращая подкорковое распространение судорожной активности.

Диазепам при внутривенном введении может вызывать преходящую аналгезию, другие бензодиазепины этим свойством не обладают.

Диазепам вызывает дозозависимую антеградную амнезию вследствие влияния на раннюю фазу консолидации процесса запоминания.

Фармакокинетика. Основные фармакокинетические параметры бензодиазепинов приведены в табл. 21.12.

Таблица 21.12

Фармакокинетические характеристики бензодиазепинов

Препарат	$T_{1/2}$, ч	Активные метаболиты	$T_{1/2}$ метаболитов, ч
Диазепам	36	Да	100
Мидазолам	2	Нет	1,5–2,5
Темазепам	8	Нет	—
Лоразепам	15	Нет	10–20

Показания к применению бензодиазепинов в анестезиологической практике. Диазепам, темазепам и лоразепам используют для премедикации. Внутривенное введение диазепама и мидазолама обеспечивает удовлетворительную седацию и амнезию во время гастроинтестинальной или трахеобронхиальной эндоскопии. Низкие дозы диазепама и мидазолама могут применяться внутривенно для обеспечения седации во время коротких стоматологических процедур, проводимых под местной анестезией. Диазепам, лоразепам и мидазолам применяются внутривенно для седации и амнезии у пациентов, требующих ИВЛ.

Побочные действия. Большие дозы бензодиазепинов вызывают вентиляторную депрессию, а также некоторое снижение активности дыхательных мышц. Тяжелая респираторная депрессия чаще наблюдается у пожилых или ослабленных пациентов после внутривенного введения.

Кроме того, большие дозы бензодиазепинов снижают минутный объем и системное АД, особенно при применении в комбинации с опиоидами; при этом часто наблюдается рефлекторная тахикардия. Гипотензия более вероятна у пациентов с гиповолемией.

Бензодиазепины вызывают релаксацию гладких мышц. Быстро проходят через плаценту и могут вызвать депрессию плода. Длительное использование бензодиазепинов может привести к психологической и физической зависимости. В низких дозах бензодиазепины снижают МАК ингаляционных анестетиков. Могут наблюдаться остаточная сонливость, ментальные нарушения, дизартрия и атаксия. Иногда возникает мышечная слабость, головная боль, тошнота и рвота, головокружение, суставная и боль в груди.

Диазепам (релиум, седуксен, сибазон). **Фармакокинетика.** При внутримышечном введении абсорбция бывает замедленной, мигрирующей и неполной, поэтому препарат предпочтительнее вводить внутривенно. Биодоступность при приеме внутрь почти равна 100%. Эффект после приема внутрь развивается через 30–45 мин, длительность действия — 4–6 ч. Характерна высокая связь с белками плазмы (98%). После внутривенной болюсной дозы вызывает седацию через 1–2 мин. $T_{1/2}$ 20–90 ч.

Режим дозирования. С целью премедикации: 10–15 мг перорально (1–5 мг у детей). Для седации: 7–15 мг медленно внутривенно; у пожилых пациентов дозу следует уменьшить на 50%. При эпилептическом статусе: 10–20 мг внутривенно в течение 5 мин; при необходимости повторить через 30–60 мин.

Мидазолам — водорастворимый бензодиазепин, который в качестве внутривенного седативного средства практически вытеснил диазепам. Препарат не рекомендуется к применению в качестве антиконвульсанта.

При внутривенном введении мидазолам начинает действовать несколько быстрее диазепама; длительность его действия короче. $T_{1/2}$ составляет 1,5–2,5 ч. Его метаболиты неактивны. У некоторых пациентов в критическом состоянии метаболизм замедляется, что приводит к удлинению $T_{1/2}$ (до 21 ч) и значительному замедлению восстановления сознания, остаточные умственные расстройства бывают менее выраженными.

Как и диазепам, может вызывать вентиляторную депрессию, особенно у пожилых пациентов. У пациентов с гиповолемией может наблюдаться сердечно-сосудистая депрессия.

Режим дозирования. Для седации у взрослых используются дозы 2,5–7,5 мг; максимальная доза для пожилых пациентов — 2,5 мг. Для премедикации — 5 мг в/м (2,5 мг у пожилых).

Темазепам — препарат короткого действия, остаточные эффекты незначительны. При приеме внутрь 20 мг за час до операции для премедикации вызывает гипнотический и анксиолитический эффекты. В дозе 30 мг эффект сравним с таковым мидазолама, введенного внутривенно, может применяться для седации в стоматологии. Низкая растворимость во всех видах растворителей не позволяет использовать препарат парентерально.

21.3. ПРЕМЕДИКАЦИЯ

Премедикация используется для купирования негативных ощущений пациента (беспокойство и страх) перед операцией и подготовки к общему обезболиванию. Неадекватная премедикация может привести к использованию более высоких

доз анестетиков, чем необходимо для конкретного больного, что осложняет его выход из анестезии. Анестезиологическая премедикация обычно включает в себя несколько компонентов.

Седативные средства обеспечивают снятие нервного напряжения у больного перед операцией. Положительным эффектом этих препаратов также является увеличение степени амнезии для пред- и послеоперационного периодов и снижения риска неприятных сновидений в течение анестезии.

Опиоиды — наиболее часто используемые ЛС для премедикации.

Оmnopон — комбинированный препарат, в состав которого входят (1 мл 1% раствора) морфина гидрохлорид 6,7 мг, кодеин 0,72 мг, наркотин 2,7 мг, папаверина гидрохлорид 0,36 мг, тебаин 0,05 мг. Ввиду того что основным компонентом является морфин, *омнопон* обладает сходными эффектами. Иногда лучше переносится, чем морфин. За счет входящих в состав наркотина, папаверина гидрохлорида и тебаина реже вызывает развитие спазмов гладкой мускулатуры.

Тримеперидин (промедол) — агонист опиатных рецепторов. По сравнению с морфином оказывает более слабое и кратковременное обезболивающее действие, меньше влияет на дыхатель-

ный, рвотный и вагусный центры, не вызывает спазма гладкой мускулатуры (кроме миометрия), оказывает умеренное спазмолитическое и снотворное действие.

Отсутствие у него спазмогенного влияния на гладкую мускулатуру и сфинктеры уменьшает возможность задержки мочеиспускания и газов в кишечнике в послеоперационный период. Широко используется в анестезиологической практике в качестве одного из основных компонентов для премедикации.

Бензодиазепины хорошо снимают предоперационное беспокойство, не обладают анальгезирующим свойством и поэтому могут использоваться в сочетании с опиоидными анальгетиками, хотя при этом может произойти потенцирование депрессивного воздействия на дыхательный центр.

Барбитураты. Седативный эффект сходен с таковым у опиоидов, но в послеоперационный период часто наблюдается беспокойство больного. Барбитураты вызывают выраженную дыхательную депрессию, поэтому многие предпочитают им более безопасные бензодиазепины.

Атропин является традиционным компонентом премедикации, вызывает сухость во рту и тахикардию. Эти эффекты максимально выражены через 1 ч после инъекции в дозе 0,6 мг.

22

ВИТАМИНЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

22.1. ВИТАМИНЫ

Витамины обычно классифицируют на жирорастворимые (А, D, E, К) и водорастворимые (С и В). Витамины первой группы, как все жирорастворимые соединения, способны накапливаться в организме, поэтому поступление их в организм в больших количествах может привести к развитию интоксикации (гипервитаминоз). Водорастворимые витамины при избыточном поступлении быстро экскретируются с мочой и поэтому менее токсичны, чем жирорастворимые.

Большинство витаминов содержится в продуктах питания в виде родственных соединений или витаминов, взаимобратимых и метаболизирующихся в организме в свои активные формы.

Недостаток витаминов в организме может приводить к развитию таких заболеваний, как рахит, цинга, бери-бери, пеллагра, мегалобластная анемия. Гипо- и авитаминозы могут развиваться вследствие многих причин.

Причины развития гипо- и авитаминозов

- I. Недостаточное содержание витаминов в пище.
- II. Повышенное потребление витаминов организмом при обычном уровне их поступления (относительная недостаточность).

III. Нарушение эндогенного синтеза витаминов.

IV. Нарушения фармакокинетики витаминов:

- нарушение всасывания;
- нарушение распределения;
- нарушение или неполноценность метаболизма витаминов;
- повышение экскреции витаминов.

Недостаточное содержание витаминов в диете встречается:

- при низком экономическом уровне жизни населения (витамины А, В₁);
- у детей, с первых недель жизни находящихся на искусственном вскармливании (витамины С, В₆);
- у младенцев при сниженном содержании витаминов в молоке матери (витамины В₁₂, В₆, фолиевая кислота);
- у детей, получающих несбалансированную диету с преобладанием углеводов, дефицитом или избытком белка;
- при длительном ограничении диеты вследствие анорексии, тошноты, рвоты или боли, связанных с приемом пищи, а также при ятрогенно ограниченной диете.

Повышенное потребление витаминов организмом при обычном уровне их поступления

может привести к развитию относительной витаминной недостаточности. Это встречается при беременности и лактации, при неспецифическом язвенном колите, спру, длительной лихорадке и других состояниях, связанных с усиленным распадом белка, опухолевых заболеваниях.

Нарушение эндогенного синтеза витаминов может наблюдаться при дисбиозе (как следствие антибактериальной терапии), у недоношенных новорожденных (недостаток синтеза витамина К), при чрезмерном росте бактерий в кишечнике (витамин В₁₂).

Нарушения всасывания встречаются при:

- заболеваниях ЖКТ: гастрэктомия (В₁₂); резекция тонкого кишечника; заболевания поджелудочной железы, желчных путей, сопровождающиеся только выраженными формами стеатореи, когда значительно снижается количество желчных кислот или ферментов, необходимых для всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К). При энтеропатиях и хронических диареях чаще наблюдается недостаточность водорастворимых витаминов (В, С), что отражает мальабсорбцию сахаров и аминокислот;
- лечении препаратами, нарушающими всасывание витаминов, такими как, например, вазелиновое масло (витамины А, D), оральные контрацептивы, противосудорожные средства (фолаты);
- нарушении транспорта витаминов при снижении количества белка, необходимого для их циркуляции, или хранения (витамин А), что встречается при заболеваниях печени.

Нарушения или неполноценность метаболизма витаминов обусловлены: генетическими дефектами ферментных систем (витамин В₁₂ — мегалобластные анемии у детей); возрастной неполноценностью ферментных систем, переводящих провитамины в их активные метаболиты. Это встречается у недоношенных детей в первые месяцы жизни и усугубляется также отсутствием запасов витаминов В₁₂, К, Е, D, С, фолиевой кислоты в печени. Кроме того, это может быть обусловлено дефектами ферментных систем вследствие тяжелой почечной недостаточности, первичного билиарного цирроза (витамин D), алкогольного цирроза (витамины группы В), нару-

шением белковосинтетической функции печени (витамин К); взаимодействиями с другими препаратами, нарушающими обмен витаминов. Так, например, оральные контрацептивы могут нарушать обмен пиридоксина; метотрексат, хлоридин, алкоголь, триметоприм — фолатов; противосудорожные средства — витамина D. Иногда наблюдается также повышение экскреции водорастворимых витаминов, например при диабете.

При недостаточном обеспечении организма витаминами организм начинает расходовать имеющиеся резервы. При их истощении возникают биохимические и функциональные нарушения и только после этого могут появиться изменения на морфологическом уровне, проявляющиеся субклинически или клинически.

Стадии патогенеза витаминной недостаточности

I. Субклиническая недостаточность:

- снижение концентрации витаминов в плазме и в моче;
- снижение концентрации витаминов в тканях и клетках;
- гипофункция ферментов;
- функциональные дефекты, проявляющиеся при стрессах.

II. Клинические проявления:

- симптомы дисфункций тканей и органов;
- патологические повреждения тканей и органов;
- развернутый клинический синдром.

Такое постепенное развитие витаминной недостаточности объясняет довольно небольшое число больных, у которых имеются клинические проявления гиповитаминоза.

Клиническое применение витаминов показано для предупреждения, лечения клинических развернутых форм гипо- и авитаминоза и получения других, не связанных с коррекцией авитаминоза фармакологических эффектов витаминных препаратов.

Показанием для профилактической терапии служат недостаточное содержание витаминов в диете, повышенное их потребление, желудочно-кишечные заболевания, связанные с мальабсорбцией витаминов.

Специальное лечение витаминными препаратами применяют, если доказан диагноз витамин-

ной недостаточности, который устанавливается на основе клинического обследования, диетического анамнеза и биохимического исследования крови, мочи и тканей.

Фармакологические дозы применяются в зависимости от фармакодинамических эффектов соответствующих витаминов, например использования вазодилатирующего действия никотиновой кислоты или стабилизирующего коэнзимы действия насыщающих доз пиридоксина и т. д.

Вопрос о дозировке витаминных препаратов решается на основании некоторых общих правил: диетическая недостаточность лечится дозами, не превышающими суточную потребность; при клинически значимой мальабсорбции, повышенных потерях или повышенном потреблении суточную потребность превышают в 5–10 раз. В настоящее время нет адекватных методов оценки достаточности назначаемых доз витаминных препаратов. Фармакологические дозы, как правило, в 20–600 раз превышают рекомендуемую суточную дозу.

Необходимо отметить, что широкое применение больших доз витаминов часто основывается на клинических наблюдениях, полученных без использования данных двойных слепых рандомизированных исследований. Проведение методологически адекватных исследований позволило отвергнуть эффективность витамина А при юношеских угрях, витамина Е — при стенокардии и гиперлипидемии, витамина С — при прогрессирующем раке, никотиновой кислоты — при шизофрении. До сих пор остается недоказанным действие витамина С при простудных заболеваниях и астме, а пантотеновой кислоты — при остеоартритах.

Необходимо также учесть, что большинство витаминов при назначении в больших дозах способно вызывать побочные реакции. Это в большей степени касается жирорастворимых витаминов А и D, превышение суточной потребности которых в 10 раз вызывает токсические эффекты. Более редко описываются токсикозы в результате применения водорастворимых витаминов в дозах, превышающих суточную потребность в 1000–3000 раз.

Витамин А — ретинол. Источники животного происхождения — яичный желток, молоко,

масло, сыр, треска, палтус, печень млекопитающих — содержат ретинола пальмитат. В растениях — моркови, шпинате луке, черной смородине, абрикосах, чернике — витамин А представлен каротиноидами. Каждая молекула каротина является источником двух молекул витамина А. Витамин А устойчив при обычной варке, но разрушается при высокой температуре, сушке и под влиянием окислителей.

Фармакокинетика. Витамин А быстро всасывается в ЖКТ. Всасывание ретинола пальмитата А снижается при малой активности липазы поджелудочной железы (первые 6 мес. жизни ребенка). Закупорка желчных путей и болезни печени уменьшают всасывание витамина А, вероятно, из-за ферментативной несостоятельности тонкой кишки. После приема внутрь максимальная концентрация ретинола в крови наблюдается через 4 ч. Он депонируется в клетках Купфера и после насыщения печени высвобождается небольшими порциями в плазму. Транспорт ретинола обеспечивают специфические глобулины или преальбумины, которые предохраняют его от фильтрации в почечных клубочках. При гипопропротеинемии возрастают потери ретинола с мочой и нарушается его транспорт из кишечника в ткани. Ретинол метаболизируется в тканях с превращением в двуокись углерода и жирные кислоты, а также в водорастворимые метаболиты. В норме в моче человека витамин А не содержится.

В отличие от ретинола каротин всасывается медленно, для его абсорбции в кишечнике необходимо присутствие желчи и абсорбируемых жиров. В стенке кишки каротин превращается в ретинол. Следует иметь в виду, что в первые месяцы жизни ребенка активность каротиназы снижена. Некоторое количество каротина, поступающего с пищей, депонируется в печени и может поступать в кровоток, вызывая каротинемию, что сопровождается характерным желтым окрашиванием кожи.

Физиологические функции. Витамин А играет решающую роль в процессах световой адаптации, так, он необходим для биосинтеза светочувствительного пигмента палочек сетчатой оболочки. Витамин А требуется для сохранения целостности и дифференциации

эпителиальных клеток, синтеза глюкокортикоидов и холестерина, а также для роста организма. Суточная потребность взрослого человека составляет около 500 МЕ (1 МЕ — 0,344 мкг стандартного препарата), ребенка в возрасте до 5 лет — 3000 МЕ.

Дефицит витамина А проявляется тяжелыми нарушениями зрения вплоть до слепоты, ксерозом конъюнктивальной оболочки и ксерофтальмией. При этом может наблюдаться метаплазия плоского эпителия слизистых оболочек верхних дыхательных путей и десен, фолликулярный гиперкератоз, повышение частоты образования камней в почках и задержка роста. Сходные изменения наблюдаются в эпителии кишечника, что обуславливает диарею (табл. 22.1).

Применение. С лечебной целью витамин А назначают в дозе от 15 до 100 тыс. МЕ в зависимости от тяжести состояния и возраста. Лечение целесообразно начинать с внутримышечного введения водного раствора препарата и продолжать введение масляных растворов внутрь. Улучшение состояния наступает через неделю после начала лечения, но для полного выздоровления иногда требуется несколько месяцев. Профилактически витамин А назначают внутрь в виде масляных растворов по различным схемам.

Добавление витамина А к пище целесообразно при диетической несбалансированности, плохой всасываемости, повышенном потреблении, повышенной экскреции, ферментативных

генетических дефектах, отвечающих на введение витамина А, а также при применении препаратов, нарушающих фармакокинетику витамина А (вазелиновое масло при длительном употреблении).

Побочные действия. Интоксикация витамином А может быть как острой, так и хронической. Острые интоксикации описаны у детей и взрослых при необоснованном введении им однократно очень больших доз витамина А (от 300 тыс. до 1 млн МЕ). Интоксикация проявляется головной болью, раздражительностью, тошнотой, болью в животе, диплопией, отеком соска зрительного нерва, судорогами, делирием, у детей — выпячиванием родничка, рвотой.

Хроническая интоксикация обычно развивается после длительного, в течение нескольких лет, приема больших доз (100–300 тыс. МЕ в день). В хронических случаях первыми симптомами являются повреждение кожи и волос, головная боль, слабость. Позже присоединяется суставная боль, гиперостоз, может быть гепатоспленомегалия. Самыми частыми симптомами являются характерное шелушение кожи, анорексия, сухость и зуд кожи, повышенная возбудимость, незначительная лихорадочная реакция, алоpecia, кровоточивость, трещины и изъязвления на коже и пр. Типичными проявлениями могут быть нарушения зрения; подкожные опухоли, костные экзостозы. Рентгенологически выявляется преждевременное закрытие эпифизов с последующей задержкой роста у детей.

Таблица 22.1

Основные клинические проявления гипо- и гипervитаминоза А

Система организма	Гиповитаминоз А	Гипervитаминоз
Общие проявления	Задержка развития, подверженность инфекции; смерть	Летаргия, отложение каротиноидов, смерть
Кожа и слизистые оболочки	Ксероз, каротинизирующая метаплазия, ксерофтальмия, кератомалиция	Десквамация, нарушение образования эпителиальных клеток
Скелетная мускулатура и кости	—	Декальцификация, переломы, утончение кортикального слоя; врожденные дефекты формирования скелета
Репродуктивная система	Дегенерация яичек, рассасывание гонад, врожденные дефекты	—
Нервная система	Сдавление костью, повышение внутричерепного давления, атрофия и атаксия	Повышение внутричерепного давления
Сетчатка глаза	Ночная слепота	—

В отличие от ретинола каротиноиды, даже если их применяют в превышающих нормальную дозу количествах на протяжении месяцев, не вызывают токсических явлений. Большое поступление каротина проявляется отложением липохромных веществ в подкожной ткани и в эпидермисе, что окрашивает кожу в желтоватый цвет.

В экспериментах на животных витамин А оказывал тератогенное действие, проявляющееся краниоцеребральными аномалиями.

Витамин D. Это группа близких по строению стеролов, обладающих общим свойством предупреждать и излечивать рахит. Витамин D₁ представляет собой смесь нескольких стеролов, витамин D₂, или кальциферол, образуется из облученных дрожжей и хлеба, витамин D₃, или холекальциферол, постоянно синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей, являясь основным источником витамина D. Меньшая его часть поступает с пищей (печень рыб, облученное молоко). По действию в организме человека витамины D₂ и D₃ сходны как качественно, так и количественно.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. При приеме внутрь всасывание витамина D происходит в дистальном отделе тонкой кишки с участием желчных кислот. Неполное всасывание наблюдается при обструктивной желтухе и выраженной стеаторее. Минеральные масла снижают всасывание витамина D из пищевых продуктов. В крови большая его часть находится в связанном состоянии с γ -глобулинами и альбуминами. Витамин D депонируется главным образом в жировой ткани. Основные процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках. В коже под действием ультрафиолетового облучения витамин D₃ образуется из предшественников. В печени витамин D, гидроксилируясь, превращается в 25-оксихолекальциферол (25-ОН-D₃). Последний в почках с участием паратгормона переходит в самый активный метаболит витамина D — 1,25-диоксихолекальциферол (1,25-(ОН)₂-D₃), который рассматривается как сильнодействующий почечный гормон стероидной структуры. T_{1/2} витамин D составляет около 19 дней. Экскретируется в основном желчью.

Физиологическое и фармакологическое действие. Механизм действия: 1,25-(ОН)₂-D₃ оказывает влияние на ядра клеточ-мишеней и стимулирует транскрипцию ДНК и РНК, что сопровождается усилением синтеза специфических протеинов.

Витамин D можно рассматривать и как витамин, и как гормон. Как витамин он поддерживает уровень неорганического фосфора и кальция в плазме выше порогового значения и повышает всасывание кальция в тонкой кишке, предупреждая тем самым развитие рахита и остеомаляции. В качестве гормона рассматривается активный метаболит витамина D — 1,25-диоксихолекальциферол, образующийся в почках. Он действует на клетки кишечника, почек и мышц. В клетках слизистой оболочки кишечника витамин D стимулирует синтез белка-переносчика, необходимого для транспорта кальция. Действие паратгормона, проявляющееся усилением абсорбции кальция, осуществляется полностью через его стимулирующее действие на выработку 1,25-(ОН)₂-D₃ почками. Всасывание фосфора также стимулируется витамином D. Так же как и паратгормон, но намного сильнее, он вызывает рассасывание костной ткани. (Усиление процессов минерализации тканей при лечении витамином D, по-видимому, является следствием повышения содержания кальция и фосфора в плазме.) На уровне почек 1,25-(ОН)₂-D₃ способен повышать реабсорбцию кальция, хотя и в умеренной степени, так как 99% кальция реабсорбируются в отсутствие витамина D. В мышечной ткани при недостаточности витамина D снижается захват кальция саркоплазматическим ретикуломом, что проявляется самым ярким симптомом дефицита витамина D — мышечной слабостью. Процесс образования гормона регулируется потребностью организма в кальции и фосфоре и опосредуется паратгормоном и содержанием фосфора в крови.

Суточная потребность в витамине D для лиц всех возрастных групп составляет около 400 МЕ (10 мкг). Недостаточность витамина D может развиваться из-за низкого образования его в коже, при недостаточном всасывании вследствие обтурационной желтухи или стеатореи, а также из-за нарушений печеночного и почечного ме-

таболизма витамина. Оптимальное содержание витамина D в плазме соответствует 30 нг/мл оксихолекальциферола (определенного радиоиммунологическим методом).

Дефицит витамина D проявляется рахитом у детей и остеомалацией у взрослых и сопровождается низким содержанием неорганического фосфора в плазме, нормальным или низким содержанием в плазме кальция, гипокальциурией, гиперфосфатурией и аминоацидурией. Кроме того, наблюдается нарушение функции нейромышечного аппарата (вялость скелетной мускулатуры), извращение нервной регуляции пищеварительного тракта.

П р и м е н е н и е. У новорожденных детей и недоношенных запасы витамина D невелики или отсутствуют. Клиника рахита при рождении никогда не отмечается, а развивается, по крайней мере, лишь с третьей недели жизни. Принято считать, что в женском молоке содержится только 4% суточной потребности младенца. Большая его часть находится в молоке в виде водорастворимого сульфата. Известно, что низкое содержание кальция в женском молоке ограничивает всасывание витамина D даже при достаточном его содержании в пище ребенка. Перечисленные факторы определяют целесообразность назначения профилактических доз витамина D, начиная со 2–4-й недели жизни.

Витамин D можно вводить по 500–1000 МЕ в день, на курс 600 тыс. МЕ, чередуя лечение с УФО-терапией. Дефицит витамина в пище детей старшего возраста также требует введения профилактических доз — по 1 чайной ложке рыбьего жира ежедневно (5000 МЕ) (табл. 22.2).

При клинических проявлениях авитаминоза (рахит, остеомалация) требуются лечебные дозы: возможно однократное внутримышечное введение 600 тыс. МЕ (15 мкг) кальциферола с повторным введением через 4–6 нед. при наличии показаний. (Одновременно назначают препараты кальция для коррекции возможной гипокальциемии, развивающейся под действием витамина D.) Аналогичные дозы желательны и для профилактики авитаминоза при хронической обструктивной желтухе, а также больным, длительно получающим противосудорожные препараты. Повторные введения проводят каждые 6 мес. При стеаторее требуется ежедневное введение витамина D в дозе от 4 до 25 тыс. МЕ в зависимости от тяжести состояния. У детей первого года жизни любая длительно существующая патология пищеварительного тракта, сопровождающаяся диареей, требует назначения витамина D. Еще более высокие дозы необходимы при витамин-D-резистентном рахите с остеомалацией. Это состояние не является следствием дефицита витамина в пище или мальабсорбции, а возника-

Таблица 22.2

Содержание витаминов в 100 мл молока различного происхождения (по данным разных авторов)

Витамин	Зрелое женское молоко	Товарное молоко	Коровье молоко	Кобылье молоко	Козье молоко	Овчье молоко
Витамин А, МЕ	109–176	70,6	88–150	200	117,6	176,5
Витамин D, МЕ	4–32		0,68–4,0			
Витамин Е, мг	0,35	0,085	0,15	0,077	0,085	
Витамин К, мкг			Следы			
Витамин С, мг	3,8–4,2	1,5	0,5–3,5	17,8	3,0	4,8
Витамин В ₁ , мг	0,15	0,045	0,03–0,06	0,09	0,16	0,09
Витамин В ₂ , мг	0,038	0,18	0,06–0,2	0,039	0,23	0,34
Витамин В ₅ , мг	0,022–0,059	0,033	0,015–0,07			
Витамин В ₁₂ , мкг	0,01	0,4	0,2–0,5	2,5	0,3	0,14
Фолиевая кислота, мкг	5,2	45	0,2–5,4			
Никотиновая кислота, мг	0,28	0,16	0,09–0,20	0,3	0,3	
Пантотеновая кислота, мг	0,26	0,35	0,02–0,035			
Биотин, мкг	0,76	5,6	2,8			

ет из-за нарушения гидроксилирования в печени или почках и как результат недостаточного образования гормонально-активного метаболита — холекальциферола. Витамин-D-резистентный рахит может развиваться при хронической почечной недостаточности, синдроме Фанкони, наследственном гипофосфатемическом рахите, гипопаратиреозе. При лечении этих заболеваний для сохранения костной ткани применяют высокие дозы витамина D: 25, 250 и даже 500 тыс. МЕ в сутки. Действие препаратов витамина D развивается постепенно, эффект оценивается через несколько дней и даже недель. Из-за недостаточного гидроксилирования лучше применять синтетические аналоги активного метаболита витамина D. В этом случае доза препарата может быть ниже, а эффект наступает и заканчивается раньше. Назначение препаратов витамина D повышает уровень кальция и фосфора в плазме, но не предотвращает остеомаляции. Тем не менее принято считать, что без лечения процесс деминерализации идет быстрее.

Витамин D можно назначать с целью повышения всасывания кальция в кишечнике у больных, длительно получающих кортикостероиды. Предпринимались попытки назначения витамина D или его метаболитов для коррекции остеопороза в старческом возрасте и у женщин в постменопаузе. Было показано, что всасывание кальция в кишечнике и его уровень в плазме действительно повышались, однако осталось неизвестным, уменьшались ли при этом явления остеопороза.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. Гипервитаминоз D и у детей, и у взрослых развивается достаточно редко и только при длительном ежедневном потреблении его в дозе 50 тыс. МЕ или более. Избыточный прием витамина D может привести к гиперкальциемии, сохраняющейся иногда в течение нескольких месяцев после прекращения приема вследствие длительного $T_{1/2}$ витамина D. Метастатическая кальцификация мягких тканей, артерий, роговицы, мышц и (особенно) почек является наиболее серьезным результатом хронической гиперкальциемии. Другими проявлениями гипервитаминоза D, сопровождающими гиперкальциемию, являются декальцификация костей, гиперфосфатемия, гиперкальциурия. Клинически гиперкальциемия может проявлять-

ся летаргией, анорексией, слабостью, мышечной гипотензией, тошнотой, рвотой, тяжелым запором. Снижается концентрационная способность почек и развивается полиурия с последующей дегидратацией. Возможны нарушения ритма сердца. Изменения со стороны ЦНС свидетельствуют о тяжелой гиперкальциемии (более 150 мг/л), которая требует срочной коррекции.

В з а и м о д е й с т в и е. Глюкокортикоиды противодействуют эффектам витамина D: снижают всасывание кальция и фосфора в кишечнике, ингибируют печеночное гидроксилирование холекальциферола, вызывая выраженный остеопороз. Вазелиновое масло снижает абсорбцию витамина D. Почечное гидроксилирование витамина D снижается при высоком содержании фосфора в пище. Пролактин, эстрогены, тестостерон и прогестерон стимулируют выработку $1,25-(OH)_2-D$.

Лечение гиперкальциемии, вызванной гипервитаминозом D:

- прекращение лечения витамином D или поступления его с пищей;
- назначение глюкокортикоидов (преднизолон по 20–30 мг каждые 12 ч). Эффект развивается только через 1–2 нед.;
- при тяжелом состоянии для выведения кальция с мочой используют форсированный диурез; тиазидные диуретики не применяют, так как они вызывают задержку кальция в организме;
- при сопутствующей гипокалиемии для устранения действия кальция на сердце назначают препараты калия.

В и т а м и н Е — α -токоферол. Источниками витамина E являются растительные масла, молоко, яичный желток, зеленые листья салата.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Как и другие жирорастворимые витамины, витамин E хорошо всасывается в верхних отделах тонкой кишки и поступает в кровяное русло через лимфатическую систему. В крови связывается с β -липопротеидами. Около 80% введенного в организм токоферола через неделю экскретируются желчью, а небольшая часть выводится в виде метаболитов с мочой.

Ф и з и о л о г и ч е с к и е с в о й с т в а. Витамин E обладает антиоксидантными свойства-

ми, т. е. защищает полиненасыщенные жирные кислоты и липиды клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами. Токоферол может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран. Имеются данные, что *in vitro* токоферол снижает продукцию простагландина и уменьшает агрегацию тромбоцитов. Однако в исследованиях *in vivo* это не было подтверждено.

Синдром дефицита витамина Е у человека не описан. Известно, что длительная недостаточность токоферола у крысы обуславливает стерильность самцов, выкидыш и рассасывание плодов у самок. Дефицит его у морских свинок приводит к поражениям миокарда и скелетной мускулатуры. Есть данные, что мегалобластная анемия у человека, резистентная к витамину В₁₂ и фолиевой кислоте, может корригироваться при лечении витамином Е. Низкое содержание токоферола в плазме человека наблюдается при таких состояниях, как тромбоцитоз и периферические отеки. Не являясь основной причиной, токоферол имеет определенное значение в развитии ретролентальной фиброплазии у новорожденных, нейромышечной патологии у детей и неврологических заболеваний у взрослых.

Эмпирически витамин Е применяют при самых разнообразных заболеваниях. Большинство сообщений об эффективности токоферола базируется на единичных клинических наблюдениях и экспериментальных данных. Контролируемые исследования практически не проводились. Механизмы действия токоферола в большинстве случаев остаются невыясненными. В единичных исследованиях было показано терапевтическое действие токоферола (в дозе 200–600 мг в течение 3 мес.) при фиброкистозе молочной железы, которое, возможно, связано с нормализацией нарушенного соотношения прогестерона с эстрадиолом. В настоящее время нет четких данных о роли витамина Е в предупреждении опухолевых заболеваний, хотя показана способность препарата снижать образование нитрозаминов (потенциально канцерогенные вещества, образующиеся в желудке), уменьшать продукцию свободных радикалов и оказывать антиоксидантное дей-

ствие при применении химиотерапевтических средств. Токоферол в дозе 450–600 мг в день оказывает терапевтический эффект у больных с синдромом перемежающейся хромоты, что, возможно, связано с улучшением реологических свойств крови. Терапевтические дозы витамина Е могут защищать генетически дефектные эритроциты при талассемии, недостаточности глутатионсинтетазы и Г-6-ФДГ. В большинстве других случаев (стенокардия, гиперхолестеринемия, тренированность спортсменов, сексуальная потенция, замедление процессов старения и многие другие) эффективность витамина Е не подтвердилась.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. Длительный прием витамина Е в дозе от 100 до 800 мг не вызывает побочных реакций. Возможные проявления токсического действия витамина Е при парентеральном введении больших доз — креатинурия, потенцирование коагулопатии при недостаточности витамина К и ухудшение заживления ран — не имеют существенного клинического значения.

В и т а м и н К — нафтохиноны. Витамин К существует в форме, по крайней мере, двух производных: К₁ и К₂.

Источником витамина К являются зеленые части растений (листья люцерны, шпината, цветная капуста, плоды шиповника, хвоя, зеленые томаты). Витамин К₂ синтезируется нормальной микрофлорой верхних отделов кишечника и в малых количествах содержится в молоке, яйцах, свиной печени. В женском молоке содержание витамина К невелико. В качестве медикаментозного средства используют синтетический аналог витамина К — викасол, который в отличие от естественных витаминов является водорастворимым соединением.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Абсорбция витамина К в кишечнике происходит при участии желчи. Всасывание снижается при хронической диарее или недостаточном поступлении желчи в кишечник. Менадион (викасол) — водорастворимый аналог витамина К, всасывается в ЖКТ и в отсутствие желчи. Метаболизм и экскреция осуществляются печенью. Действие естественного витамина К начинается довольно быстро

и продолжается около 3–5 ч. При приеме внутрь жирорастворимого препарата витамина К₁ (фитоменадион) эффект проявляется спустя 6–10 ч, при внутримышечном введении — в течение 1 ч. Продолжительность действия — 3–6 ч. Менадион отличается отсроченным началом (до 24 ч) и большой продолжительностью эффекта (до нескольких дней).

Физиологическое действие. Витамин К является простетической группой фермента, ответственного за синтез в печеночных клетках II, VII, IX и X факторов свертывания крови. Как кофермент витамин К участвует в транспорте электронов и окислительном фосфорилировании.

Суточная потребность в витамине К чрезвычайно низка и составляет приблизительно 30–50 мкг в день. Такая потребность легко обеспечивается за счет диеты и кишечного синтеза.

Гиповитаминоз К проявляется кровоточивостью, обусловленной нарушением синтеза факторов свертывания. В практике наиболее доступен исследованию уровень фактора II — протромбина. При снижении содержания протромбина до 35 % у взрослых возникает опасность кровоизлияний при травмах, а при уменьшении до 20 % могут развиваться тяжелые кровотечения. Кровоточивость как следствие диетической недостаточности витамина К у человека не развивается. Возможными причинами гиповитаминоза К у взрослых могут быть:

- 1) неадекватное питание в сочетании с дисбиозом в результате длительного лечения антибактериальными препаратами;
- 2) заболевания, связанные с нарушением всасывания жиров, — длительно существующая диарея, дизентерия, болезни поджелудочной железы, обширные резекции кишечника;
- 3) заболевания, связанные с развитием обтурационной желтухи и сниженным поступлением желчи в кишечник, — желчные камни, новообразования, сужение желчного протока, фистулы желчного пузыря;
- 4) заболевания паренхимы печени с нарушением белково-синтетической функции печени — паренхиматозная желтуха, острая и хроническая печеночная недостаточность;

5) гипопротромбинемия может развиваться как следствие передозировки непрямых антикоагулянтов (конкурентные антагонисты витамина К), а также салицилатов.

У новорожденных запасы витамина К невелики. Кроме того, кишечник новорожденного еще полностью не заселен микрофлорой, синтезирующей витамин К. Возможно, поэтому в первые 6–7 дней жизни синтез факторов свертывания крови снижен. Показано, что у 1 % новорожденных отмечается тенденция к кровоточивости. К группе риска могут быть отнесены дети до 5 мес. жизни, находящиеся на искусственном вскармливании, если заменители молока содержат недостаточное количество витамина К.

Показанием к применению витамина К в лечебных дозах является гипопротромбинемия, развившаяся в результате перечисленных выше причин. Следует иметь в виду, что при недостаточной белково-синтетической функции печени применение витамина К становится малоэффективным.

Витамин К или его синтетические аналоги назначают короткими курсами под контролем уровня протромбина. Действие препаратов развивается не сразу, а через 12–18 ч после введения и даже позже и может продолжаться до нескольких суток.

С профилактической целью можно назначать витамин К новорожденным и недоношенным детям, особенно при родовой травме и в случае приема матерью непрямых антикоагулянтов незадолго до родов.

Побочные действия. Прием внутрь даже больших доз витамина К редко сопровождается побочными эффектами. Возможны аллергические реакции, чаще при парентеральном введении. У новорожденных, особенно у недоношенных, парентеральное введение препаратов витамина К может сопровождаться развитием гемолитической анемии, гипербилирубинемии и желтухи. У более старших детей таких реакций не отмечено. У детей с дефицитом Г-6-ФДГ эритроцитов может наблюдаться гемолиз. При развитии гипербилирубинемии необходимо иметь в виду, что аналоги витамина К и билирубин конкурируют между собой за одни и те же мета-

болические пути, поэтому введение больших доз витамина К может усилить желтуху.

Витамин С — аскорбиновая кислота. Пищевыми источниками аскорбиновой кислоты являются цитрусовые, томаты, картофель, капуста, шиповник, черная смородина и зеленые овощи. В злаковых витамин С отсутствует, но образуется при их брожении.

Фармакокинетика. Аскорбиновая кислота легко всасывается в ЖКТ. После всасывания она циркулирует в плазме и концентрируется в железистой ткани. Содержание аскорбиновой кислоты в лейкоцитах и тромбоцитах выше, чем в плазме крови. В больших количествах она содержится в корковом и мозговом слоях надпочечников. Витамин С частично метаболизируется до щавелевой кислоты или других водорастворимых метаболитов, другая его часть выводится почками в неизменной форме. Катаболизм аскорбиновой кислоты составляет 2,2–4,1 % общего ее запаса в организме, который, в свою очередь, оценивается в 1500 мг. Считается, что этого запаса хватает организму на 1–1,5 мес. при отсутствии витамина С в пище. Экскреция его с мочой начинается после насыщения депо более 1500 мг. У лиц со сниженными запасами витамин С может отсутствовать в моче даже при введении больших количеств внутрь или парентерально. $T_{1/2}$ аскорбиновой кислоты составляет от 12,8 до 29,5 сут.

Физиологические свойства. Аскорбиновая кислота и продукт ее окисления — дегидроаскорбиновая кислота — участвуют в биологических реакциях окисления и восстановления. Аскорбиновая кислота необходима для функциональной интеграции сульфгидрильных групп ферментов, для образования коллагена и внутриклеточного структурного вещества, имеющего значение для формирования хрящей, костей, зубов и заживления ран. Она влияет на образование гемоглобина, созревание эритроцитов, превращение фолиевой кислоты в тетрагидрофолат, участвует в метаболизме углеводов, биосинтезе катехоламинов и гидроксिलировании канреоната (метаболит альдостерона). С участием аскорбиновой кислоты происходит инактивация свободных радикалов, метаболизм циклических нуклеотидов, простагландинов и гистамина.

Являясь антиоксидантом, аскорбиновая кислота предохраняет мембраны клеток и, в частности, лимфоцитов от повреждающего действия перекисного окисления. Это является основой иммуностимулирующих эффектов витамина С, которые проявляются в действии на гуморальные и клеточные механизмы иммунитета, миграцию лимфоцитов, хемотаксис, синтез и освобождение интерферона. Аскорбиновая кислота повышает всасывание железа в ЖКТ и способствует превращению окиси железа в закисную форму.

Суточная потребность в витамине С для взрослых составляет 30–60 мг, для детей до 3 лет — 20–45 мг (табл. 22.3).

Дефицит витамина С ведет к развитию цинги. Клинические проявления цинги развиваются, когда запасы витамина С в организме оказываются менее 300 мг. Типичными признаками ее у взрослых являются перифолликулярные кровоизлияния, петехии, экхимозы, особенно на опорных поверхностях и задней поверхности бедер, подкожные кровоизлияния, кровоизлияния в мышцы и суставы, отечность, воспаление, кровоточивость и разрыхление десен, плохое заживление ран, микро- или нормоцитарная анемия (из-за нарушения всасывания в ЖКТ). У детей теряется аппетит, появляются апатичность и субпериостальные кровоизлияния, обуславливающие напряженность и ограничение подвижности конечностей. Наблюдаются экхимозы и изменения десен, сходные с таковыми у взрослых.

Применение аскорбиновой кислоты в дозе 1 г в день при размозженных ранах повышает образование коллагена и способствует более быстрому заживлению ран. Отмечено улучшение при лечении хронической язвы голени у больных талассемией при добавлении в пищу витамина С.

Имеется много теоретических и экспериментальных предпосылок для применения витамина С с целью профилактики и лечения раковых заболеваний. Проведенные рандомизированные контролируемые исследования не подтвердили предполагаемых благоприятных эффектов. В то же время надо иметь в виду, что у онкологических больных из-за истощения запасов витамина С в тканях нередко развиваются симптомы вита-

Таблица 22.3

Суточная потребность в витаминах (по данным разных авторов)

Витамин	Новорожденные	Дети до 5 лет	Взрослые	Беременные и кормящие женщины
Витамин А	1200–1500 МЕ	1500–3000 МЕ	3000–5000 МЕ	5000–8000 МЕ
Витамин К	Нет точных данных, потребность чрезвычайно мала			
Витамин Е	4–5 мг	7–10 мг	12–30 мг	15–30 мг
Витамин D	400 МЕ	400 МЕ	400 МЕ	400 МЕ
Витамин С	20–30 мг	20–45 мг	30–60 мг	60–80 мг
Витамин В ₁	0,3–0,5 мг	0,7–1,2 мг	1,0–2,0 мг	1,7–2,0 мг
Витамин В ₂	0,4–0,6 мг	0,8–2,0 мг	1,5–3,0 мг	2,0 мг
Никотиновая кислота	3–8	9–13 мг	15–20 мг	20 мг
Витамин В ₆	0,3–0,5 мг	0,6–1,4 мг	1,6–2,0 мг	2,5 мг
Витамин В ₁₂	0,3 мкг	1,5–3,0 мкг	2–4 мкг	4–8 мкг
Фолиевая кислота	40–50 мкг	100–300 мкг	200–400 мкг	600–800 мкг
Пантотеновая кислота	3 мг	5 мг	10–12 мг	10 мг

минной недостаточности, что требует дополнительного его введения.

Аскорбиновую кислоту благодаря ее редуцирующим свойствам можно использовать в дозе 300–1000 мг для лечения больных метгемоглобинемией, а также при дезинтоксикационной терапии, но она менее эффективна, чем метиленовый синий. Ее используют как антиоксидант в жировых и масляных эмульсиях, в некоторых инъекционных препаратах и глазных каплях. Ее применяют и как консервант.

Побочные действия. Витамин С является малотоксичным веществом. Введение больших доз витамина С связано с риском развития гипероксалатурии, образования оксалатных камней в почках и повышением клиренса мочевой кислоты (по крайней мере, у больных подагрой). Прежние утверждения, что большие дозы витамина С могут вызывать диарею, разрушение витамина В₁₂ в пище и оказывать токсическое действие на плод, в настоящее время отвергнуты.

Витамин В₁ — тиамин. Источниками тиамин являются горох, фасоль, овес, отруби злаковых, арахис, ткани органов млекопитающих. В меньших количествах он содержится в овощах и фруктах, незначительно синтезируется в кишечнике. Не существует убедительных данных, что синтез тиамин кишечными бактериями представляет собой доступный источник витамина.

Фармакокинетика. Тиамин всасывается главным образом в двенадцатиперстной и тонкой кишке. Быстрое и полное всасывание наблюдается при его внутримышечном введении. Распределяется тиамин по всем тканям. Приблизительно около 1 мг его ежедневно метаболизируется. Фосфорилирование тиамин происходит в печени. В моче он появляется только после насыщения тканевых депо (печень, сердце, мозг, почки, селезенка). Бенфотиамин — жирорастворимая форма тиамин. Имеет более высокую биодоступность и в клетках накапливается в 5 раз активнее, чем водорастворимый препарат.

Физиологические функции. Физиологически активной формой витамина В₁ является тиамин пиродифосфат, который выполняет функцию простетической группы декарбоксилаз, участвующих в метаболизме пирувата и α-кетоглутаровой кислоты, играющих важную роль в промежуточном метаболизме углеводов.

Имеются данные о способности тиамин защищать мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления, т. е. выступать в качестве антиоксиданта и иммуностимулятора.

Суточная потребность в тиамин составляет 0,5–2 мг в зависимости от возраста.

Резко выраженный дефицит витамина В₁ сопровождается развитием симптомокомплекса, названного бери-бери, который может про-

являться в двух формах. У взрослых — в виде периферических невритов и мышечных атрофии (вследствие демиелинизации в ЦНС) или застойной сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом. У детей наблюдается только «влажная» форма, развивающаяся в первые месяцы жизни. Состояние характеризуется сердечной недостаточностью с высоким сердечным выбросом, цианозом, тахикардией, судорогами, анорексией, рвотой, зеленоватым окрашиванием каловых масс и иногда заканчивается внезапной смертью. При всех формах наблюдается повышенная нервная возбудимость, раздражительность и депрессия.

Помимо бери-бери, при тяжело протекающем дефиците тиамин развивается энцефалопатия Вернике, для которой типичны спутанность сознания, офтальмоплегия, нистагм, тремор и часто периферическая нейропатия. Некоторые симптомы корсаковского психоза при хроническом алкоголизме связаны с дефицитом витамина В₁. Пеллагра и невриты беременных также могут быть следствием недостаточности тиамин. Симптомы гиповитаминоза тиамин В₁: боль в эпигастральной области, анорексия, метеоризм, запор, заторможенность, легко возникающая утомляемость.

Доклинические формы дефицита тиамин могут быть выявлены с помощью достаточно чувствительных биохимических реакций (тест толерантности пирувата). Некоторые химиопрепараты являются антагонистами кокарбоксилазы в транскетолазных реакциях. Длительное лечение ими приводит к развитию биохимически выявляемого дефицита тиамин В₁.

Причиной недостаточности тиамин чаще всего является длительное несбалансированное питание, а также поражения печени с развитием цирроза. При алкогольном циррозе печени дефицит тиамин В₁ встречается в 24% случаев. У новорожденных детей недостаточность тиамин может быть следствием малого его содержания в молоке матери.

Дефицит тиамин В₁ легко предупреждается коррекцией питания или приемом профилактических доз тиамин по 2–5 мг/сут. Лечение тяжелых форм бери-бери начинают с парентерального введения 10–30 мг тиамин с перехо-

дом на поддерживающие дозы 5–10 мг внутрь. Лечение невритов при бери-бери, алкоголизме и беременности сразу начинают с дозы тиамин 5–10 мг в день, сочетая его с другими витаминами группы В. Улучшение состояния во всех случаях, за исключением неврита при корсаковском психозе, наступает быстро. Так, при бери-бери через несколько часов после введения тиамин отмечается увеличение диуреза и отеки исчезают за 48–72 ч.

Фармакологические дозы тиамин традиционно применяют при заболеваниях, сходных по проявлениям с симптомами витаминной недостаточности: периферических невритах различного генеза, невралгиях, заболеваниях сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Высокие дозы тиамин предложены для лечения интоксикаций, фиброкистоза молочной железы (табл. 22.4).

Однако научные данные, подтверждающие эффективность тиамин при состояниях, не связанных с его дефицитом, отсутствуют.

П о б о ч н ы е д е й с т в и я. При употреблении тиамин внутрь побочных реакций обычно не наблюдают. Однако введение больших доз внутримышечно или внутривенно может сопровождаться развитием аллергических реакций (отек Квинке, крапивница, анафилактический шок). Токсический эффект тиамин у детей проявляется артериальной и мышечной гипотензией, нарушением дыхания и угнетением ЦНС. Большие дозы тиамин могут нарушать метаболизм других витаминов группы В.

В и т а м и н В₂ — р и б о ф л а в и н. Источниками рибофлавина являются печень, почки, мясо, яйца, молоко, дрожжи и зеленые овощи. Витамин В₂ синтезируется в толстой кишке, но происходит ли его всасывание в ней, неизвестно.

Ф а р м а к о к и н е т и к а. Рибофлавин и его активные метаболиты легко всасываются в тонкой кишке. Фосфорилирование рибофлавина до активных форм осуществляется в стенке кишечника, печени и эритроцитах. Депонируется он в печени и почках. Только 9% принятой внутрь дозы появляются в моче, судьба остального количества вещества в организме неизвестна.

Ф и з и о л о г и ч е с к и е ф у н к ц и и. Активными формами рибофлавина являются флавино-

Таблица 22.4

Дозы витаминов для взрослых (по данным разных авторов)

Витамин	Профилактические дозы	Лечебные дозы (при авитаминозе)	Фармакологические дозы
Витамин D	5 тыс. ЕД/сут или 600 тыс. ЕД каждые 4–6 нед. или 6 мес.	4–25 тыс. ЕД/сут	25–500 тыс. ЕД/сут
Витамин E	Нет показаний	Нет показаний	200–1600 мг/сут
Витамин K	Нет показаний	10–15 мг/сут в/в; 15–30 мг/сут внутрь в течение 3–4 дней	Нет показаний
Витамин C	50–100 мг/сут	100–500 мг/сут	80–2000 мг/сут
Витамин B ₁	2–5 мг/сут	10–30 мг/сут в/м, затем 5–10 мг/сут внутрь	25–100 мг/сут
Витамин B ₂	1–4 мг/сут	5–10 мг/сут	Не применяют
Никотиновая кислота	15–30 мг/сут	50–500 мг/сут	100–300 мг/сут; 3–6 г/сут
Витамин B ₆	100 мкг 1–2 раза в месяц	4 мг/кг; 5–25 мг/сут	20–1000 мг/сут
Витамин B ₁₂	100 мкг 1–2 раза в месяц	200–1000 мкг/сут в/м 1–2 нед., затем 1 раз в месяц	1000–2000 мкг/сут
Фолиевая кислота	300–500 мкг/сут	10–20 мг/сут в/м или внутрь	Не применяют
Пантотеновая кислота	Нет показаний	10–100 мг/сут в/в	До 500 мг/сут внутрь и местно

мононуклеотид и флавинадениндинуклеотид, которые выполняют функции коэнзимов для флавопротеидов в окислительно-восстановительных реакциях.

Суточная потребность в рибофлавине для взрослых составляет 1,5–3 мг, а у детей — 0,6–2 мг в зависимости от возраста.

Дефицит рибофлавина проявляется ангулярным стоматитом, глосситом и специфической фуксиновой пигментацией языка, десквамацией эпителия у слизисто-кожной границы губ с покраснением, блеском и воспалением, себорейным фолликулярным кератозом в области носогубных складок, носа и лба, дерматитом в области половых органов и чувством жжения подошвенной поверхности. Часто наблюдается конъюнктивит, блефароспазм, фотофобия, чувство жжения, слезотечение и васкуляризация роговицы со снижением остроты зрения.

Симптомы авитаминоза развиваются при недостатке его в пище или при заболеваниях ЖКТ и печени. Больные хроническим алкоголизмом (или циррозом печени другой этиологии) и лица пожилого возраста, недостаточно потребляющие рибофлавин с пищей, входят в группу риска развития гипо- и авитаминоза.

Применение. В настоящее время единственной областью применения является пред-

упреждение и лечение арибофлавиноза. Профилактически назначают 1–4 мг в день, для лечения — по 5–10 мг/сут внутрь, подкожно или внутримышечно. Обычно при лечении арибофлавиноза его используют в комплексе с другими витаминами группы В. Фармакологические дозы витамина B₂ не применяются.

При использовании рибофлавина побочные эффекты не наблюдаются. Экскреция больших количеств рибофлавина и его метаболитов вызывает флюоресценцию мочи.

Витамин B₃ — никотиновая кислота (витамин РР). Антипеллагрической активностью, помимо самой никотиновой кислоты, обладает также и амид никотиновой кислоты.

Богатыми источниками никотиновой кислоты являются рисовые отруби, печень, молоко, яйца, растительное масло. Меньшие его количества содержатся в картофеле и овощах. Никотинамид может образовываться из триптофана, поступающего с пищей, а также синтезироваться бактериями кишечника.

Фармакокинетика. Как никотиновая кислота, так и никотинамид быстро всасываются в ЖКТ и при парентеральном введении. Они равномерно распределяются по всем органам и тканям и инактивируются главным образом путем метилирования и в меньшей сте-

пени посредством конъюгирования. Продукты биотрансформации экскретируются с мочой. Витамин может появляться в моче и в активной форме в тех случаях, если в организм поступают большие его количества.

Физиологические функции и фармакологические свойства. Никотиновая кислота и никотинамид в форме никотинамидаденин-динуклеотида (НАД) и его фосфата (НАДФ) входят в состав многих ферментов, участвующих в метаболизме протеидов, необходимых для клеточного дыхания, гликолиза и синтеза жиров.

В больших дозах никотиновая кислота (но не никотинамид) вызывает фармакологические эффекты. Она снижает синтез ЛПНП и ЛПОНП и активирует фибринолиз. Кроме того, никотиновая кислота вызывает расширение периферических сосудов.

Суточная потребность в витамине В₃ составляет 15–20 мг.

Дефицит никотиновой кислоты проявляется симптомокомплексом, названным пеллагрой. Типичным для него является дерматит и пигментация кожи (особенно на открытых частях тела, подвергающихся солнечному воздействию и плотно соприкасающихся с одеждой), анорексия, стоматит, глоссит, диарея, спутанность сознания, заторможенность, слабоумие, мегалобластная анемия.

Могут наблюдаться и другие изменения психики, галлюцинации, дегенеративные изменения спинного мозга с развитием спастического паралича в качестве осложнения. Хотя дефицит никотиновой кислоты является основной причиной пеллагры, последние данные свидетельствуют о том, что причиной мегалобластной анемии, вероятнее всего, является дефицит фолиевой кислоты, а дефицит рибофлавина, необходимого для превращения триптофана в никотиновую кислоту и пиридоксин, — причина хейлеза, стоматита, вагинита и проктита.

Пеллагра развивается главным образом при дефиците витамина в диете, например у лиц, питающихся преимущественно маисом, для которого характерно низкое содержание как никотиновой кислоты, так и триптофана. Пеллагра встречается также у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, при синдроме мальабсорб-

ции различного генеза, карциноидном синдроме, циррозе печени, тяжелом сахарном диабете и кахексии, обусловленной злокачественными опухолями.

Применение. С профилактической целью никотиновая кислота назначается внутрь в дозе 15–30 мг в день, с терапевтической — по 50–250 мг в день. Никотинамид применяют в тех же дозах. При тяжелых проявлениях пеллагры суточную дозу увеличивают до 500 мг в день. Лечение сопровождается быстрым (в течение 24 ч) улучшением психики, состояния кожных покровов и функции ЖКТ. При нейропатиях, поражении кожи лица и губ иногда необходимо дополнительно назначать рибофлавин.

В дозе 100–300 мг/сут подкожно или внутрь никотиновую кислоту применяют как вазодилататор при болезни Рейно и других заболеваниях, обусловленных изменениями периферических сосудов, в том числе при обморожениях. Назначают также при диабетической полинейропатии, микроангиопатии. Для снижения уровня сывроточного холестерина требуются высокие дозы витамина — до 3–6 г в день, однако не удалось доказать, что при этом происходит обратное развитие ИБС.

Побочные действия. Помимо покраснения кожи, сыпи и зуда, которые могут возникать при применении никотиновой кислоты в больших дозах, препарат может вызывать развитие фурункулеза, гиперпигментации, слабости, нарушение функции ЖКТ, обострение течения пептической язвы, двустороннюю амблиопию, желтуху и нарушение функции печени, снижение переносимости глюкозы и гиперурикемию. Большая часть этих нежелательных явлений обратима при отмене никотиновой кислоты. Побочных эффектов при приеме никотинамида, как правило, не отмечается.

Витамин В₆ — пиридоксин. Витамин В₆ существует в трех формах: пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин.

Источниками витамина В₆ являются дрожжи, злаковые, бобовые, молоко, мясо и другие продукты. Он также синтезируется микрофлорой кишечника.

Фармакокинетика. Все три формы витамина легко всасываются в ЖКТ и превра-

щаются в печени в пиридоксальфосфат — активную форму витамина. Конечным продуктом метаболизма является 4-пиридоксильная кислота, которая выводится почками.

Физиологические функции и фармакологические эффекты. Пиридоксальфосфат является коферментом для аминокислотных декарбоксилаз и аминотрансфераз, участвующих в регуляции белкового обмена. Он тесно связан с процессами синтеза и разрушения катехоламинов, гистамина, дофамина, ГАМК, превращением триптофана в никотиновую кислоту и серотонин. Пиридоксин является частью ферментной системы, отвечающей за синтез аминолевулиновой кислоты — первое звено в синтезе веществ, составляющих структуру гема.

Пиридоксин может удлинять время свертывания и ингибировать агрегацию тромбоцитов, что, вероятно, объясняется связыванием пиридоксальфосфата с фибриногеном и специфическими аминокислотными группами на поверхности тромбоцитов.

Суточная потребность в витамине В₆ составляет 0,5–2,6 мг в зависимости от возраста.

Дефицит витамина В₆ у взрослых проявляется поражением кожи в области рта, напоминающим состояние при арибофлавинозе и пеллагре, периферическим невритом. Изменения психики чаще наблюдаются у алкоголиков. Могут возникать также судороги и гипохромная микроцитарная анемия. У детей описан синдром дефицита, развивающийся при кормлении их молочными смесями, содержащими недостаточное количество пиридоксина. Типичными проявлениями при этом бывают раздражительность, вздутие живота, гипотрофия, гипохромная микроцитарная анемия и судороги. Анемия, возможно, обусловлена недостаточной утилизацией железа в процессе эритропоэза.

В развитых странах недостаточное содержание пиридоксина в пище редко является причиной авитаминоза. Чаще дефицит витамина В₆ бывает связан с заболеваниями, нарушающими его всасывание или необычно высокое потребление витамина В₆ в процессе синтеза гемоглобина. В последнем случае развивается относительная недостаточность витамина В₆, что

проявляется специфической, так называемой пиридоксинзависимой анемией. Дефицит витамина В₆ обнаруживается также у части женщин, принимающих оральные контрацептивы, содержащие эстрогены.

Применение. С профилактической целью пиридоксин назначается внутрь в дозе 5–10 мг в день. У младенцев при судорогах, обусловленных дефицитом пиридоксина, его вводят парентерально в дозе 4 мг/кг ежедневно.

Пиридоксинзависимая анемия (микроцитарная гипохромная с повышенным уровнем железа в плазме) требует ежедневного введения витамина в дозе 50–200 мг и более.

В дозе 20–100 мг/сут пиридоксин применяют при рвоте беременных и лучевой болезни. Эмпирически его используют при мышечных дистониях, болезни Рейно, гиперкинетическом синдроме у детей, предменструальном синдроме и некоторых других состояниях. Однако эффективность его при указанных состояниях не доказана. Воздействию пиридоксина поддаются периферические невриты и анемии, развивающиеся как осложнения лечения изониазидом, неврит зрительного нерва, вызванный пеницилламином, и алкогольные невриты. Пиридоксин корректирует изменения толерантности к глюкозе и психические нарушения, обусловленные приемом оральных контрацептивов. Даже в малых дозах пиридоксин может снижать или устранять терапевтический эффект леводопы.

Комбинированный препарат, содержащий пиридоксин и бенфотиамин, т. е. жирорастворимую форму витамина В₁, мильгамма применяется для симптоматической терапии заболеваний нервной системы различного происхождения: невритов, невралгий, полинейропатий (диабетическая, алкогольная и др.), миалгий, корешковых синдромов, ретробульбарных невритов, опоясывающего лишая, парезов лицевого нерва, а также при системных неврологических заболеваниях, обусловленных доказанным дефицитом витаминов В₁ и В₆.

Побочные действия. Применение физиологических доз пиридоксина не сопровождается токсическими эффектами. Однако очень большие дозы могут приводить к развитию судорог и периферической нейропатии.

Витамин В₁₂ — цианокобаламин. Витамин В₁₂ относится к группе кобаламинов — веществ, содержащих в своей структуре кобальт. Витамин В₁₂ существует, по крайней мере, в двух метаболически неактивных формах: цианокобаламин, содержание которого в организме чрезвычайно мало, и гидроксикобаламин. Обе формы должны превратиться в организме в активные соединения — метилкобаламин и аденозилкобаламин.

Пищевыми источниками витамина В₁₂ являются мясо, печень, почки, устрицы, рыба и яичный желток. В молочных продуктах содержатся небольшие количества витамина. Женское молоко содержит витамин В₁₂ в виде метилкобаламина — основной форме, в которой витамин находится в плазме человека. Коровье молоко содержит значительно больше витамина В₁₂ в виде аденозилкобаламина и гидроксикобаламина. Он почти полностью отсутствует в продуктах растительного происхождения. Витамин В₁₂ синтезируется микрофлорой почвы, воды, кишечника человека и жвачных животных. Однако синтезируемый у человека витамин В₁₂ не является достаточным его источником, поскольку плохо абсорбируется.

Фармакокинетика. При назначении в микродозах, т. е. в количестве, в котором он содержится в пищевых продуктах, витамин В₁₂ может всасываться только в присутствии гликопротеида — внутреннего фактора, вырабатываемого париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Внутренний фактор служит переносчиком витамина В₁₂ к месту его всасывания, т. е. к подвздошной кишке, и облегчает этот процесс. Для следующего этапа всасывания — связывания комплексированного витамина В₁₂ с рецепторами тощей кишки — необходим ионизированный кальций. При низком значении рН, которое наблюдается при хроническом панкреатите, всасывание витамина может нарушаться. Активный транспорт через слизистые оболочки кишечника, осуществляемый с помощью внутреннего фактора, обеспечивает поступление 90 % введенного внутрь витамина. Большие дозы витамина, измеряемые миллиграммами, могут всасываться и без участия внутреннего фактора путем простой диффузии. Однако такой тип всасывания малоэффективен, поскольку обеспе-

чивает поступление лишь 1,5 % принятой дозы витамина. После приема физиологической дозы максимальное всасывание витамина происходит через 8–12 ч и не зависит от его концентрации в крови.

При подкожном или внутримышечном введении цианокобаламин всасывается быстро. Максимальное содержание в крови при этом наблюдается через 1 ч. Оксикобаламин всасывается более медленно. Степень связывания его с белками выше, чем цианокобаламина. В плазме крови витамин В₁₂ в виде метилкобаламина на 1–10 % связан с гамма-глобулином-транскобаламином-2.

Витамин В₁₂ проникает через плацентарный барьер и уровень его в крови пупочной вены новорожденного значительно выше, чем в крови матери.

Основным местом депонирования витамина В₁₂ является печень. Большое количество его поглощается селезенкой и почками, несколько меньше — мышцами. Общие запасы кобаламина в организме взрослого человека составляют около 2–5 мг. Метаболизм витамина происходит очень медленно. Т_{1/2} цианокобаламина в печени составляет около 12 мес.

Экскретируется витамин с желчью в количестве 0,2–0,3 % за сутки от общего его содержания в организме. В кишечнике основная часть его реабсорбируется, т. е. ему свойственна энтерогепатическая циркуляция. Свободная фракция витамина экскретируется с мочой до 0,25 мкг в сутки. Оксикобаламин как лекарственная форма обладает некоторыми преимуществами. Он элиминирован еще медленнее, чем цианокобаламин, и поэтому в течение длительного периода в крови поддерживается более высокий его уровень.

Таким образом, благодаря сохранению кобаламинов в организме с помощью энтерогепатической циркуляции и медленной экскреции для развития дефицита витамина В₁₂ при сниженном поступлении его в организм требуется длительная время — около 5–6 лет.

Физиологические функции. Метилкобаламин осуществляет метилирование гомоцистеина в метионин, который необходим для превращения фолиевой кислоты в фолиниевую. Последняя, в свою очередь, необходима для осу-

пествления нормобластического типа кроветворения в костном мозге, а также для поддержания нормальной функции ЖКТ.

Аденозилкобаламин служит коэнзимом для превращения метилмалоновой кислоты в сукциниловую кислоту. Значительное ингибирование этой реакции ведет к развитию опасного для жизни состояния — метилмалоновой ацидурии.

Витамин В₁₂ имеет значение для депонирования фолатов в эритроцитах. Возможно, коэнзим А витамина В₁₂ участвует в связывании жиров и метаболизме углеводов. Он необходим для синтеза протеидов, нуклеопротеидов, где бы он ни происходил, и гемопоэза.

Витамин В₁₂ обеспечивает синтез фермента, необходимого для продукции липопротеида в миелиновой ткани. Дефицит этого фермента, возможно, приводит к развитию таких неврологических осложнений, как периферические невриты, атрофия зрительного нерва и подострые комплексные изменения дегенеративного характера в спинном мозге. Однако прямых доказательств, подтверждающих взаимосвязь этих изменений в организме человека, пока не имеется.

Витамин В₁₂ участвует в поддержании восстановленного состояния сульфгидрильных групп, главным образом глутатиона в эритроцитах и печени.

Минимальная суточная потребность в витамине В₁₂ для взрослого человека точно не установлена, но считают, что она невысока — около 1 мкг в сутки. Принимая во внимание неполное всасывание витамина В₁₂, рекомендуют принимать его в дозе 2 мкг в сутки, в период беременности и лактации — 3 мкг/сут, детям грудного возраста — 0,3 мкг/сут.

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 ЖКТ, что ведет к развитию мегалобластического типа кроветворения, глоссита, стоматита и кишечной мальабсорбции. Патологическая митотическая активность выявляется в предшественниках лейкоцитов и тромбоцитов, поэтому макроцитарная анемия часто сопровождается появлением в периферической крови ги-

гантских тромбоцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов с гиперсегментированными ядрами. Мегалобласты отличаются более коротким жизненным циклом и рано подвергаются гемолизу, что иногда сопровождается желтухой. Короткий жизненный цикл характерен и для других мегалобластически измененных клеток, например клеток ЖКТ.

При дефиците витамина В₁₂ происходят дегенеративные процессы в миелиновой оболочке периферических нервов, спинном и головном мозге. У части больных возможны изменения психики: беспокойство, дезориентация, депрессия, психозы.

Можно выделить несколько причин развития авитаминоза В₁₂: 1) недостаточное поступление витамина с пищей; 2) нарушение всасывания кобаламинов; 3) врожденные нарушения метаболизма кобаламинов.

Недостаточное поступление витамина В₁₂ с пищей редко приводит к клиническим проявлениям дефицита. Низкое содержание витамина в женском молоке может быть причиной развития мегалобластной анемии у младенцев.

Нарушение всасывания может быть связано с такими заболеваниями, как хронический панкреатит, болезнь Крона. Оно встречается также после резекции желудка или большей части тонкой кишки, при опухоли желудка. Мегалобластная анемия вследствие этих причин, как правило, наблюдается у взрослых. У детей чаще встречаются врожденная недостаточность или функциональная неполноценность внутреннего фактора.

Среди других причин мальабсорбции витамина В₁₂, наблюдающихся как у детей, так и у взрослых, можно назвать инвазию широким лентецом и тропическую болезнь спру. При целиакии чаще отмечается гипохромная микроцитарная анемия, но из-за нарушения всасывания витамина В₁₂ и фолатов может развиваться и мегалобластная анемия.

Дефицит витамина В₁₂ выявляется и при муковисцидозе, хотя анемия при этом возникает редко.

Нарушения метаболизма витамина В₁₂ наблюдаются у младенцев, страдающих генетически обусловленным дефектом ферментов,

необходимых для превращения витамина B_{12} в кофермент, или низким уровнем плазменного белка-переносчика. Развивающаяся при этом мегалобластная анемия проявляется уже в первые недели или месяцы жизни и характеризуется нормальным или несколько сниженным уровнем витамина B_{12} в крови при значительной диспропорции в концентрации индивидуальных форм кобаламинов. В отличие от нее при анемии, развивающейся в результате нарушений всасывания, всегда выявляется низкий уровень витамина B_{12} .

Еще одним достаточно редким проявлением генетического нарушения метаболизма витамина B_{12} у детей является метилмалоновая ацидурия. Клинически это состояние проявляется значительным отставанием ребенка в весе, сниженной толерантностью к белкам с эпизодами кетоацидоза, интермиттирующей гипогликемией, гипераммониемией и гиперглицинемией, высоким содержанием метилмалоновой кислоты в моче. Заболевание не сопровождается развитием мегалобластной анемии.

Применение. Цианокобаламин применяют для лечения мегалобластной анемии, обусловленной дефицитом витамина B_{12} . Сначала его вводят ежедневно в дозе 200–1000 мкг внутримышечно в течение 1–2 нед., чтобы пополнить депо. Затем продолжают вводить в той же дозе 1 раз в месяц. Ретикулоцитарная реакция наблюдается на 3–4-й день и достигает максимума на 5–8-й день введения. У больных пернициозной анемией и при неизлечимых заболеваниях ЖКТ лечение продолжают в течение всей жизни. Чаще прибегают к внутримышечному введению, учитывая недостаточное всасывание препаратов после приема внутрь. Назначением малых доз витамина B_{12} (1 мкг/сут в течение 10 дней) можно дифференцировать фолиевую недостаточность при мегалобластной анемии. При фолиевой недостаточности не наблюдается обычного для B_{12} -дефицитной анемии ретикулоцитоза и повышения гематокрита. Эту пробу надо проводить при отсутствии фолатов в пище. Большие дозы витамина B_{12} и фолиевой кислоты оказывают воздействие на кровь независимо от истинного дефицита того или другого витамина.

При генетических нарушениях метаболизма витамина B_{12} его препараты вводят в очень больших дозах — 1000–2000 мкг в день, причем даже детям первых месяцев жизни.

Клиническое улучшение от введения витамина B_{12} отмечено при нейропатиях, обусловленных дефицитом кобаламинов, при отсутствии выраженных проявлений мегалобластной анемии. Такие нейропатии могут протекать как тропическая нейропатия, подострая комбинированная дегенерация спинного мозга, табачная и тропическая амблиопия.

Витамин B_{12} в больших дозах рекомендован при многих патологических состояниях, не связанных с его недостатком в организме, например при инфекционном гепатите, псориазе, рассеянном склерозе, herpes zoster, токсической амблиопии, невралгии тройничного нерва. Однако данных, научно подтверждающих, что он действительно имеет какую бы то ни было клиническую ценность при этих состояниях, не получено. Не существует также убедительных доказательств эффективности этого препарата у больных с нарушениями психики.

Побочные действия. Аллергические реакции встречаются редко. Введение цианокобаламина может сопровождаться болью в сердце, тахикардией, повышенным тромбообразованием, эритро- и лейкоцитозом.

Витамин B_c — фолиевая кислота. Кислота получила название фолиевой, так как содержится в листьях зеленых растений. Термин «фолат» используется в общем значении и включает также другие химические формы.

Пищевыми источниками фолатов являются свежие фрукты и овощи, печень, почки, дрожжи. Умеренное количество их содержится в яйцах, мясе, рыбе и молочных продуктах, в том числе в женском молоке. Козье молоко содержит еще меньше фолатов, поэтому вскармливание младенца только козьим молоком может приводить к развитию мегалобластной анемии. В растениях большая часть фолиевой кислоты находится в форме конъюгатов с глутаминовой кислотой. При длительном кипячении фолаты практически полностью разрушаются.

Микрофлора кишечника человека синтезирует фолиевую кислоту. Однако существуют со-

мнения, может ли фолиевая кислота, синтезированная в кишечнике, усваиваться организмом человека.

Фармакокинетика фолиевой кислоты не вполне ясна. Известно, что фолиевая кислота всасывается в виде простых гидролизатов, а не в конъюгированной форме. Наибольшее количество ферментов, осуществляющих гидролиз, находится в двенадцатиперстной и тощей кишке. Подобно витамину В₁₂, физиологические дозы (1 мг) фолиевой кислоты абсорбируются с помощью активного транспорта, а большие дозы — путем пассивной диффузии. Всасывание фолатов из пищи происходит не полностью. Кроме того, ингибирование расщепляющих фолаты ферментов некоторыми ЛС (противосудорожные препараты, оральные контрацептивы) или заболевания кишечника могут вести к нарушению всасывания конъюгированных форм фолиевой кислоты.

Через 30 мин после приема внутрь фолиевая кислота появляется в крови. Транспортный белок, в комплексе с которым она, возможно, циркулирует в крови, еще не идентифицирован. Фолиевая кислота распределяется во всех тканях организма. Данные о ее метаболизме в печени и биотрансформации в тканях неизвестны. Экскреция осуществляется почками, причем она пропорциональна введенной дозе. Фолаты появляются в моче через 6 ч после введения и полностью выводятся из организма через 24 ч.

Показано, что аскорбиновая кислота защищает восстановленную тетрагидрофолиевую кислоту от окислительного расщепления. Однако данные о способности аскорбиновой кислоты потенцировать терапевтическое действие фолиевой кислоты у человека отсутствуют.

Общее количество фолатов в организме колеблется от 5 до 10 мг, из них почти $\frac{1}{3}$ находится в печени, главным образом в форме метилфолата. Данных запасов организму хватает на 1–2 мес. в случае прекращения поступления фолатов с пищей. Этим объясняется более высокая скорость развития фолиевой недостаточности по сравнению с дефицитом витамина В₁₂, запасов которого хватает на 1 год.

Запасы фолиевой кислоты у новорожденных невелики, еще меньше они у недоношенных де-

тей. В отличие от витамина В₁₂ фолаты избирательно накапливаются в СМЖ.

В процессе эритропоэза фолаты включаются в эритроциты.

Физиологическое действие. Подобно витамину В₁₂, сама по себе фолиевая кислота неактивна. Она действует как предшественник различных коферментов, участвующих в едином процессе переноса углерода. Коферменты фолатов включены в различные метаболические процессы, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот.

Суточная потребность в фолиевой кислоте у человека точно не установлена, но считают, что она составляет для взрослых приблизительно 200 мкг (некоторые авторы приводят значительно меньшие дозы — 25–30 мкг), для детей — 100 мкг, при беременности и в период лактации 300–400 мкг. Поскольку потери фолатов в организме составляют около 50% поступившего количества, то суточная доза витамина должна быть в 2 раза выше суточной потребности в нем.

Фолиевая кислота физиологически тесно связана с метаболизмом кобаламинов. Клинические проявления дефицита этих витаминов идентичны, за исключением того, что неврологические изменения чаще развиваются при дефиците витамина В₁₂, чем при дефиците только фолиевой кислоты. Изменения периферической крови и костного мозга также сходны, лишь некоторые специальные тесты и уровень этих витаминов в крови помогают поставить точный диагноз.

Необходимо отметить, что сам по себе уровень фолиевой кислоты в крови не может служить показателем ее дефицита. Предложены различные методы выявления дефицита фолиевой кислоты, но все они несовершенны.

Гиповитаминоз фолиевой кислоты может развиваться при общем продолжительном недоедании. Длительная тепловая обработка пищи усугубляет ее недостаток.

К дефициту фолиевой кислоты может привести возросшая потребность в ней, например при беременности (III триместр). Дефицит витамина у матери способствует преждевременным родам с последующим физическим и умственным отставанием развития ребенка. Недостаточный

запас фолатов является частой причиной мегалобластной анемии у недоношенных детей. Возрастное увеличение потребности в фолиевой кислоте наблюдается при различных заболеваниях: лейкомии, гемолитической анемии, хронических инфекциях, карциноматозе.

Мегалобластная анемия может быть следствием сниженной всасываемости фолатов в кишечнике при стеаторее, органическом поражении тощей кишки, резекции тонкой кишки, синдроме слепой петли, целиакии, спру. Некоторые противоэпилептические средства, например фенобарбитал, фенитоин и гексамидин, также нарушают всасывание фолатов. Редко встречается врожденная неспособность к абсорбции фолатов.

Длительное лечение метотрексатом, хлоридином, триметопримом может вести к недостаточности фолатов в связи с блокированием превращения фолиевой кислоты в тетрагидрофолат.

С дефицитом фолатов связаны и другие формы анемий, развивающиеся, например, при хроническом алкоголизме и цинге.

Применение. Фолиевую кислоту применяют для лечения мегалобластной анемии, обусловленной ее дефицитом. Профилактическая доза при беременности составляет 300–500 мкг в день. Для лечения уже развившейся анемии назначают по 10–20 мг/сут, хотя достаточной считается и доза 5 мг/сут внутрь или внутримышечно.

При пернициозной анемии применение одной фолиевой кислоты противопоказано, так как она может усугубить неврологические проявления заболевания, несмотря на улучшение состава периферической крови.

Побочные действия. Фолиевая кислота не обладает токсическим свойством. Имеются единичные сообщения о случаях аллергии.

Пантотеновая кислота — органическая кислота, приобретающая метаболические функции при превращении в коэнзим А.

Пищевыми источниками пантотеновой кислоты являются дрожжи, горох, злаковые, молоко, печень, почки, яичный желток, икра рыб.

Фармакокинетика. Пантотеновая кислота легко всасывается в ЖКТ и концентрируется в печени, сердце и почках. Экскретируется она главным образом с мочой.

Физиологические функции. Пантотеновая кислота в виде коэнзима А находится во всех живых клетках. Коэнзим А, осуществляя реакции ацетилирования, участвует в метаболизме липидов, синтезе ацетилхолина, в виде активного ацетатного производного является предшественником холестерина и стероидных гормонов. Введение людям больших доз витамина вызывает повышенные экскреции 17,21-дигидрокси-20-кетостероидов, что расценивается как проявление функциональной активности надпочечников.

Суточная потребность в пантотеновой кислоте составляет 5–12 мг.

Дефицит пантотеновой кислоты у человека неизвестен. Искусственно вызванный дефицит витамина у человека характеризуется головокружением, слабостью, головной болью, бессонницей, парестезиями, тошнотой, рвотой, болью в животе и метеоризмом. Имеются предположения, что гипофункция надпочечников и снижение секреции половых гормонов, а также некоторые поражения кожи и слизистых оболочек могут быть обусловлены недостатком пантотеновой кислоты.

Применение. Эмпирически применяется для лечения послеоперационного паралитического илеуса с целью стимуляции перистальтики кишечника. Предлагается применять витамин при гипофункции надпочечников и при состояниях, связанных с повреждением структуры кожи и слизистых оболочек. Однако убедительных данных о том, что пантотеновая кислота обладает терапевтическим действием, пока еще нет.

Имеющиеся единичные сообщения об эффективности пантотеновой кислоты при лечении остеоартроза, различных форм артритов и, в частности, при ревматоидном артрите требуют подтверждения. Витамин применяется в дозе от 10 до 100 мг в день внутривенно, внутрь до 500 мг/сут и местно.

Побочные действия не описаны.

Биотин. Эта органическая кислота функционирует как кофермент в многочисленных реакциях карбоксилирования. В норме дефицит ее у человека не встречается, но может быть вызван потреблением продуктов, содержащих большие количества сырого яичного белка. Гиповитами-

ноз характеризуется себорейным дерматитом, атонией кишечника, анорексией и парестезиями. Ежедневная потребность человека в витамине не определена. Он синтезируется бактериальной флорой кишечника. Дефицит витамина клинически не описан. Показаний к его применению не существует.

22.2. МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

Микроэлементы — жизненно необходимые питательные вещества, основная роль которых состоит в координации организованной работы активных центров ферментов. Они не вырабатываются нашим организмом, не накапливаются в нем и поэтому должны поступать в него ежедневно. Разработаны возрастные нормы потребления микроэлементов (табл. 22.5), которые достаточны для предотвращения развития микроэlementного дефицита. Их превышение может привести к развитию патологических состояний, связанных с избытком микроэлементов.

По заключению ВОЗ нарушения обмена микроэлементов — весьма распространенные заболевания человека. Частота этой патологии в популяции даже в развитых странах достигает

50%, а от нехватки железа страдает до 80% населения.

Причины нарушения обмена микроэлементов Нарушение поступления микроэлементов с пищей

Неадекватное содержание в пище и воде активных микроэлементов. Для организма существенное значение имеют не только количественные характеристики поступающих веществ, т. е. массы потребляемых микроэлементов, но и их качественные параметры. Так, металлы, имеющие степень окисления ноль, для организма совершенно инертны, поэтому их употребление, по меньшей мере, бесполезно.

Неправильное соотношение поступающих микроэлементов. Так, избыток меди или цинка угнетает всасывание железа; избыток тяжелых металлов токсичен для клеток кишечника, что ведет к их гибели и торможению резорбции других микроэлементов.

Поскольку пища относительно бедна микроэлементами, то для удовлетворения суточной потребности в них необходимо потреблять примерно 5000 ккал/сут. Однако современный образ жизни предполагает суточную потребность на уровне 2000–2500 ккал/сут, т. е. даже при

Таблица 22.5

Суточная потребность организма в микроэлементах

Категория	Возраст, годы	Железо, мг	Медь, мг	Цинк, мг	Фтор, мг	Марганец, мг	Йод, мкг	Молибден, мкг	Селен, мкг	Хром, мкг
Дети	0–0,5	6	0,5	5	0,3	0,5	40	25	10	30
	0,5–1	10	0,6	5	0,6	0,8	50	30	15	40
	1–3	10	0,8	10	1	1,3	70	36	20	60
	4–6	10	1,2	10	1,8	1,7	90	40	20	До 120
	7–10	10	1,5	10	2	2,5	120	100	30	
Мужчины	11–14	12	2	15	2	3,5	150	До 250	40	
	15–18	12	2,4	15	3,5	3,5	150		50	
	19–24	10	2,4	15	3,4	3,5	150		70	
	25–50	10	2,4	15	3,3	3,5	150		70	
	> 50	10	2,4	15	3,3	3,5	150		70	
Женщины	11–14	15	2	12	2	3,5	150	45		
	15–18	15	2,4	12	3,5	3,5	150	50		
	19–24	15	2,4	12	3,4	3,5	150	55		
	25–50	15	2,4	12	3,3	3,5	150	55		
	> 50	10	2,4	15	3,2	3,5	150	55		
Беременность		15	2,4	19	3,5	3,5	175	65		
Лактация		19	2,4	18	3,5	3,5	200	75		

разнообразном питании суточная потребность в микроэлементах может быть удовлетворена примерно наполовину. Культура, географические особенности и национальные традиции питания также играют существенную роль для поступления микроэлементов в организм. Так, вегетарианцы потребляют больше магния, марганца и меди, чем невегетарианцы, и меньше — цинка, железа и селена. Традиционная итальянская пища богата магнием, китайская — цинком и т. д.

Нарушения всасывания

Нарушения обмена витаминов, так как микроэlementы всасываются только при их достаточном содержании.

Гормональный дисбаланс. Из гормонов, регулирующих всасывание микроэлементов, наибольшее значение имеют паратгормон, эстрогены, андрогены, глюкокортикоиды и кальцитонин.

Заболевания ЖКТ: хеликобактериоз, дисбактериоз, болезнь Крона и др.

Нарушения экскреции микроэлементов

Нарушения выведения с мочой. Поступление микроэлементов в мочу находится под сложным контролем нейрогуморальных влияний. Изменение их баланса (при стрессе, поражениях эндокринных желез, воспалении, травме, опухоли и т. д.) приводит к изменению баланса микроэлементов в организме. Аналогичные изменения отмечаются при болезнях почек и/или применении диуретиков.

Нарушения выделения с желчью при гепатитах, гепатозах и других болезнях печени.

Избыточные потери микроэлементов при обильной или длительной рвоте, диарее.

Избыточное выделение с секретами половых органов. Поскольку сперма чрезвычайно богата цинком, который обеспечивает подвижность сперматозоидов и необходим для активного деления яйцеклетки сразу же после ее оплодотворения, при частых эякуляциях может развиваться гипоцинкемия и уменьшение жизнеспособности сперматозоидов.

Избыточное выделение со слущивающимися клетками эпителия, например, при обширных ожогах, травмах, дерматитах и т. д.

Кроме того, причиной нарушений обмена микроэлементов может стать некомпенсируемая

повышенная потребность в них, например при беременности или в период усиленного роста, некоторые патологические процессы, непосредственно не связанные с минеральным обменом (атеросклероз), возрастные расстройства утилизации микроэлементов в органах и тканях. В частности, при беременности важно вводить микроэлементы именно в тот период развития плода, когда они наиболее необходимы: ранний избыток в пище железа (до начала формирования кровеносной системы) способствует развитию гемосидерозов, повышенное поступление цинка и магния необходимо в I триместре (период активного роста плода), однако при их избытке в более поздние сроки беременности эти микроэлементы могут «вступить в конкуренцию» с железом и привести к развитию анемии. Нарушения обмена свинца, железа и кобальта отмечены при атеросклерозе; цинка — при злокачественных опухолях и прогрессировании СПИДа; меди и железа — при пороках сердца; марганца, меди, хрома, титана и алюминия — при патологии щитовидной железы. С возрастом существенно меняются циркадные ритмы обмена микроэлементов (обычно максимум концентрации в сыворотке крови приходится на 9 часов утра, минимум — на 6 часов вечера), и у пожилых лиц это может приводить к нарушениям минерального обмена даже при нормальном поступлении микроэлементов в организм.

Биологическое значение отдельных микроэлементов. Биологическое действие микроэлементов определяется их химической природой, т. е., в конечном итоге, — положением в таблице Менделеева.

Литий может конкурировать или имитировать действие ионов натрия в процессах возбуждения, тем самым «мягко» влияя на натрий-зависимые процессы. Дефицит ионов лития является фактором, предрасполагающим к артериальной гипертензии, подагре, бронхиальной астме, сахарному диабету, ряду психических заболеваний. Ионы *рубидия* и *цезия* сходны по своему действию с литием, но еще больше с калием. Они также могут участвовать в процессах калий-натриевого обмена клеток и регулировать мембранные потенциалы. Считается, что избыток ионов лития не ведет к сколько-нибудь зна-

чимым патологическим процессам, но способен препятствовать развитию маний.

Медь. Для организма человека биологическое значение имеют ионы одно- и двухвалентной меди, которые входят в состав ряда ферментов и белков. При недостатке меди развивается мальабсорбция, диарея, анемия, остеопороз, снижается пигментация, отмечается гипотензия, апноэ, психомоторная заторможенность. При ее избытке увеличивается вероятность развития ИБС, тревожно-депрессивных синдромов и поражений печени.

Магний входит в состав костей, принимает участие в деятельности ряда ферментов, в физиологическом обмене калия. При недостатке магния повышается АД, появляются жалобы на головную боль, слабость, быструю утомляемость, понижается сопротивляемость стрессам. В тяжелых случаях наблюдается мышечная дрожь, спазмы мышц.

Цинк имеет разнообразные функции: участвует в процессах клеточного деления и роста, образует комплексы с гиалуроновой кислотой, нормализуя проницаемость кожных покровов и слизистых оболочек, влияет на обмен железа, меди, магния и кальция, регулирует активность ряда ферментов, а также функции иммунной системы, участвуя в дифференцировке Т-клеток по пути Т-хелперов 1-го или 2-го типа. Дефицит цинка сопряжен с уменьшением резистентности человека ко многим микроорганизмам (вирус простого герпеса, микобактерии туберкулеза, токсоплазмы, листерии, сальмонеллы, трипаномы, грибы *Candida* и др.) и гельминтам. У ВИЧ-инфицированных пациентов с дефицитом цинка наблюдается более быстрое прогрессирование заболевания.

Алюминий влияет на нормальное функционирование эпителия, способен усиливать секрецию соляной кислоты в желудке; его избыток тормозит гемопоэз и снижает интенсивность обмена фосфора.

Лантан и все лантаноиды проявляют выраженную антикальциевую активность. Кроме того, в последние годы показано избирательное связывание лантаноидов опиатными рецепторами, что изменяет чувствительность последних к эндогенным и экзогенным опиоидным агони-

стам и в перспективе может быть использовано для лечения наркомании.

Свинец может тормозить опухолевый рост; показано, что его концентрация снижается при развитии опухолевого процесса. Кроме того, свинец проявляет свойства антагониста кобальта, а значит, и витамина В₁₂.

Мышьяк в малых дозах издавна применяется как лечебное средство. Он стимулирует гемопоэз, синтез белка; избыток мышьяка приводит к развитию анемии и лейкопении.

Селен входит в состав ферментов, обеспечивающих антиоксидантную защиту клеток.

Молибден является структурной частью детоксикационных ферментов. С нарушением функционирования этих ферментов у детей связывают отставание в умственном развитии, асимметрию черепа, дислокацию хрусталика, а у взрослых — гиперметионинемии, снижение экскреции сульфатов с мочой. При длительном дефиците молибдена развивается прогрессирующее нарушение деятельности ЦНС, в тяжелых случаях заканчивающееся комой.

Хром. Cr³⁺ — является жизненно необходимым микроэлементом. Клинически дефицит Cr³⁺ проявляется повышением резистентности к инсулину. Основная причина недостаточности Cr³⁺ — его неадекватное поступление с пищей. В продуктах он содержится, главным образом, в виде соли с никотиновой кислотой. Поскольку никотиновая кислота является весьма нестабильным соединением, только свежие продукты питания могут служить источником хрома, в то время как их длительное хранение, а также тепловая обработка приводят к разрушению никотиновой кислоты, что резко уменьшает биодоступность хрома.

Cr⁶⁺, образующийся при сварочных работах и других технологических процессах, достаточно легко преодолевает гистогематические барьеры, проникает через плазматические мембраны и накапливается в клетках, являясь для них канцерогеном.

Фтор входит в состав костей и необходим для формирования зубов. При его недостатке развивается кариес, а при избытке — флюороз.

Бром обладает седативным свойством, в значимых дозах конкурирует с йодом.

Йод входит в состав гормонов щитовидной железы. Недостаточное поступление йода с пищей (в первую очередь, с водой) является причиной эндемического зоба. У взрослых недостаток йода приводит к развитию вялости, апатии, подавленности, снижению работоспособности, способствует ожирению. Избыток йода может вызвать гиперпродукцию тиреоидных гормонов и симптоматику тиреотоксикоза (экзофтальм, похудение, потливость, двигательная и эмоциональная лабильность и др.).

Марганец биологически активен в двухвалентной форме (Mn^{2+}). Приведенные в табл. 22.5 данные о суточной потребности в этом микроэлементе относятся именно к данной его форме. Mn^{2+} также может усваиваться организмом, однако его биологическая роль неизвестна.

Mn^{2+} необходим для нормального функционирования иммунной системы (регулирует пролиферацию Т- и В-клеток), усиливает процессы тканевого роста, регенерации, повышает усвоение витаминов А, С и группы В, обладает гипогликемическим свойством, активизирует гемопоэз, стимулирует эффекты цинка, меди и кобальта. При недостатке марганца нарушается деятельность нервной системы, снижается подвижность сперматозоидов, изменяется структура волос, отмечается отставание детей в развитии.

Кобальт стимулирует рост и гемопоэз, повышает усвоение кальция, йода, фосфора. Его дефицит приводит к анемии.

Никель способен активировать гемопоэз и модулировать активность пепсина. Недостаток никеля сопровождается анемией.

Железо необходимо для построения гема, оно входит в состав гемоглобина цитохромов, пероксидазы, каталазы и др. При дефиците железа нарушаются процессы тканевого дыхания, развивается анемия и появляется соответствующая симптоматика: утомляемость, сонливость, головокружения, обмороки, сердцебиение, боль в сердце, бледность кожных покровов и др.

Коррекция минерального обмена. Коррекция минерального обмена в условиях абсолютного или относительного дефицита микроэлементов (детский и пожилой возраст, период беременности и кормления грудью, стрессы и т. д.) базируется на положении, что микроэлементы

не синтезируются организмом и поэтому должны вводиться дополнительно. Существует два способа их дополнительного введения.

1. Введение с пищей. Из-за малого содержания микроэлементов в продуктах питания этот способ скорее пригоден для профилактики, чем для лечения нарушений минерального обмена. Достаточно часто нарушения обмена микроэлементов носят эндемический характер, что связано с их недостатком (или избытком) в почве, приводящим к несбалансированному поступлению в организм. Однако до сих пор нет достаточно убедительных данных, позволяющих сделать заключение, что одно только изменение режима питания способно скорректировать выраженные нарушения обмена микроэлементов.

2. Введение с препаратами микроэлементов. Могут быть рекомендованы как препараты отдельных микроэлементов, так и комплексные препараты, содержащие микроэлементы и витамины. Применение монопрепаратов должно проводиться под врачебным контролем, при наличии строгих показаний, поскольку существует достаточно высокий риск передозировки. Комплексные препараты назначают при недостатке нескольких микроэлементов или при невыясненной причине нарушений минерального обмена. Препараты, содержащие около 100 % суточной потребности, преимущественно используются для профилактики и лечения нарушений обмена микроэлементов при скудном или однообразном питании. Препараты с низким количеством минеральных веществ более предпочтительны для профилактики нарушений в периоды стрессов, при беременности, кормлении грудью, при эпидемиях гриппа, ОРВИ и т. д. Коррекция минерального обмена проводится длительно, в течение нескольких месяцев и больше.

Препараты микроэлементов. Микроэлементы представлены препаратами, содержащими только микроэлементы, а также витаминно-минеральными комплексами, включающими все (или почти все) жизненно необходимые микроэлементы и витамины.

Препараты железа (многие из них, помимо железа содержат витамины, которые улучшают его усвоение). Используются для лечения

и профилактики железодефицитных анемий. Длительность поддерживающей терапии — не менее 4 нед. Противопоказания: желудочно-кишечные кровотечения, гемосидероз, индивидуальная непереносимость, нежелезодефицитные анемии. Побочные эффекты: запор, диарея, эпигастральная боль. Симптомы передозировки: сильная эпигастральная боль, тошнота, рвота, диарея, сонливость, шок, кома. Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия. Лекарственные взаимодействия: биодоступность железа возрастает при одновременном приеме аскорбиновой кислоты и, наоборот, снижается под влиянием антацидов; препараты железа нарушают всасывание тетрациклинов в ЖКТ.

Железа сульфат обычно назначают взрослым и детям, принимают непосредственно перед едой, стандартная профилактическая доза для взрослых — 1 капсула, 1 таблетка или 1–2 драже 1 раз в сутки. Железа сульфат является компонентом препарата биовиталь, в состав которого входят также витамины группы В, аскорбиновая кислота, ретинол, увеличивающие биодоступность железа. Применяется в период реконвалесценции, в том числе после тяжелых операций, для профилактики и лечения анемий. Обычная доза — по 1 драже 2–3 раза в день.

Железа fumarat детям, как правило, не назначают; взрослые принимают по 1 капсуле в день (за 20–30 мин до еды).

Железа глюконат принимают по 1–2 таблетки в день после еды (через 20–30 мин); следует иметь в виду, что яйца, молоко, чай отрицательно влияют на его абсорбцию.

Препараты цинка используются как местно в качестве ранозаживляющих средств и при кожных заболеваниях, так и системно для лечения генерализованной патологии и модуляции функции иммунной системы.

Гиалуронат цинка (куриозин) применяется в виде аппликаций на плохо заживающие раны, свищи, пролежни. Цинк при этом действует антибактериально, а гиалуроновая кислота способствует восстановлению межклеточного вещества соединительной ткани.

Цинка оксид используется при опрелостях, пеленочном дерматите, поверхностных кожных ранах, для лечения солнечных ожогов.

Цинка ацетат входит в состав зинерита (комплексный препарат, содержащий также антибиотик эритромицин), применяется местно для лечения угревой сыпи. Препарат активен в отношении *Propionibacterium acne*.

Цинка аспартам (оксирич) назначается внутрь по 1 таблетке 3 раза в день при иммунодефицитных состояниях, хронических инфекциях, вялотекущем раневом процессе. Противопоказания: почечная недостаточность. Препарат не следует применять у детей, а также принимать непрерывно в течение более 3 мес.

Цинка сульфат используется при угревой сыпи, плохо заживающих ранах, облысении. Не применяют одновременно с тетрациклинами и НПВС. Начальная доза составляет по 1 таблетке 3 раза в день (до еды), затем (по мере исчезновения симптомов) она снижается до 2 и 1 раза в день. Цинка сульфат входит в состав комбинированного препарата диацин (включает также антигистаминный компонент — мебгидролин), который назначается по 1–2 драже в день при аллергических состояниях.

Препараты йода применяются наружно в качестве антисептических средств (5% спиртовой раствор йода, повидон-йод). Внутрь препараты йода принимают для восполнения дефицита этого микроэлемента. Основная форма выпуска — *йодид калия*, обеспечивающий максимальную биодоступность йода. Йод содержат также некоторые рентгеноконтрастные средства (омнипак, урографин), но он находится в них в виде недиссоциирующих соединений, поэтому применение рентгеноконтрастных средств не оказывает влияния на обмен этого микроэлемента.

Препараты селена выпускаются только в комплексе с витаминами.

Комплексные витаминно-минеральные препараты приведены в табл. 22.6.

Витрум — серия препаратов, применяемых преимущественно при повышенной потребности в микроэлементах и витаминах или их недостаточном поступлении. Назначаются для регулирования роста клеток организма, нормализации функционирования ряда систем, включая репродуктивную и иммунную, деятельности ЦНС, периферических органов и тканей, а также в качестве антиоксидантных средств.

Содержание микроэлементов в некоторых витаминно-минеральных комплексах

Торговое название	Су- точная доза	Желе- зо, мг	Медь, мг	Цинк, мг	Фтор, мг	Марга- нец, мг	Йод, мкг	Молиб- ден, мкг	Селен, мкг	Хром, мкг	Ни- кель*, мкг	Вана- дий*, мкг	Бор*, мкг	Олово*, мкг
Алфавит	3 таб.	14	1	15		2	150	45	70	50				
Алфавит 50+	3 таб.	10	1	15		2,3	150		55	20				
Алфавит диабет	3 таб.	15	1	18		3	150		70	150				
Алфавит мамино здоровье	3 таб.	20	1	12		1	150	25	40	25				
Алфавит школьник	3 таб.	10	0,7	5			50		20					
Алфавит детский сад	3 таб.	5	0,55	5		0,5	30		20					
Витрум	1 таб.	18	2	15		2,5	150	25	25	25	5	10		10
Витрум лайф	1 таб.		1,1	10		2			20					
Витрум плюс	1 таб.	18	2	15		3,5	150	160	25	65	5	10	150	10
Витрум плюс юниор	1 таб.	2,5		2			150							
Витрум пренатал	1 таб.	60		25										
Витрум центури	1 таб.	9	2	15		2,5	150	25	20	100	5	10	150	10
Витрум циркус	1 таб.	15												
Витрум юниор	1 таб.	18	2	15		1	150	20		20				
Джунгли с минералами	1 таб.	18	2	15			150							
Дуовит	1 др.	10	1	3		1		100						
Квадевит	1 таб.		1,56											
Компливит-актив	1 таб.	10	1	5	0,5	1	100		10					
Компливит «мама»	1 таб.	10	2	10		2,5								
Мульти-табс DD-4	1 таб.	18	2,5	15		3,8	150	250	125	125				
Мульти-табс GD	1 таб.	18	2,5	15		3,8	150	250	125	125				
Мульти-табс LG	1 таб.	10	1	5		1	70		25	20				
Мульти-табс LK	1 таб.	14	2	15		2,5	150		50	50				
Олиговит	1 др.	10	0,5	0,75	0,5	0,5		100						
Супрадин	1 таб.	1,25	0,1	0,5		0,5		0,1						
Супрадин Рош	1 др.	3,6	0,4	3		0,5				10				
Теравит	1 таб.	27	2	15		5	150	15	10	15				
Три-ви-плюс	1 таб.		2	40					40					
Упсавит мультивитамины	1 таб.		0,42	1,43					25					
Центрум	1 таб.	18	2	15		2,5	150	25	25	25	5	10		10
Центрум детский + экстра кальций	1 таб.	18	2	15		1	150	20		20				

Примечание: таб. — таблетки, др. — драже.

* Микроэлементы, не являющиеся жизненно необходимыми.

Алфавит — серия витаминно-минеральных комплексов, созданных с учетом совместимости компонентов. Суточная доза полезных веществ (витаминов и минералов) разделена на 3 таблетки так, чтобы устранить нежелательные взаимодействия между ними, которые могут возникать при хранении, усвоении в ЖКТ и метаболизме. За счет исключения отрицательных взаимодействий повышается эффективность усвоения витаминов и минералов.

Биовиталь — оказывает антиоксидантное действие, нормализует процессы свертываемости крови, минерализации костей и зубов, модулирует функции иммунной системы. Используется также для восполнения дефицита витамина С.

Джунгли с минералами — используются для нормализации обмена микроэлементов у детей, при отставании в росте, для профилактики побочных эффектов антибиотикотерапии.

Компливит «мама» — применяется для профилактики и лечения гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ при беременности и грудном вскармливании, при несбалансированном и неполноценном питании. Использо-

ется также в составе комплексной терапии инфекционных и других хронических заболеваний и в период реконвалесценции.

Компливит-актив — используется у детей и подростков в возрасте от 7 до 18 лет для профилактики и лечения гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ в период роста и развития, при повышенных физических и умственных нагрузках, при регулярных занятиях спортом, при недостаточном и несбалансированном питании.

Мульти-табс — серия препаратов, разработанных для разных возрастных категорий. Назначаются для профилактики нарушений обмена микроэлементов, а также в период реконвалесценции.

Упсавит — серия препаратов для восполнения дефицита микроэлементов, в состав которых входит витамин А (при длительном применении может развиваться его гипервитаминоз).

Центрум — серия препаратов для восполнения дефицита микроэлементов и витаминов. Применяют при лечении антибиотиками, несбалансированном питании, для сезонной профилактики гиповитаминозов.

Научное издание

Белоусов Юрий Борисович

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
И ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

Руководитель научно-информационного отдела
д-р мед. наук *А.С. Макарян*
Главный редактор *А.С. Петров*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.008014.07.09 от 08.07.2009 г.

Подписано в печать 01.02.10. Формат 70×100¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Petersburg».
Объем 54,5 печ. л. Тираж 3000 экз. Заказ № .

ООО «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
Тел./факс: (499) 245-45-55
E-mail: miarubl@mail.ru <http://www.medagency.ru>
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com
Телефоны: +380688347389, 8 (0432) 660510

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»
105005, Москва, ул. Ф. Энгельса, 46

ISBN 978-5-8948-1809-2



9 785894 818092